



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA CAROLINA VIVEIROS MONTEIRO

TERAPÊUTICA FOCAL DO CANCRO DA PRÓSTATA:

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

DOUTOR CARLOS JORGE DE CASTILHO RABAÇA CORREIA CORDEIRO

PROFESSORA ANABELA MOTA PINTO

Abril de 2018

RESUMO

O cancro da próstata constitui a neoplasia sólida mais na Europa, tendo-se assistido a um aumento da incidência nos últimos anos. Atualmente, os principais métodos de tratamento estão associados a complicações e morbilidades significativas, pelo que existe uma crescente procura por outras opções terapêuticas.

Este trabalho tem como objetivo explorar as principais técnicas do tratamento focal do cancro da próstata e os seus mecanismos fisiopatológicos através dos quais a destruição tumoral é alcançada.

Para a elaboração deste trabalho, foi feita uma revisão da literatura nas bases de dados *PubMed* e *The Cochrane Library* de artigos publicados nos últimos 10 anos, nas línguas inglesa, portuguesa, francesa e espanhola. A triagem dos artigos efetuou-se com base nos títulos e nos *abstracts*, a partir dos quais foi selecionado um total de 101 artigos.

Várias modalidades de energia têm sido estudadas na destruição tumoral. A criocirurgia utiliza baixas temperaturas para causar o congelamento da lesão. O HIFU provoca necrose de coagulação através do aumento da temperatura. A braquiterapia recorre à libertação localizada de radiação para causar a destruição das células neoplásicas.

A utilização destas técnicas minimamente invasivas permite a destruição da lesão tumoral localizada sem danificar os tecidos saudáveis adjacentes. Desta forma, é possível erradicar a neoplasia com uma morbilidade reduzida e com a manutenção da qualidade de vida do doente.

Palavras-chave: "Prostatic Neoplasms", "High-Intensity Focused Ultrasound Ablation", "Cryosurgery", "Cryotherapy", "Brachytherapy", "Focal therapy"

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common solid neoplasm in Europe, with an increased incidence in the latest years. Currently, the main treatment methods are associated with significant complications and morbidities, and there is a growing demand for other therapeutic options.

This work aims to explore the main techniques of focal treatment of prostate cancer and its pathophysiological mechanisms through which tumor destruction is achieved.

To this work, it was made a review of the literature in the *PubMed* and *The Cochrane Library* databases of articles published in the last 10 years in the English, Portuguese, French and Spanish languages. The articles were chosen based on titles and abstracts, from which a total of 101 articles were selected.

Several energy modalities have been studied in tumor destruction. Cryosurgery uses low temperatures to cause injury freezing. HIFU causes coagulation necrosis through increasing temperature. Brachytherapy uses the localized release of radiation to cause the destruction of neoplastic cells.

The use of these minimally invasive techniques allows for the destruction of the localized tumor lesion without damaging the adjacent healthy tissues. In this way, it is possible to eradicate cancer with reduced morbidity and to maintain the quality of life of the patient.

Key-words: "Prostatic Neoplasms", "High-Intensity Focused Ultrasound Ablation", "Cryosurgery", "Cryotherapy", "Brachytherapy", "Focal therapy"

INTRODUÇÃO

O cancro da próstata constitui a malignidade não-cutânea mais comum em homens idosos (idade superior a 70 anos) na Europa. (1) Em Portugal estima-se que tenha uma incidência de 82 casos por 100 000 habitantes e uma mortalidade de 33 por 100.000 habitantes, representando cerca de 3,5% de todas as mortes e mais de 10% das mortes por cancro. (2)

A probabilidade de um homem apresentar este tipo de neoplasia aumenta com o avançar da idade, sendo que em caucasianos a percentagem é igual à sua idade a partir dos 30 anos.(3, 4) Para além disto, uma elevada percentagem dos tumores prostáticos são de crescimento lento e de baixa agressividade, (5) pelo que a maioria dos homens não irá morrer como consequência desta patologia. (6)

O diagnóstico do cancro da próstata é suspeitado por níveis elevados do PSA e/ou achados anormais no toque rectal, que constituem a principal indicação para a realização de uma biópsia prostática.(1, 7)

Nas últimas décadas tem-se observado um aumento da incidência do cancro da próstata.(1, 8) Esta situação é atribuída a um crescente aumento da utilização do doseamento do PSA em testes de rotina, com conseqüente aumento do número de biópsias prostáticas realizadas e de neoplasias diagnosticadas. (9) Simultaneamente, verificou-se que a média do volume da doença em homens recentemente diagnosticados, diminuiu significativamente, (4) o que significa que mais homens estão a ser diagnosticados mais jovens (10) e numa fase inicial da doença. (8, 11)

O tratamento atualmente considerado “*gold standard*” inclui a prostectomia radical, radioterapia externa e braquiterapia. Contudo, estas são abordagens dirigidas a toda a glândula, estando por isso associadas a elevada morbidade. (12)

A aplicação de abordagens radicais sistemáticas associadas a uma diminuição da qualidade de vida,(11) poderá implicar o sobre-tratamento dos doentes.(12) Isto tem levado a questionar a necessidade das terapêuticas convencionais.(9)

Neste contexto, o tratamento focal surge como uma alternativa (13) que tem vindo a ganhar cada vez mais interesse.(14) Tem como principal objetivo eliminar seletivamente a lesão tumoral (6) e, simultaneamente, preservar a restante próstata e tecidos adjacentes, (8, 15) permitindo assim o controlo da neoplasia (8, 16) sem os efeitos adversos associados às terapêuticas atuais. (9, 13) Uma vez que esta abordagem com intuito curativo não é possível em todos os doentes, a correta seleção dos candidatos é crucial para o sucesso do tratamento.(4)

Este trabalho tem por objetivo explorar o conceito do tratamento focal aplicado ao cancro da próstata e fazer uma revisão literária de algumas das modalidades de energia que têm sido propostas, com ênfase nos mecanismos fisiopatológicos em que se baseiam para alcançar a destruição tumoral.

Entre as modalidades de energia mais estudadas, encontram-se: o HIFU (ultrassom focalizado de alta intensidade) que utiliza a energia dos ultrassons provocar a destruição das células, (6) a criocirurgia que induz o congelamento do tumor (8) e a braquiterapia focal que através da introdução de sementes radioativas na próstata provoca a destruição da lesão neoplásica. (17)

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão literária teve por base uma pesquisa bibliográfica efetuada nos meses de Julho e Agosto de 2017.

Numa fase inicial, a procura de informação seguiu o método “Pull” e foram consultadas as seguintes bases de dados: *PubMed* e *The Cochrane Library*.

Na plataforma *PubMed*, procedeu-se à identificação das palavras-chave aceites no Medical Subject Headings (MESH), tendo sido utilizadas combinações dos termos: "*Prostatic Neoplasms*", "*Cryosurgery*", "*Cryotherapy*", "*High-Intensity Focused Ultrasound Ablation*", "*Radiotherapy*", "*Radiobiology*", "*Cell Death/radiation effects*", "*Cell Death/radiotherapy*", "*Neoplasms/radiotherapy*", "*DNA Damage/radiation effects*", "*Brachytherapy/methods*" e "*Prostatic Neoplasms/radiotherapy*"; e do termo "*Focal therapy*", que não apresentava sinónimo MESH. A estes, foram aplicados os seguintes filtros: artigos publicados nos últimos 10 anos, estudos em humanos, nas línguas inglesa, portuguesa, francesa e espanhola. A triagem dos artigos efetuou-se primeiro com base nos títulos e de seguida com base nos *abstracts*, a partir dos quais foi selecionado um total de 101 artigos. (Tabela 1)

Termo	Nº de resultados	Seleção pelo título	Seleção pelo abstract
<i>"Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND "Focal therapy"</i>	371	140	27
<i>(("Cryosurgery"[Mesh] OR "Cryotherapy"[Mesh]) AND "Prostatic Neoplasms"[Mesh])</i>	315	112	20

("High-Intensity Focused Ultrasound Ablation"[Mesh]) AND "Prostatic Neoplasms"[Mesh]	324	114	25
("Brachytherapy/methods"[Mesh]) AND "Prostatic Neoplasms/radiotherapy"[Mesh]	891	159	17
("Radiotherapy"[Mesh]) AND "Radiobiology"[Mesh]	170	38	3
("Radiotherapy"[Mesh]) AND ("Cell Death/radiation effects"[Mesh] OR "Cell Death/radiotherapy"[Mesh])	277	25	5
"Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] AND "DNA Damage/radiation effects"[Mesh]	197	20	4
TOTAL			101

Tabela 1: Pesquisa na base de dados *PubMed*.

Na plataforma *The Cochrane Library* foram utilizadas combinações dos termos MESH: "Prostatic Neoplasms", "High-Intensity Focused Ultrasound Ablation", "Cryosurgery", "Cryotherapy", "Brachytherapy", do termo "Focal therapy", tendo sido aplicado o filtro de artigos publicados entre 2007 e 2017. A triagem dos artigos foi feita de modo semelhante à utilizada na plataforma *PubMed*, contudo não foram encontrados artigos de relevo para o tema em questão. (Tabela 2)

Termo	Nº de resultados	Seleção pelo título	Seleção pelo abstract
" <i>Prostatic Neoplasms</i> "[Mesh] AND " <i>Focal therapy</i> "	9		0
((" <i>Cryosurgery</i> "[Mesh] OR " <i>Cryotherapy</i> "[Mesh]) AND " <i>Prostatic Neoplasms</i> "[Mesh])	12		0
("High-Intensity Focused Ultrasound Ablation"[Mesh]) AND " <i>Prostatic Neoplasms</i> "[Mesh]	19		0
("Brachytherapy "[Mesh]) AND " <i>Prostatic Neoplasms</i> "[Mesh]	91		0
TOTAL			0

Tabela 2: Pesquisa na base de dados *The Cochrane Library*.

Os critérios de inclusão utilizados na pesquisa foram informações relativas aos mecanismos fisiopatológicos em que se baseiam as várias técnicas de tratamento focal do cancro da próstata.

Para além destas bases de dados, foram ainda consultados os seguintes sites nacionais e internacionais de referência que surgiram na pesquisa Web: Direção Geral da Saúde, Associação Portuguesa de Urologia, *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *European Association of Urology* (EAU) e Sociedade Portuguesa de Oncologia.

CANCRO DA PRÓSTATA LOCALIZADO

- **Fatores de Risco**

Existem 3 fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento do cancro da próstata, nomeadamente a idade, a raça afro-americana e a história familiar. (5) A hereditariedade desempenha um papel importante. Estudos revelam que um pequeno subgrupo de doentes (cerca de 9%) têm cancro da próstata hereditário, definido pela presença de 3 familiares afetados ou de pelo menos 2 familiares com início precoce da doença (antes dos 55 anos). A forma hereditária tem geralmente início cerca de 6 a 7 anos mais cedo relativamente aos casos espontâneos.(1)

Fatores exógenos como a dieta, consumo de álcool, exposição a radiação ultra-violeta, inflamação crónica e exposição ocupacional parecem influenciar a progressão da forma latente para a forma clínica da doença. Contudo, ainda não existe evidência suficiente de que alterações no estilo de vida diminuam o risco de cancro da próstata. (1)

- **Rastreio**

O rastreio pode ser feito de forma sistemática (rastreio de base populacional) ou oportunística (rastreio oportunista ou deteção precoce). Ambos os tipos de rastreio são realizados em doentes assintomáticos com o objetivo de reduzir a mortalidade por cancro da próstata e melhorar a qualidade de vida dos doentes. (5)

De um ponto de vista de saúde pública, o rastreio em massa não está indicado. (1) A maioria das organizações médicas recomenda que o rastreio seja realizado em regime de rastreio oportunístico, (5) com recurso ao toque rectal e doseamento do PSA no sangue periférico. (1)

Atualmente, as Guidelines da EAU (*European Association of Urology*) recomendam a realização de doseamentos iniciais de PSA a homens com alto risco de desenvolver cancro da próstata:

- Homens com idade superior a 50 anos de idade;
- Homens com idade superior a 45 anos de idade e história familiar de PCa;
- Africano-americanos com idade superior a 45 anos de idade;
- Homens com um nível de PSA superior a 1 ng / mL aos 40 anos de idade;
- Homens com um nível de PSA superior a 2 ng / mL aos 60 anos de idade. (1)

- **Diagnóstico Clínico**

Na maioria dos casos, numa fase precoce o cancro da próstata não apresenta qualquer sintoma.(2) Atualmente, mais de 50% dos novos diagnósticos ocorrem em doentes assintomáticos. Quando existe clínica, esta tende a ser inespecífica, embora possa sugerir patologia prostática. A sintomatologia da doença metastática é dominada pela dor óssea nas estruturas afetadas e por síndromes de compressão da medula espinhal aquando do colapso de corpos vertebrais patológicos.(5)

Desta forma, o diagnóstico de cancro da próstata é muitas vezes suspeitado por um toque rectal com resultado anormal ou por um valor de PSA sérico elevado. (1)

- Toque rectal
 - A maioria dos cancros da próstata estão localizados na zona periférica e podem ser detetados por toque rectal quando o seu volume é igual ou superior a 0.2 ml. Em cerca de 18% dos casos, a neoplasia é detetada apenas pelo toque retal, independentemente do valor do PSA. (1, 5)

– PSA (*Prostate-specific antigen*)

- O PSA é uma glicoproteína de cadeia simples produzida quase exclusivamente pelas células do epitélio ductal da glândula prostática. É secretado para o lúmen ductal, concentrado no plasma seminal e atinge a circulação por difusão através do estroma prostático. (5) Desta forma, o PSA é específico do órgão, mas não é específico do cancro da próstata, podendo estar elevado no caso de hiperplasia benigna da próstata, prostatite ou outras patologias não neoplásicas. (1)
- O PSA é um parâmetro contínuo, em que níveis mais elevados estão associados a uma maior probabilidade da presença de cancro da próstata. Ainda não está definido o valor exato do PSA normal, (1) mas 4 ng/mL é utilizado como valor de referência. Contudo, este valor é apenas indicativo do grau de suspeição de cancro. Nem sempre uma elevação do PSA significa a presença de cancro da próstata, assim como um valor de PSA inferior a 4 ng/mL nem sempre poderá excluir um tumor clinicamente significativo. (2)

Para o diagnóstico definitivo ser estabelecido, é necessária a confirmação histológica do adenocarcinoma na biópsia prostática. (1, 5)

– Biópsia Prostática

- Após estes procedimentos (toque rectal e doseamento do PSA) e caso se justifique, é efetuada uma biópsia prostática transrectal guiada por ecografia. (1)
- A recolha dos fragmentos deverá ser feita bilateralmente desde o ápex até à base. Fragmentos adicionais poderão ser obtidos em áreas que aparentem ser suspeitas no toque rectal e/ou ecografia. Para um volume prostático de 30 a 40

mL, deverão ser recolhidas pelo menos 8 amostras, sendo a recomendação de 12 fragmentos. (1)

- Apesar de ser um procedimento realizado na grande maioria dos casos em regime de ambulatório, associa-se a complicações relativamente frequentes como hematospermia (37.4%), hematúria com duração superior a 1 dia (14.5%) e rectorragia limitada (2.2%). Com a crescente evidência de resistência à profilaxia antibiótica clássica, a incidência de complicações infecciosas graves tem aumentado. (5)

- **Sistema de Classificação GLEASON**

Aquando da avaliação histológica da biópsia prostática, o cancro da próstata é classificado de acordo com o Sistema Gleason. Este sistema descreve os padrões de agressividade tumoral (grau 1 a 5). O grau 1 diz respeito ao padrão de crescimento menos agressivo (bem diferenciado) e o grau 5 ao padrão mais agressivo (pouco diferenciado). (18)

Os dois padrões mais comuns são então associados numa pontuação (2-10), com o padrão de crescimento mais comum sendo mencionado em primeiro lugar. Para ser contabilizado, o padrão (grau) tem de ocupar mais de 5% da amostra da biópsia. Se for visualizado um único padrão, este deverá ser duplicado para formar o grau Gleason. (18)

Escala de Gleason	Grau
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4) ou (3+5) ou (5+3)	4
9-10	5

Tabela 3: Adaptado de *International Society of Urological Pathology 2014 grade groups(1)*

A escala de Gleason constitui o fator prognóstico isolado mais relevante, preditor do comportamento clínico e da resposta à terapêutica.(1, 5) Desta forma, a doença localizada deve ser classificada em baixo, intermédio e alto-risco com o intuito de guiar o prognóstico e tratamento. (19) (Tabela 4)

Grupos de risco para o cancro da próstata localizado	
Baixo	PSA < 10 ng/mL e GS < 7 e T1-2a
Intermédio	PSA 10-20 ng/mL ou GS 7 ou T2b
Alto	PSA > 20 ng/mL ou GS > 7 ou T2c

Tabela 4: Grupos de risco para recorrência bioquímica do cancro da próstata localizado.

Adaptado de *European Association of Urology (1)*

- **Estadiamento Clínico do Cancro da Próstata**

É utilizada a classificação TNM (*tumor, node, metastasis*) para se efetuar o estadiamento clínico do cancro da próstata.(1)

- Categoria T: corresponde ao tamanho e a extensão local do carcinoma da próstata. (5)
É baseado no toque rectal, nível de PSA, biópsia prostática, ecografia transrectal e eventualmente ressonância magnética multi-paramétrica (mp-MRI). (1)

- Categoria N: corresponde ao envolvimento ou não dos gânglios linfáticos regionais pela neoplasia. (5) Deverá ser apenas realizado se influenciar diretamente as decisões terapêuticas. (1)
- Categoria M: definida pela presença ou ausência de metástases à distância. Os locais mais vezes atingidos por metástases de carcinoma da próstata são os ossos, os gânglios linfáticos distantes e, também, os pulmões ou o fígado. (5)

- **Tratamento atual do cancro da próstata localizado**

A conduta expectante está indicada em doentes não elegíveis a tratamento curativo local e em doentes com uma baixa esperança de vida. (1) Consiste numa estratégia de vigilância passiva, em que se iniciam medidas de tratamento paliativo após evidência clínica de progressão local ou sistémica. (5)

A vigilância ativa é indicada em doentes com um baixo risco de progressão da doença. (1) Consiste numa estratégia ativa de não tratamento do cancro da próstata, mantendo o doente sob vigilância apertada. Quando houver evidência de progressão da doença, é proposto tratamento com um intuito curativo. (5) O seguimento deverá ser baseado no toque rectal, PSA e biópsia repetidas. O intervalo ótimo de seguimento ainda não está definido. (1)

A prostectomia radical está indicada em doentes com cancro da próstata clinicamente localizado e com uma esperança média de vida superior a 10 anos. (5)

A radioterapia também pode ser utilizada no tratamento do cancro da próstata localizado. Nos doentes de baixo risco a dose total deverá ser de 74 a 78 Gy, e doentes de baixo risco, sem TURP (resseção transuretral da próstata) prévia, com um bom IPSS (*International Prostate Symptom Score*) e com um volume prostático inferior a 50 mL, deve-se oferecer

braquiterapia de baixa dose. Nos doentes de risco intermédio, a dose total deverá ser de 76 a 78 Gy em combinação com terapia de privação de andrógeno de curta duração. Os doentes de elevado risco, são tratados com uma dose total de 76 a 78 Gy em combinação com terapia de privação de androgénio de longa duração.(1)

SELEÇÃO DE CANDIDATOS

Uma parte essencial para o sucesso do tratamento focal é a correta seleção dos candidatos que poderão beneficiar do tratamento. (3, 4, 9)

Tal como foi referido anteriormente, a biopsia prostática para confirmação histológica do diagnóstico do cancro é guiada por ecografia.(20) Apesar de ser prático e de baixo custo,(21) este método apresenta algumas desvantagens, como a dificuldade em atingir a região anterior, apical e antero-lateral da glândula (3) e o facto de ser muito dependente do operador.(20, 21)

Estes inconvenientes aumentam o risco de sub-estimar a doença e dão origem a cerca de 25 a 30% de falsos negativos.(20) Existe assim uma possibilidade de um atraso no diagnóstico da neoplasia que poderá ter como consequência uma limitação nas opções terapêuticas curativas que poderiam ter sido disponibilizadas caso o diagnóstico fosse atempado. Deste modo, uma biopsia negativa não exclui a possibilidade de um homem ter cancro da próstata.(20)

Assim, a biopsia sistemática eco-guiada não é suficientemente precisa para ser utilizada na seleção dos candidatos ao tratamento focal.(9) É recomendada a realização de uma biópsia transperíneal por “template”.(8) A recolha das amostras a cada 5 mm com o auxílio de uma “template” permite confirmar ou descartar focos tumorais com volumes de 0.5

cc e 0.2 cc com 90% de certeza. Desta forma, é possível obter informações mais precisas acerca da distribuição espacial do tumor. (9)

- **MRI na seleção dos candidatos**

A MRI constitui atualmente a melhor modalidade para a visualização da lesão índex (16). Tem uma sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo de 86, 94 e 95%, respetivamente, para a identificação de tumores maiores que 0.5 mL, quando comparados com espécimes de prostatectomias radicais. (8)

A ressonância magnética multiparamétrica (mp-MRI) consiste na produção de imagens a partir da combinação de parâmetros anatómicos (sequências pesadas em T1 e T2) e funcionais (realce dinâmico contrastado, imagem pesada em difusão e espectroscopia). (7, 21)

A imagem pesada em T2 (T2W - *T2 weighted*) permite delinear a anatomia prostática com imagens de elevada resolução. (21)

A imagem pesada em difusão (DWI – *diffusion weighted imaging*) aproveita a variação na difusão das moléculas de água entre os tecidos normais e os patológicos, de forma a produzir os coeficientes de difusão (ADC - *diffusion coefficients*) que permitem a distinção entre o tecido maligno e o benigno. (21) Como o tumor tem uma elevada densidade de células, ele apresenta uma restrição na difusão de água. Assim, os valores ADC correlacionam-se inversamente com o grau Gleason do cancro da próstata. Sendo que valores baixos estão associados com um elevado grau Gleason. (7)

O realce dinâmico pelo contraste (DCE - *dynamic contrast enhanced*) envolve a administração intravenosa de contraste, seguida pela obtenção de imagens e medições de perfusão. O tecido tumoral é perfundido a uma velocidade diferente do tecido prostático

benigno. (21) Uma vez que os vasos tumorais são mais tortuosos do que os vasos normais, o meio de contraste origina um realce precoce do tumor, seguido por uma lavagem precoce.(7)

A espectroscopia (MRS - *MR spectroscopy*) permite a medição da atividade metabólica da próstata, (21) através da análise dos níveis específicos de creatina, citrato e colina na próstata. (7) As concentrações de colina e creatina aumentam em correlação com o volume e grau tumoral, enquanto que a concentração de citrato diminui. (21)

Desta forma, as características específicas do cancro da próstata na ressonância magnética incluem a hipointensidade nas sequências T2, restrição à difusão com hipossinal no mapa ADC e realce precoce com washout.(22)

A combinação destas sequências fornecem um diagnóstico mais preciso do que qualquer sequência individual, (7) sendo que, quanto maior o número de parâmetros analisados, maior a precisão na deteção do cancro da próstata. (21)

Comparada com a biópsia *standard*, a biópsia transperíneal da próstata com base na informação fornecida pela mp-MRI melhorou a taxa de deteção do cancro da próstata clinicamente significativo e reduziu o número de amostras recolhidas. (20)

Têm sido exploradas 3 técnicas da mp-MRI para melhor guiar as biopsias prostáticas e assim efetuar o correto estadiamento do cancro da próstata.(21)

1. “*In bore MR-guided biopsy*”

Neste procedimento, e após uma mp-MRI diagnóstica, o doente é biopsado enquanto se encontra no interior do aparelho da MR. Uma sequência é tirada para a visualização da lesão, de seguida a agulha é inserida por via transrectal ou transperíneal e outra sequência é tirada para confirmar a localização da agulha e por fim a biópsia é colhida.

Esta abordagem tem a vantagem de ser a forma mais precisa de biopsar as lesões identificadas como suspeitas na mp-MRI e assim reduzir a detecção de tumores clinicamente insignificantes. Além disso, são recolhidas menos amostras.(21)

As desvantagens incluem o desconforto para o doente, o treino adicional para o clínico, necessidade de 2 sessões de mp-MRI, o elevado custo e tempo (podendo levar entre 60 a 90 minutos).(21)

2. “Cognitive Registration”

É o método mais fácil de compreender e adotar. Neste método, as lesões suspeitas são identificadas na mp-MRI pré-biópsia e são biopsadas com recurso à ecografia através de uma estimativa mental da localização da lesão por parte do clínico após a revisão das imagens da mp-MRI.

A principal vantagem é que não requer treino adicional do operador com novos *softwares* ou *hardwares*. Tem como desvantagem a variabilidade inter-operadores, uma vez que depende em grande parte da experiência do mesmo.(21)

3. Biopsia de Fusão de Imagem (Eco-MRI)

É feita uma mp-MRI previamente à biópsia, através da qual são identificadas as lesões suspeitas. A informação é então enviada para uma plataforma de *software* de fusão que irá sobrepor a imagem da mp-MRI com a imagem da ecografia transrectal adquirida no momento do procedimento. O *software* de fusão funde os contornos da próstata das duas modalidades de imagem (Figura 1), permitindo ao clínico dirigir a colheita dos fragmentos às áreas suspeitas previamente determinadas pela mp-MRI. Este método tem demonstrado taxas de detecção superiores às biópsias sistemáticas.

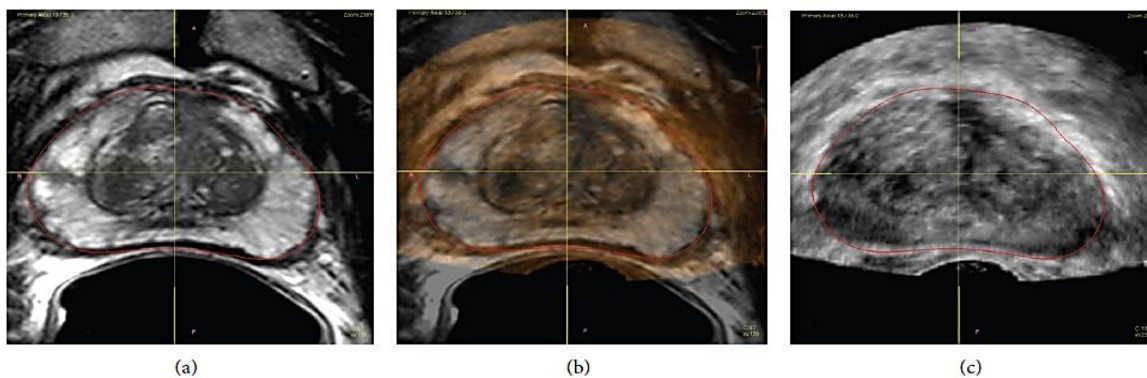


Figura 1: a) MRI da próstata; b) Fusão Eco-MRI; c) Ecografia da próstata. Referenciado de *Multiparametric MRI in Biopsy Guidance for Prostate Cancer: Fusion-Guided.*(21)

O sucesso desta abordagem depende do registo exato dos modelos da próstata em ambas as modalidades imagiológicas, de forma que no momento de fusão, os contornos da glândula coincidam. (21)

A biópsia de fusão eco-MRI foi desenvolvida numa tentativa de oferecer uma alternativa precisa e de baixo custo às biópsias *in-bore*, que pode ser realizada por qualquer urologista com um mínimo treino adicional. (21)

- **Critérios de inclusão**

De forma a selecionar os homens que provavelmente beneficiarão deste tipo de tratamento, têm sido utilizados vários critérios de inclusão. Estes critérios estão tipicamente relacionados com a localização e tamanho da lesão índex. (6)

O recente consenso internacional multidisciplinar recomendou critérios de inclusão para estudos de tratamento focal (Tabela 6). (6, 14)

Critérios de inclusão pelo consenso internacional multidisciplinar
PSA < 15 ng/ml
T1c – T2a
Gleason score de (3+3) ou (3+4)
Esperança média de vida > 10 anos
Qualquer volume prostático

Tabela 6: Critérios de inclusão pelo consenso internacional multidisciplinar.

Adaptado de *Focal therapy as primary treatment for localized prostate cancer: definition, needs and future*. (14)

Critérios menos restritivos foram propostos pelo consenso de estudos clínicos randomizados do cancro da próstata, estendendo os candidatos a alguns doentes de alto-risco.(14) (Tabela 7)

Critérios de inclusão pelo consenso de estudos clínicos randomizados do cancro da próstata
PSA > 20 ng/ml
Gleason score de (4+3) ou (4+4)
\leq T2c

Tabela 7: Critérios de inclusão pelo consenso de estudos clínicos randomizados do cancro da próstata. Adaptado de *Focal therapy as primary treatment for localized prostate cancer: definition, needs and future*. (14)

TRATAMENTO FOCAL

Dado que nos últimos anos se tem verificado um aumento dos diagnósticos de cancro da próstata (especialmente de baixo risco ou localizado) (6) e que as opções terapêuticas atuais estão associadas a uma significativa diminuição da qualidade de vida dos doentes, (11) surgiu a necessidade de se encontrar uma alternativa que permita combinar o controlo da neoplasia com uma reduzida morbilidade.(14) Neste contexto, o conceito do tratamento focal adaptado ao cancro da próstata está a ganhar cada vez mais interesse. (14)

O objetivo do tratamento focal é efetuar a ablação seletiva da lesão clinicamente relevante e evitar o dano aos feixes neurovasculares, uretra, esfíncter uretral, bexiga e recto. (6)

- **Multifocalidade**

O conceito do tratamento focal continua a ser um assunto alvo de controvérsia na comunidade urológica, pelo facto do cancro da próstata ser frequentemente multifocal. (12, 16) Este é o principal argumento contra a aplicação do tratamento focal na maioria dos homens.(23)

O cancro da próstata é uma doença multifocal em 50 a 80% dos casos.(3) Atualmente ainda não existe uma definição da multifocalidade e vários critérios têm sido utilizados: *wise et al.* considerou focos tumorais separados espacialmente por pelo menos 3 mm, *Ruijter et al.* definiu como uma separação de 4 mm. De notar que a análise da multifocalidade acarreta algum grau de subjetividade, uma vez que os focos tumorais não se apresentam como formas ovóides bem delimitadas, mas sim como áreas sólidas e outras áreas menos distintas. (23)

Atualmente, existem 2 teorias que explicam a base genética da multifocalidade:

- Teoria Uniclonal: sugere que um evento transformador ocorre numa única célula com propagação do clone pela próstata, resultando em focos tumorais geneticamente iguais, mas topograficamente distintos. Esta teoria propõe que a multifocalidade é consequência da metastização intra-prostática de células de um tumor primário. (23)
- Teoria Multiclonal: defende que os focos tumorais são geneticamente diferentes, resultando da transformação independente de células epiteliais distintas.(23)

Vários micro-tumores na mesma glândula podem apresentar graus Gleason diferentes.(3)
Existem também casos que apoiam a teoria uniclonal, pelo que esta não pode ser inteiramente excluída do cancro da próstata.(23)

- **Lesão Índice**

Geralmente, o cancro da próstata multifocal consiste num foco tumoral dominante e um ou mais focos tumorais secundários, de menor volume. (23)

A hipótese da lesão índice sugere que uma única lesão é responsável pela progressão local da doença, metastização e morte do doente. (24) Define-se como a maior lesão tumoral (3) encontrada na próstata e geralmente constitui 80% do volume tumoral total. Os restantes 20% correspondem a lesões mais pequenas e clinicamente insignificantes. (24) Tem sido proposto que o volume tumoral crítico que se correlaciona com a lesão clinicamente significativa é de 0.5 ml. (8)

Apesar da maioria dos casos de cancro da próstata ser multifocal, o estadio e grau Gleason da doença são geralmente definidos pela análise histológica da lesão índice. (24) Muitas vezes esta lesão apresenta a população de células tumorais menos diferenciada e com maior potencial maligno.(3)

Neste contexto, a ideia de tratar apenas a lesão dominante tornou-se atrativa. (3, 14) Se esta hipótese estiver correta, a ablação da lesão índice pode ser tão eficaz como tratar todo o cancro presente na próstata. (24)

- **Orientação imagiológica do tratamento focal**

Um dos desafios no tratamento focal é direcionar a energia ablativa apenas ao alvo tumoral, sem danificar a restante próstata.(12) Para que isto seja possível, a boa visualização do tumor durante a realização do procedimento é essencial. (9)

Inicialmente, a ecografia transrectal constituía a principal modalidade de imagem utilizada para guiar o tratamento (6) às regiões anatómicas onde o cancro supostamente estaria localizado, com base nos resultados de biópsias sistemáticas anteriores.(14)

Com os avanços tecnológicos, a MRI começou a ser incorporada nos procedimentos do tratamento focal, possibilitando a aquisição de imagens com melhor qualidade e a realização de tratamentos cada vez mais focalizados. (7)

Comparativamente à ecografia, a MRI apresenta inúmeras vantagens:

- Fornece imagens anatómicas com elevada resolução espacial e contraste;(6)
- Fornece imagens em vários planos;(6)
- Permite aceder à porção anterior da glândula;(6)
- Tem a capacidade de medir a distribuição da temperatura e extensão da área de ablação em tempo-real (6) através da utilização de sequências específicas designadas de termometria.(11, 14)

Desta forma, a mp-MRI tem emergido como uma ferramenta promissora na área do cancro da próstata.(7)

- **Técnicas de ablação local**

Consoante o tamanho e localização dos focos tumorais, a ablação seletiva dos mesmos pode ser aplicada de várias formas (Figura 2):

- Hemiablação: o lobo da próstata que contém a lesão dominante é identificado por mp-MRI e todo o lobo direito ou esquerdo, bem como o feixe neurovascular é destruído.
- Ablação extensa: é identificada a lesão dominante num lobo e um foco mais pequeno no lobo contra-lateral. De modo a tratar todas as lesões tumorais identificáveis, para além do lobo da lesão índice e respetivo feixe neurovascular, a área de ablação é estendida a uma porção do lobo onde se encontra o foco mais pequeno.
- Ablação do quadrante: a ablação é dirigida apenas à lesão dominante e respetivo feixe neurovascular, com preservação do restante lobo.
- Ablação focal: a lesão índice é destruída, mas o feixe neurovascular é preservado.(6)

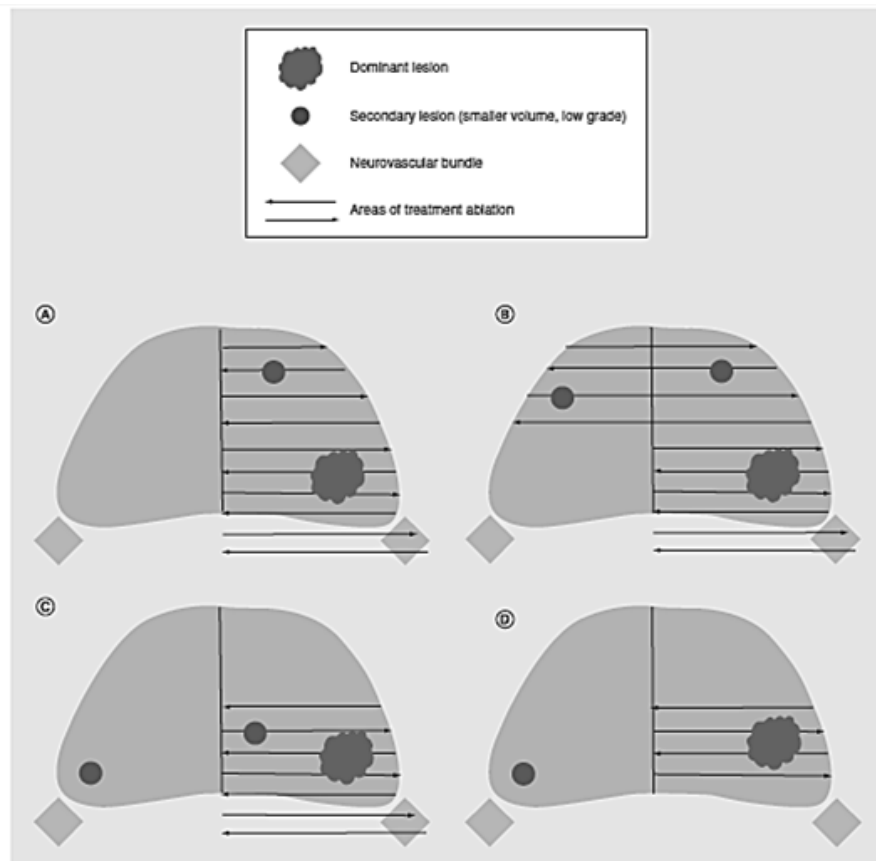


Figura 2: Técnicas de ablação local. A) Hemi-ablação; B) Ablação extensa; C) Ablação do quadrante; D) Ablação focal. Adaptado de *MRI-guided focal therapy of prostate cancer*.(6)

- **Modalidades de energia**

Várias fontes de energia têm sido propostas para efetuar o tratamento focal do cancro da próstata e atingir a “trifecta” de eficácia oncológica, continência urinária e potência sexual. (12)

Idealmente, estas energias deverão ser facilmente introduzidas na glândula, direcionadas e posicionadas por um método imagiológico, permitindo preferencialmente a monitorização em tempo real, e ser capazes de destruir as células tumorais.(11, 24)

Entre as modalidades mais estudadas, encontram-se: a criocirurgia, o ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) e a braquiterapia focal. (8)

A criocirurgia permite a aplicação de baixas temperaturas por via transperíneal na próstata, levando ao congelamento da lesão tumoral e morte celular. (12)

O HIFU (ultrassom focalizado de alta intensidade) converte a energia dos ultrassons em energia térmica, condicionando um aumento de temperatura que provoca necrose de coagulação da lesão.(8)

A braquiterapia consiste na introdução de sementes na próstata que libertam doses de radiação no interior de um volume alvo. (25)

- **Dosimetria**

A dosimetria refere-se à definição da quantidade de energia utilizada para destruir um volume alvo. De acordo com o tipo de energia utilizada, a dosimetria pode ser expressa de várias formas.(14)

Nas termoterapias como o HIFU pode ser expressa através de Watts/cm^2 aplicados por um intervalo de tempo (segundos) ou através da temperatura ($^{\circ}\text{C}$) a ser atingida e o tempo de exposição dos tecidos a essa temperatura. (14)

Nas terapias que envolvem radiação, a energia é geralmente expressa em Grays (energia em joule pelo peso em Kg).(14)

Um outro aspeto a considerar é se a dosimetria é definida através de parâmetros personalizados ou genéricos. Na primeira situação, os parâmetros são otimizados individualmente para cada doente, tendo em conta o volume, forma e localização do alvo. Nos

parâmetros genéricos, as configurações são aplicadas invariavelmente em todos os casos. A abordagem personalizada é mais eficaz, mas mais complicada de aplicar na rotina clínica.(14)

- **Entrega da energia**

A entrega da energia pode ser efetuada de duas formas: intersticial ou não intersticial.

Na abordagem não intersticial, a fonte de energia encontra-se fora do órgão e o feixe de energia atravessa os diferentes tecidos até alcançar o alvo. Apesar deste método apresentar a vantagem de não ser invasivo, a dosimetria deve ter em conta que a energia também pode afetar os tecidos adjacentes. Além disto, movimentos da glândula também podem dificultar este procedimento.

Na abordagem intersticial, a fonte de energia é colocada no interior da próstata. O principal problema é o carácter invasivo deste método devido ao posicionamento da fonte no interior da glândula. Para além de que o edema e hemorragia induzidos podem interferir com a boa visibilidade do procedimento.(14)

CRIOCIRURGIA

A criocirurgia foi a primeira modalidade de energia a ser utilizada para o tratamento focal do cancro da próstata.(11, 24)

Esta técnica utiliza temperaturas extremamente baixas para provocar a destruição localizada do tecido. (11)

O arrefecimento da próstata é obtido através do posicionamento estratégico de *cryoprobes* numa região alvo da glândula,(26) que irão expor o tecido tumoral a ciclos

repetidos de congelamento e descongelamento, tendo como consequência a morte celular (27) através de mecanismos diretos e indiretos.(14)

Esta abordagem é cuidadosamente monitorizada através da combinação da ecografia (28) e termossensores, (22, 24) permitindo maximizar a destruição tumoral e, simultaneamente, minimizar os danos em tecidos saudáveis adjacentes. A ablação poderá ser direcionada a uma porção ou a toda a glândula. (26)

- **Técnica**

A criocirurgia é efetuada sob anestesia geral, com o doente na posição de litotomia dorsal e geralmente através de uma abordagem percutânea transperínea.(29)

Neste procedimento existem 3 componentes principais: os *cryoprobes*, os termossensores e o cateter de aquecimento uretral.

A inserção dos *cryoprobes* na próstata pode ser feita com recurso a uma grelha de braquiterapia ou através de uma técnica de mãos livres (30) sob orientação da ecografia transrectal (Figura 3). (28, 31) O número de *cryoprobes* utilizados e o seu exato posicionamento varia consoante a área a destruir.(29)

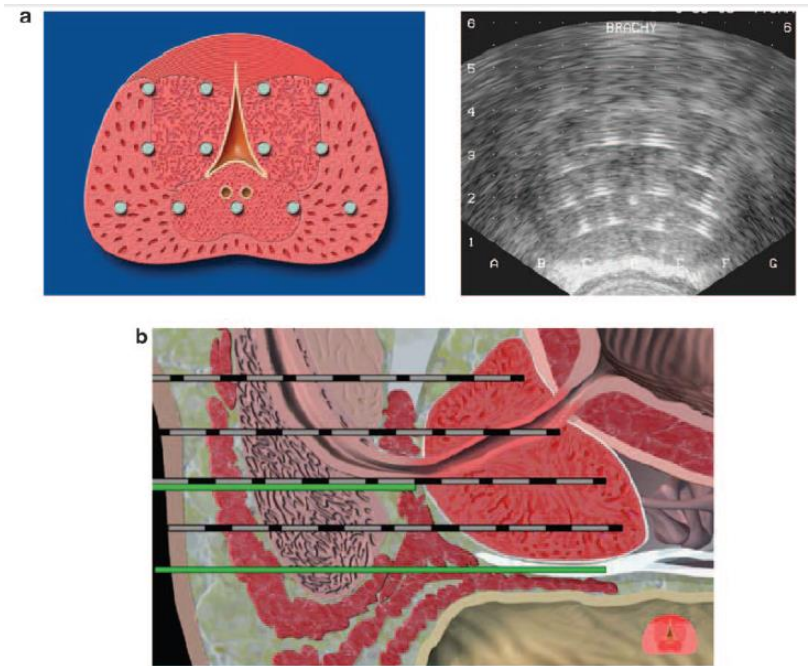


Figura 3: Posicionamento dos *cryoprobes*: a) representação esquemática da vista transversa e imagem ecográfica; b) representação esquemática da vista longitudinal. Referenciado de *Cryoablation of the prostate: technical recommendations*.(32)

Os termosensores são posicionados em localizações precisas para a monitorização da temperatura, com o intuito de assegurar que a temperatura letal é atingida nas áreas que se pretende eliminar e minimizar os danos aos tecidos normais. (29) As principais estruturas a proteger são o recto, o esfíncter uretral e os feixes neurovasculares. (14)

Um citoscópio flexível é utilizado para assegurar que as agulhas estão corretamente situadas (28, 29) e que não perfuraram a bexiga ou uretra. Em seguida, o citoscópio é removido e um cateter de aquecimento uretral é colocado através de um fio guia. Este sistema foi concebido para fazer circular uma solução salina quente através de um cateter de lúmen duplo, (29) de forma a manter o lúmen uretral perto de temperaturas corporais enquanto o tecido prostático envolvente está a ser congelado. Constitui assim uma fonte de calor externo que poderá contrariar os efeitos da crioablação (33) e proteger a mucosa uretral. Quando o

aquecimento é feito de forma eficaz, verifica-se uma diminuição significativa nas taxas de incontinência e retenção urinária.(34)

Assim que os *cryoprobes* são ativados, o gás que se encontra a elevadas pressões no seu interior, circula até à extremidade do *cryoprobe*, onde se expande à pressão da sala e provoca uma diminuição da temperatura. (29) (Figura 4). Isto irá resultar na formação de uma ‘bola de gelo’ que é visualizada pela ecografia à medida que é formada (32) e cujo tamanho pode ser manipulado. (35) O tamanho da criolesão varia consoante o tipo e número de *cryoprobes*, a distância entre as agulhas, a duração do procedimento e o número de ciclos de congelamento-descongelamento. (14)

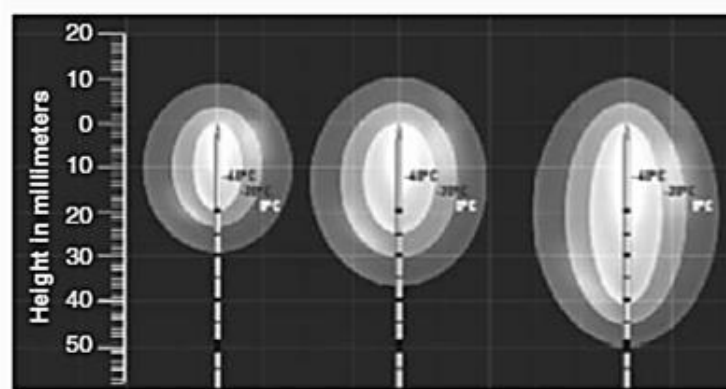


Figura 4: Formação da bola de gelo. Adaptado de *Focal cryotherapy of localized prostate cancer: a systematic review of the literature*. (27).

É efetuado um ciclo duplo de congelamento-descongelamento, em que cada fase é capaz de induzir lesão nas células. (36)

A temperatura mínima a utilizar no procedimento de crioterapia é o principal determinante de morte celular e tem sido estudada intensivamente ao longo da história da crioterapia. Estudos *in vitro* e em animais demonstram que -40°C é a temperatura crítica em que ocorre morte celular. Além disto, o conhecimento das propriedades físicas da água sugere que pequenos volumes de água líquida (como a célula) não têm a capacidade de permanecer

na fase líquida em temperaturas inferiores aos -40°C . (29) Isto sugere que a esta temperatura, toda a água no interior da célula seria cristalizada, levando à formação de gelo intracelular letal.(37)

A duração a que se deve manter esta temperatura ainda não está definida, mas é prática comum a utilização de um intervalo de 2 a 5 minutos.(38)

Uma vez que o frio se propaga distalmente a partir do *cryoprobe*, (38) verifica-se a existência de um gradiente de temperatura, com a temperatura a diminuir à medida que a proximidade à sonda aumenta.(27) Deste modo, a temperatura de -40°C é atingida nas áreas adjacentes ao *cryoprobe*, (29, 32) enquanto que a margem da massa congelada apresenta temperaturas mais elevadas entre -20°C a 0°C , onde a destruição celular não é completa.(37) (Figura 4)

Por este motivo, é comum a aplicação de 2 ciclos de congelamento (congelamento-descongelamento-congelamento), com o intuito de intensificar os efeitos lesivos do primeiro congelamento e de estender o limite letal, assegurando a destruição completa do tecido tumoral (38). Muitos estudos *in vivo* e *in vitro* têm demonstrado que ciclos de congelamento duplos fornecem um claro benefício comparativamente a ciclos únicos de tratamento.(29)

Entre as duas fases de congelamento, é efetuado o descongelamento, com duração de 3 a 5 minutos. Como o segundo congelamento é iniciado em tecido hipotérmico, este é mais rápido e extenso.(38)

Todo este processo é monitorizado em tempo real através da ecografia transrectal.(12, 24) Uma vez que o gelo apresenta uma menor densidade do que a água, (29) cerca de 99% das ondas acústicas emitidas pelo ecógrafo, são refletidas pela superfície da “bola de gelo”. (24, 34) Assim, à medida que o tecido é congelado, é possível a visualização (Figura 5) em tempo real do crescimento da área hipocóica negra

(correspondente à área congelada), envolvida por uma linha hiperecótica branca (correspondente à margem). O limite externo da linha hiperecótica encontra-se a cerca de 0°C e o limite interno (cerca de 3 a 4 mm para o interior) encontra-se a -20°C. A temperatura de -40°C está geralmente a 5 a 6 mm da borda congelada. (39) Isto permite ao operador controlar a extensão da crioblacão e assegurar a manutenção de uma margem de segurança de forma a proteger estruturas vitais. (34)

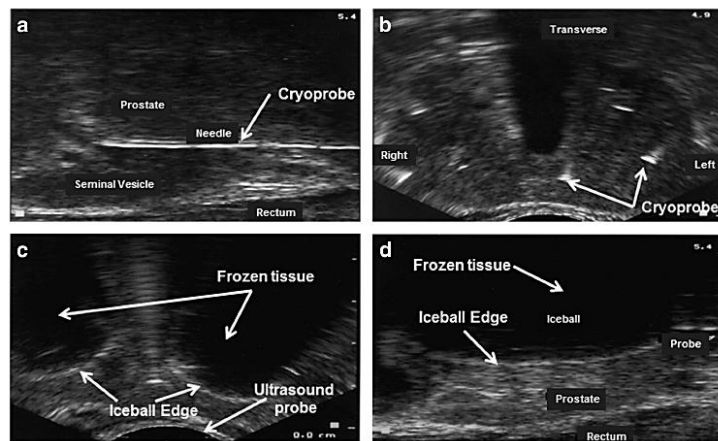


Figura 5: Ecografia da próstata durante a criocirurgia. Adaptado de *Re-purposing cryoablation: a combinatorial ‘therapy’ for the destruction of tissue.*(38)

Como a “bola de gelo” absorve os ultrassons, ela bloqueia a visualização das estruturas que se encontram atrás, pelo que o processo de congelamento é realizado numa direção de anterior para posterior. (29)

- **Tecnologia**

O componente principal é o sistema de crioblacão. Este sistema é constituído por uma consola que contém o monitor do computador, múltiplos canais de conexão dos *cryoprobes*, tomadas dos termossensores e as entradas de árgon e hélio. (29)

O sistema possui interfaces computadorizadas que permitem a fácil visualização do cilindro de gás, dos termossensores e informações sobre os *cryoprobes*. O *software* dá ao clínico o máximo de controlo sobre todos os aspetos do procedimento da crioterapia. (29)

Atualmente existem 2 fabricantes que produzem sistemas de crioterapia aprovados nos EUA pela FDA: *Galil Medical* e *HealthTronics*. (29)

Ambos os sistemas utilizam o argon para o efeito de congelamento, que tem a vantagem de proporcionar um arrefecimento mais rápido e de ser mais responsivo ao controlo por parte do operador (tem a capacidade de mudar de -185°C a $+40^{\circ}\text{C}$ em 30 segundos) quando comparado com os antigos sistemas de nitrogénio (1 a 2 minutos). (29)

Os *cryoprobes* são produzidos em vários diâmetros, comprimentos e capacidades de congelamento. O design varia, mas todos os dispositivos de 3ª geração são capazes de gerar uma “bola de gelo” na sua extremidade através do efeito *Joule-Thompson*, segundo o qual um gás experimenta uma mudança de temperatura quando sofre descompressão. Neste caso, é utilizado o gás argon que circula no interior do *cryoprobe* a elevadas pressões (3000 psi) e quando chega à extremidade do dispositivo, expande-se à pressão da sala (15 psi) provocando uma diminuição da temperatura (Figura 6). (29)

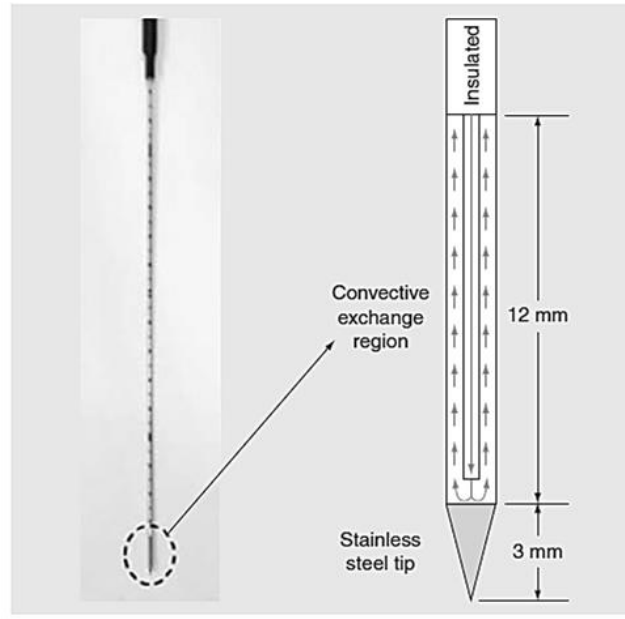


Figura 6: Diagrama simplificado do *cryoprobe* da *Galil Medical, Inc.* Adaptado de *Technological aspects of delivering cryotherapy for prostate cancer.* (29)

As principais diferenças entre os dois fabricantes residem no método de descongelamento e no diâmetro dos *cryoprobes*. Para produzir o aumento da temperatura, geralmente o argon é substituído pelo hélio no interior do *cryoprobe*. Contudo, o último modelo feito pela *Galil Medical* utiliza um sistema de aquecimento interno, em substituição do hélio, constituindo o único sistema a funcionar apenas com um gás. Relativamente ao diâmetro dos *cryoprobes*, a *Galil Medical* fabrica *cryoprobes* mais finos (17 gauge – 1.5mm) e a *HealthTronics* maiores (15 gauge – 1.7mm).(29)

Os fabricantes também produzem os termosensores com o intuito de monitorizar a temperatura, sendo que os mais recentes têm a capacidade de monitorizar múltiplas temperaturas ao longo do comprimento da agulha. (29)

- **Mecanismos de Lesão Criogénica**

Após a colocação dos *cryoprobe*s no interior da glândula prostática e sua ativação, o calor é extraído do tecido alvo, iniciando-se a diminuição da temperatura. (38)

As consequências ablativas do congelamento seguem uma cronologia relativamente definida (38), sendo que um dos primeiros efeitos provocado no tecido pela redução da temperatura é formação de cristais de gelo. (40)

Inicialmente, a formação de cristais de gelo ocorre no meio extracelular, com comprometimento da morfologia do tecido. Uma vez que os solutos não incorporam o gelo, existe a criação de um ambiente hiperosmolar no exterior da célula, com um aumento da pressão osmótica de ≈ 350 mOsm para ≈ 8000 mOsm. Este gradiente osmótico provoca um movimento de água para fora das células, gerando um efeito de desidratação e encolhimento das mesmas e culminando num estado hiperosmótico letal. (38) As células ficam com uma elevada concentração intracelular de eletrólitos, resultando no stress dos organelos e membranas celulares, que contribuem para a morte celular.(41)

À medida que o congelamento progride, dá-se um super-arrefecimento do restante fluido intracelular e os cristais de gelo começam a formar-se no interior da célula, levando à ruptura física dos organelos e membrana celular. (27)

As células que sofrem rotura libertam os seus conteúdos intracelulares, entre os quais citocinas e quimiocinas, que recrutam células imunes circulantes gerando uma resposta imune local, assim como potencialmente sistémica.(38)

Devido à existência do gradiente de temperatura ao longo da massa tumoral, nem todas as células são expostas ao mesmo efeito. (27) Os fenómenos descritos até ao momento, predominam na região adjacente à sonda, onde a velocidade de arrefecimento é

mais rápida (37, 38) e a temperatura é mais baixa. Isto limita o processo de desidratação celular, (38) pois como a difusão de água através da membrana é um processo velocidade-dependente, a água não consegue sair da célula a tempo de equilibrar osmoticamente os compartimentos intra e extracelulares, resultando no congelamento do fluido intracelular (41). Acredita-se que nesta região as células morrem predominantemente através da rotura induzida pelo trauma mecânico causado pelos cristais de gelo.(42) Esta necrose dependente da rotura ocorre durante a primeira hora após o descongelamento.(38)

Na região mais distante do *cryoprobe*, onde a taxa de arrefecimento é mais lenta (29) e a temperatura permanece mais elevada,(42) as células têm a oportunidade de desidratar eficazmente e potencialmente evitar a formação de gelo intracelular. Nesta região, a disrupção física das células é menos prevalente (38) e a destruição celular é incompleta, sendo possível a sobrevivência de algumas células. (42) As células que foram danificadas mas não sofreram rotura durante o congelamento, são adicionadas a um continuum de morte celular, (38) em que a apoptose e necrose secundária constituem os principais mecanismos de destruição .(36)

Para além disto, o congelamento contribui de uma forma indireta para a morte celular, através de lesão das estruturas vasculares. (29) Os cristais de gelo provocam a abrasão dos vasos sanguíneos e à medida que as células endoteliais são lesadas, a membrana basal é exposta, levando à formação de microtrombos. (38) A estase vascular desenvolve-se dentro de poucas horas (38) após o descongelamento e constitui um mecanismo de lesão major.(36) Esta perda de suprimento sanguíneo do tumor leva a uma necrose isquémica que atinge um pico dentro de uma semana. (38)

O descongelamento entre os ciclos de congelamento causa ainda mais dano celular. (29) Durante esta fase dá-se uma recristalização, em que os cristais de gelo sofrem um

rearranjo e coalescem em cristais maiores, intensificando assim os seus efeitos no tecido tumoral. (38)

Eventualmente, o gelo irá derreter e provocar uma diminuição da osmolaridade extracelular. O fluido libertado sofre então um influxo para as células previamente hiperosmóticas, resultando em edema e lise celular (29, 41). É recomendada uma repetição do ciclo de congelamento, de forma a intensificar os seus efeitos destrutivos. (37, 41)

Os processos apoptóticos começam aquando do descongelamento e atingem os níveis máximos dentro de 12 a 24 horas. (38) A apoptose está tipicamente associada com a zona periférica do congelamento e pode ser induzida por duas vias: a via extrínseca ou mediada pela membrana celular (ativação da caspase-8) e a via intrínseca ou mediada pela mitocôndria (ativação da caspase-9).(42)

A via intrínseca constitui a forma predominante de morte celular tardia da crioablação. (42) As células sobreviventes sofrem apoptose estimulada pelo stress bioquímico associado com a concentração intracelular de solutos. (43) Pensa-se que danos na mitocôndria sinalizam a ativação das caspases, que através da clivagem de várias proteínas levam à indução da apoptose. (29)

A extensão da cascada de morte celular apoptótica ocorre também pela ativação da via extrínseca. Tem sido reportado que a exposição a temperaturas baixas (inferiores a -30°C) resulta numa rápida iniciação e progressão da via apoptótica extrínseca mediada pela membrana. (37)

É a combinação dos vários insultos físicos, estruturais e bioquímicos que provoca a ablação completa do cancro da próstata. (43) (Tabela 8)

Mecanismos de lesão criogénica
Gelo extracelular
Hiperosmolaridade
Disrupção do volume celular
Desnaturação de proteínas
Gelo Intracelular
Disrupção da membrana celular
Estase vascular
Ativação de uma resposta imune

Tabela 8: Mecanismos de lesão criogénica. Adaptado de *Re-purposing cryoablation: a combinatorial “therapy” for the destruction of tissue.*(38)

A análise histológica da lesão criogénica é caracterizada por 2 zonas principais: uma zona central de necrose de coagulação (correspondente à área congelada), rodeada por uma zona periférica relativamente fina (margem de congelamento), em que a destruição celular pode ser incompleta (36) e os principais mecanismos de morte celular são a apoptose e necrose. (37) Para além desta margem, encontra-se uma zona hipotérmica não congelada.(36)

No período pós-descongelamento, a isquemia provoca a libertação de mediadores vasoativos (41) que levam à formação de uma borda hiperémica em redor do volume previamente congelado, com influxo de células inflamatórias para o interior do tecido necrótico. A zona central congestionada torna-se então edematosa e necrótica dentro de alguns dias.(36)

A reparação do tecido começa pouco tempo após o descongelamento, através da infiltração de células inflamatórias (linfócitos e macrófagos) para o interior do tecido

necrótico (36), em resposta à libertação de citocinas e quimiocinas libertadas pelas células danificadas.(37)

Nas semanas e meses seguintes, o tecido necrótico é lentamente removido (36) pela atividade fagocítica das células inflamatórias e substituído por uma cicatriz fibrosa de colagénio bem demarcada.(27, 37)

Um procedimento crioablativo eficaz deve tirar proveito de todo o espectro de fatores que contribuem (37) para atingir a temperatura letal no tecido alvo e assegurar uma margem de segurança em redor do tumor.(36)

A técnica crioablativa ideal requer que o tecido seja congelado rapidamente, descongelado lentamente e completamente e depois exposto a um segundo congelamento. (36, 37) Durante o procedimento existem vários fatores que o operador pode controlar e que são determinantes para o sucesso do tratamento (Tabela 9).

- Taxa de congelamento: uma rápida velocidade de arrefecimento tem sido demonstrada ser mais destrutiva. Com taxas de congelamento mais lentas, as células têm a capacidade de se adaptar através da perda de água para o meio extracelular, reduzindo a probabilidade de formação de cristais de gelo intracelulares e de morte celular. (43)
- Temperatura mínima: a viabilidade das células tumorais diminui acentuadamente à medida que a temperatura diminui, sendo evidente a morte celular quase completa aos -40°C. (37)
- Taxa de descongelamento: estudos *in vitro* confirmam que a ablação do cancro da próstata é melhor com a aplicação de taxas mais lentas de descongelamento, (43) uma vez que intensificam os efeitos destrutivos provocados pelas baixas temperaturas. (29)
- Ciclo congelamento-descongelamento: as células que não foram destruídas durante o primeiro congelamento estão suficientemente stressadas de forma que um segundo

congelamento é letal. Assim, é recomendado um duplo ciclo de congelamento-descongelamento.(43)

Eventos no ciclo de congelamento-descongelamento	
Evento	Melhor prática
Taxa de arrefecimento	Rápida
Temperatura mínima	-40°C
Duração da temperatura mínima	5 minutos
Taxa de descongelamento	Lenta
Repetição do ciclo C-D	2x
Duração do intervalo C-D	Igual ao tempo de congelamento

Tabela 9: Eventos no ciclo de congelamento-descongelamento. Adaptado de *Re-purposing cryoablation: a combinatorial ‘therapy’ for the destruction of tissue.*(38)

HIFU

A capacidade das ondas de ultrassom causar a destruição do tecido humano foi primeiramente sugerida em 1942 por *Lynn et al.* (13) Ao longo da década de 1950, o HIFU continuou a ser investigado e começou a ser implementado no tratamento de doenças do sistema nervoso central, através da destruição de estruturas cerebrais.(44) Contudo, foi apenas na década de 1990 que a técnica foi aplicada na glândula prostática, inicialmente no tratamento da hiperplasia benigna da próstata e posteriormente no cancro da próstata. (40)

O ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) é uma técnica minimamente invasiva (45) que utiliza um transdutor para gerar um campo de ondas de ultrassom que é

direcionado para um ponto distante no tecido. (46-48) A energia destas ondas é suficiente para causar uma elevação local da temperatura (46) e destruição do alvo terapêutico.(13) Este conceito é semelhante à utilização de uma lupa para focar os raios de sol num papel para começar um fogo. (48)

O padrão de focalização desta abordagem permite atingir especificamente uma lesão, enquanto o tecido circundante é preservado.(13, 49) Ao contrário do tratamento com radiação, não existe uma dose limite e o procedimento pode ser repetido se necessário.(45, 49)

- **Técnica**

O procedimento pode ser realizado sob anestesia geral ou epidural. (28, 50)

A sonda endorectal é colocada no interior de um balão de látex preenchido com um fluido frio (51) ($\approx 15^{\circ}\text{C}$), introduzida na cavidade rectal e direcionada para a próstata. (49, 52) Uma vez que as propriedades físicas da água e tecido são semelhantes, este líquido funciona como uma interface entre o transdutor e o recto, fazendo com que a absorção ou reflexão dos ultrassons seja mínima.(53) A baixa temperatura do fluido permite o arrefecimento da parede rectal,(54) minimizando assim possíveis danos na mucosa rectal.(14, 44)

A via transrectal é ideal para a posição anatómica da próstata, pois o transdutor pode ser inserido no recto e ficar a cerca de 5 cm do alvo, sem estruturas intermediárias entre o recto e a glândula.(50) Além disto, a sonda permite tanto a visualização do procedimento como a produção da energia a ser utilizada no tratamento.(8)

Após a definição dos limites da região alvo pelo operador, é realizado o tratamento, durante o qual a ecografia assegura que o feixe de HIFU é mantido na área alvo. (51) Geralmente, o campo de ultrassons divergente do transdutor imagiológico e o campo do

transdutor terapêutico estão sobrepostos, de forma que seja possível visualizar o feixe do HIFU através da ecografia.(52)

O sistema HIFU utiliza os mesmos princípios que a ecografia diagnóstica, diferindo nos valores de alguns parâmetros. Enquanto que a ecografia típica utiliza altas frequências de 1 a 20 MHz e baixas intensidades de 0.001 a 0.003 W/cm³, provocando um efeito biológico mínimo nas células, o HIFU funciona num espectro de frequências de 0.8 a 1.6 MHz e intensidades que atingem os 10000 W/cm³ ou mais na região focal de aplicação.(51) Desta forma, através do aumento da intensidade das ondas e da convergência do feixe de ultrassons, é possível a deposição de uma grande quantidade de energia numa determinada região.(51, 55)

No tratamento com HIFU, a energia é libertada em pulsos com um período de vários segundos, em que o transdutor esférico gera um campo de ondas de ultrassons (56) que se propaga através dos tecidos em direção a uma região alvo, provocando o seu aquecimento. De notar que se o calor gerado for demasiado intenso, os fenómenos lesivos tornam-se mais difíceis de controlar e a lesão pode crescer de forma imprevisível.(52) Por este motivo, entre 2 pulsos, é necessário um tempo adequado de arrefecimento com o intuito de proteger o tecido saudável adjacente da acumulação de calor e sobre-aquecimento. (56) A região focal é aquecida durante 3 segundos e arrefecida pelo dobro do tempo.(16, 22)

O feixe convergente gerado por um único pulso/ataque de HIFU provoca a destruição de um volume tecidual muito pequeno e com uma forma elipsoide (57) (Figura 7), designado por lesão elementar (14) ou primária. (58) O tamanho desta lesão varia consoante o aparelho utilizado, sendo 1.7 x 19-26 mm para o *Ablatherm*, 2 x 10 mm para o *Sonoblate* e 5 x 5-40 mm para o *FocalOne*. (14) No entanto, um alvo tumoral de maiores dimensões pode ser eficazmente eliminado através da combinação de múltiplas lesões elementares dispostas lado-

a-lado (58) e sem espaçamento entre si, criando uma lesão progressivamente maior até que todo o volume alvo seja destruído. (56) A justaposição das lesões primárias (55) pode ser alcançada através do movimento mecânico do transdutor ou da adição de múltiplos alvos ao algoritmo e respetivo posicionamento eletrônico do transdutor.(58)

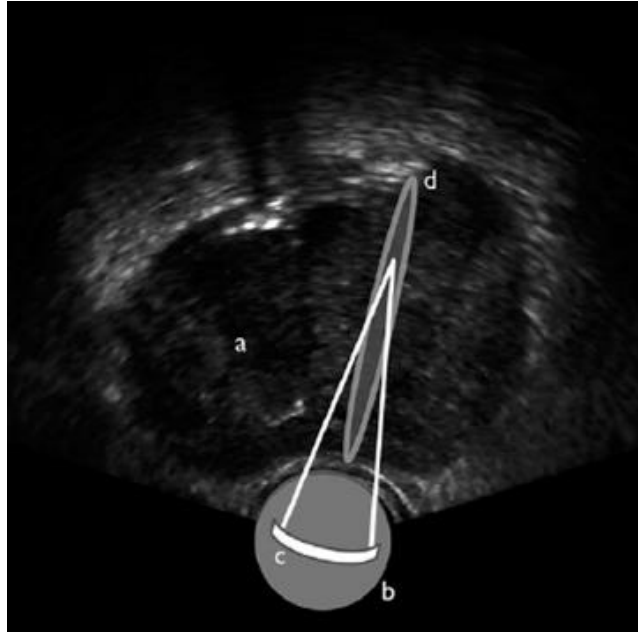


Figura 7: Focalização do feixe de ultrassom no tecido alvo. Adaptado de *High-Intensity Focused Ultrasound: Ready for Primetime*. (49)

A focalização do feixe de ultrassom a uma profundidade selecionada no interior do corpo cria uma elevada densidade de energia. O aumento da temperatura resultante excede o limiar de desnaturação das proteínas ($> 43^{\circ}\text{C}$), tendo como consequência a necrose de coagulação. Como a energia diminui acentuadamente por fora desta zona focal, os tecidos circundantes não sofrem alterações. (59)

O tamanho da lesão depende de vários parâmetros como a geometria do cristal piezoelétrico, sistema de focalização, frequência das ondas, a duração do pulso, o coeficiente de absorção do tecido e a intensidade atingida. (59)

A ecografia permite a monitorização em tempo real das lesões causadas pelo HIFU, que surgem como áreas hiper-ecóicas. (57) Contudo, a sua ocorrência e extensão nem sempre é bem definida. (55, 59, 60) Este procedimento também pode ser guiado com o auxílio da MRI. (55) A MRI contrastada com Gadolínio é precisa e pode ser a melhor forma de determinar a extensão do dano tecidual no seguimento pós-HIFU, (60) sendo que as lesões aparecem como áreas não contrastadas.(61)

Quando o tratamento está completo, é colocado um cateter transuretral ou suprapúbico. E o doente é monitorizado por 24 a 48 horas para ver se há complicações. (51)

- **Tecnologia**

Atualmente estão disponíveis 3 aparelhos: *Ablatherm*, *Sonablate* e *FocalOne*.

1. *Ablatherm*

O sistema *Ablatherm* (Figura 8) inclui: mesa de tratamento, sistema de posicionamento da sonda, o gerador de ultrassom, o sistema de arrefecimento da parede rectal, o módulo de controlo computadorizado com o software específico e a sonda endorectal com os transdutores imagiológico (7.5 MHz) e terapêutico (3 MHz) incorporados, focados a um máximo de 40 mm. (59)



Figura 8: Sistema *Ablatherm*. Adaptado de *High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer*.(59)

Este sistema requer uma cama específica com o doente em decúbito lateral (esta posição faz com que as bolhas da cavitação subam por ação da gravidade para uma posição lateral à próstata, evitando interferências com o feixe de HIFU). (55)

Os algoritmos do *software* são pré-definidos consoante a situação clínica do doente (tratamento primário, tratamento de salvamento, re-tratamento com HIFU).(51)

Um sistema de motores elétricos é capaz de mover suavemente os dois transdutores com precisão milimétrica. Cada lesão tumoral é teoricamente dividida em várias fatias da mesma espessura ao longo de uma direção ou eixo de tratamento. Pulso por pulso, e através do movimento do transdutor ao longo das 3 coordenadas do espaço, é possível desenhar linhas, fatias e depois volumes de tratamento até que todo o alvo seja atingido completamente. (51)

2. *Sonoblade*

O sistema *Sonoblade* (Figura 9) consiste na consola, impressora, monitor e sonda transrectal.(59)



Figura 9: Sistema Sonoblate. Adaptado de *High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer.*(59)

A sonda endorectal utiliza o mesmo transdutor (4 MHz) tanto para a imagem como para o tratamento (59) e o operador tem à sua disposição múltiplas sondas que estão disponíveis com vários comprimentos focais (de 25 a 45mm). (45) A seleção da sonda adequada é feita consoante o tamanho da próstata, sendo que glândulas maiores requerem sondas com comprimentos focais mais longos. (51)

O *software* apresenta apenas um algoritmo que necessita de ser manualmente ajustado pelo operador consoante o doente. O tratamento é feito em planos coronais consecutivos, começando de anterior para posterior.(51)

Ambos os aparelhos (*Ablatherm* e *Sonoblate*) estão equipados com características de segurança, como sistema de arrefecimento ativo e monitorização em tempo real da distância e temperatura da parede rectal. (51)

3. *Focalone*

Este sistema apresenta um transdutor dinâmico constituído por 16 anéis isocêntricos. É possível guiar eletronicamente o feixe de ultrassom e mover o ponto focal do transdutor a um

máximo de 8 posições diferentes (32 a 67mm do transdutor) (Figura 10). Como cada lesão elementar tem cerca de 5 mm, e através da formação de até 8 lesões elementares justapostas, é possível estender a lesão necrótica até 40 mm. (45)

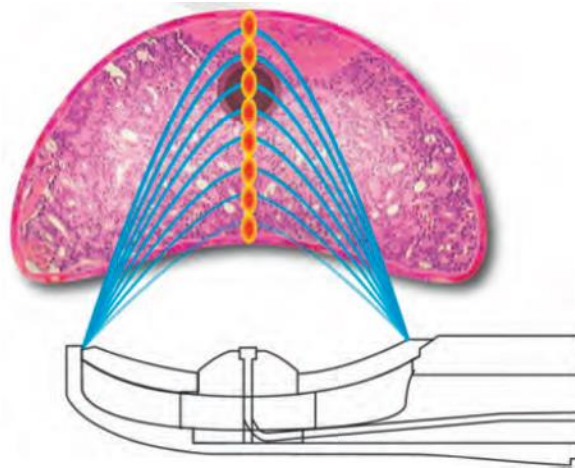


Figura 10: Sistema *FocalOne*. Adaptado de *High-intensity focused ultrasound as focal therapy of prostate cancer*. (45)

O *FocalOne* é capaz de utilizar as imagens de MRI pré-operatórias para definir os contornos da próstata e das regiões que se pretendem destruir. Em seguida, o *software* automaticamente efetua uma fusão, em que a ecografia em tempo real é utilizada como o volume de referência e a imagem de MRI é ligeiramente deformada para combinar perfeitamente com os contornos em 3D da próstata.

O *software* direciona automaticamente o foco do pulso do HIFU para a região alvo, destruindo-a. (45)

- **Mecanismo de Lesão**

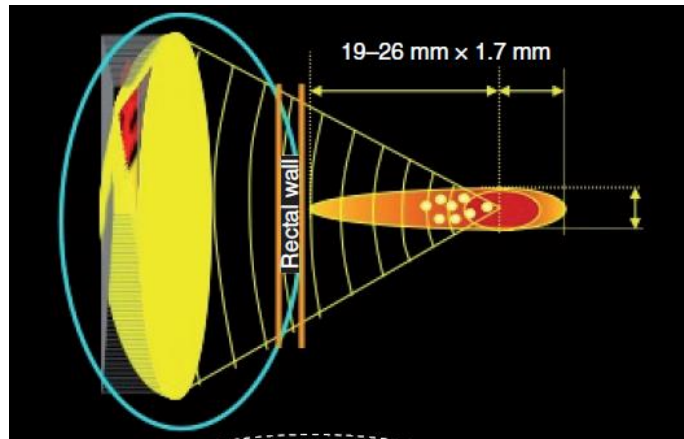


Figura 11: HIFU. Adaptado de *High-intensity focused ultrasound in the management of prostate cancer*. (53)

A vibração de um transdutor piezoelétrico curvo de elevada potência que se encontra no interior da sonda endorectal emite um campo de ondas de ultrassons (53, 54) que percorre as várias camadas de tecido em direção a um alvo (Figura 11). A forma côncava do transdutor permite a convergência das várias ondas num ponto específico no interior do corpo,(54) provocando assim a deposição de uma grande quantidade de energia, com consequente destruição da lesão, (16) sem causar um aquecimento significativo ao longo do percurso de cada onda sonora individual.(48)

A morte celular resultante da interação dos ultrassons com o tecido biológico deve-se a 2 tipos de efeitos: os efeitos térmicos e os efeitos mecânicos.(47)

À medida que as ondas se propagam ao longo dos tecidos, a sua energia é progressivamente absorvida e transformada em calor, resultando num aumento de temperatura que se designa por efeito térmico. (47, 54, 55, 58)

Quando a temperatura ultrapassa o limiar de desnaturação de proteínas (> 43°C) (59), as células sofrem um dano tecidual irreversível com necrose de coagulação.(54) As alterações

biológicas causadas pelo calor dependem do nível da temperatura e da duração da exposição.(53, 54)

Os efeitos mecânicos são induzidos pelas alterações de pressão que ocorrem nos tecidos aquando da passagem dos ultrassons. (58)

A cavitação consiste na criação ou movimento de uma cavidade de gás num campo acústico. (49) Ao longo da propagação das ondas de ultrassom, o tecido é exposto a ciclos alternantes de compressão e expansão (8, 49, 51) (alta e baixa pressão, respetivamente). No momento da rarefação, se a pressão negativa for de magnitude suficiente, o gás pode ser extraído/retirado do tecido e causar a formação de bolhas. Estas bolhas podem interagir ainda mais com o campo acústico, existindo assim 2 formas de cavitação a considerar:

- Cavitação Estável: em que a bolha é exposta a um campo acústico de baixa pressão, resultando na oscilação estável da bolha.(62)

- Cavitação Inercial: em que a exposição da bolha ao campo acústico resulta num crescimento da bolha e oscilação violenta da mesma, que acaba por colapsar.(62) A rotura súbita das várias bolhas gera elevadas pressões de 20.000 a 30.000 bars, (47, 54) criando ondas de choque que ao colidirem com a superfície das células que se encontram na proximidade, provocam a disrupção da membrana celular e morte.(62)

A cavitação estável pode levar a um fenómeno designado por *microstreaming*, que corresponde ao rápido movimento do fluido perto da bolha devido ao seu movimento oscilatório. O *microstreaming* pode levar à formação de elevadas forças de cisalhamento que provocam a disrupção das membranas celulares.(62)

Apesar do efeito térmico ser degradado pelo fluxo sanguíneo prostático, o efeito mecânico não é afetado. Isto significa que pode haver danos nos vasos sanguíneos e um declínio gradual no fluxo sanguíneo, secundário à obstrução dos vasos.(61)

A examinação histológica de amostras revela limites bem definidos entre as áreas tratadas com HIFU e as áreas não tratadas.(51)

Van Leenders et al. estudou as alterações histológicas pós-HIFU e observou macroscopicamente lesões elipsoides e circulares bem demarcadas e microscopicamente necrose celular no interior da lesão. Hemorragia com epitélio hiperplásico e alterações reparativas nas bordas da lesão.(63)

Napoli et al. encontrou necrose de coagulação extensa, sem tumor viável na lesão. Com o tempo houve o desenvolvimento de fibrose e colagénio elastótico.(63)

BRAQUITERAPIA

O primeiro uso registado da braquiterapia no cancro prostático foi em 1909 por *Pasteau e Degrais*. Este consistia na implantação transuretral de uma cápsula de rádio na uretra prostática. Apesar do tratamento ter sido moderadamente eficaz, causou um dano significativo à mucosa uretral e muitas vezes sob-tratou a periferia da glândula prostática.(64)

Nas décadas seguintes, a braquiterapia desenvolveu-se de forma lenta, sendo os implantes tipicamente feitos por uma abordagem perineal aberta. Deste modo, a braquiterapia era considerada como um tratamento largamente ineficaz e mórbido para o cancro da próstata.(64)

Em 1970, a braquiterapia prostática reapareceu devido ao desenvolvimento de uma técnica de implantação melhorada de sementes de I^{125} , que mostrou resultados promissores. Na década de 1980 foi desenvolvida a técnica moderna da braquiterapia prostática, como resultado da introdução da ecografia transrectal para planejar e orientar o tratamento.(17)

A braquiterapia consiste na implantação temporária ou permanente de fontes de radiação no interior ou na região adjacente ao tumor ou lesão a ser tratada.(17) Tem como principal objetivo alcançar uma radioterapia dirigida, de alta precisão que fornece uma dose ablativa do tumor.(65) A principal vantagem da braquiterapia relativamente à EBRT é a libertação localizada da radiação ao volume tumoral, que faz com que a irradiação do tecido normal seja reduzida. (17) Esta característica permite assim poupar os órgãos adjacentes e minimizar potenciais toxicidades.(65)

As técnicas de braquiterapia podem ser classificadas com base nas taxas de entrega de dose. A braquiterapia de baixa dose (LDR – *low dose rate*) utiliza sementes radioativas que são implantadas de forma permanente no interior do tecido prostático(65) e com taxas de doses de 0.4 a 2 Gy/h. (17) Isótopos como Iodo 125 e Paládio 103 são comumente utilizados na prática clínica. (25) Apesar das sementes serem permanentemente implantadas, elas tornam-se gradualmente inativas ao longo do tempo à medida que a radioatividade sofre o decaimento.(17) Pelo contrário, a braquiterapia de alta dose (HDR – *high dose rate*) utiliza fontes radioativas colocadas temporariamente na próstata através de agulhas de implantação, (65) sendo os valores das taxas de dose radioativa mais elevados até 12 Gy/h a 1 cm da fonte. Nos implantes temporários, a fonte é removida após a dose ter sido atingida.(17)

Quando comparadas com a radioterapia externa e prostatectomia radical, tanto a braquiterapia LDR como a HDR apresentam um controlo da neoplasia e taxas de sobrevivência semelhantes, com um reduzido risco de efeitos secundários. Estão também

associadas a um período de recuperação mais curto, resultando numa menor interferência na vida dos doentes. (65)

A braquiterapia constitui assim uma opção de tratamento eficaz e bem tolerada para o cancro da próstata, que oferece benefícios significantes na qualidade de vida. (65)

- **Braquiterapia de Baixa Dose (LDR)**

A braquiterapia de baixa dose tem ganho popularidade no tratamento do cancro da próstata devido ao seu perfil de toxicidade seguro, em comparação com a EBRT (*external beam radiotherapy*), com uma dose mais elevada a ser entregue à próstata e uma dose mais baixa exposta no tecido normal adjacente.(17)

A técnica consiste na implantação permanente de pequenas sementes radioativas (I^{125} , Cs^{131} ou Pd^{103}) no interior da glândula prostática. Antes da realização do procedimento, é necessário fazer um plano de pré-implantação de modo a determinar a localização, forma e volume do alvo tecidual.(17)

Através de uma abordagem transperíneal e de acordo com o plano, as agulhas carregadas com sementes radioativas são colocadas em localizações específicas da próstata sob a orientação da ecografia transrectal (Figura 11).(25, 64) Uma vez assegurada a correta posição das agulhas, as sementes são libertadas através das agulhas e depositadas no interior da próstata,(64) processo este que é continuado até todas as sementes serem implantadas. Na prática, o número de sementes implantadas na próstata geralmente varia de 40 a 100.(66)

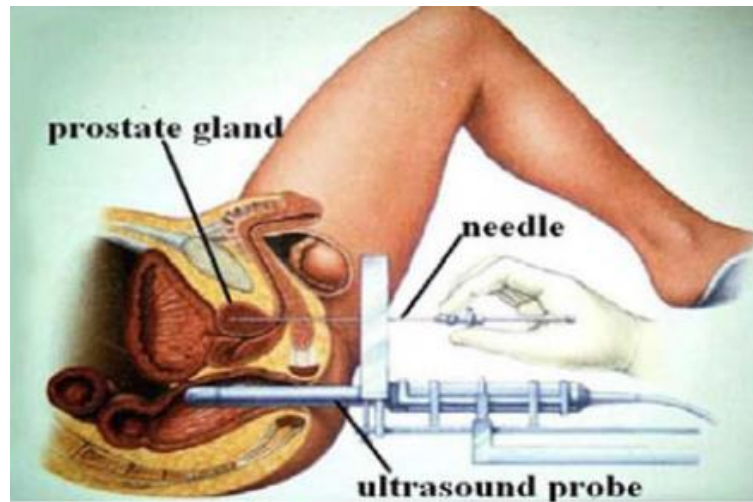


Figura 11: Técnica de implantação da Braquiterapia. Referenciado de *Segmentation, Separation and Pose Estimation of Prostate Brachytherapy Seeds in CT Images*.(66)

O objetivo de um procedimento bem-sucedido é posicionar as sementes de forma a obter uma cobertura dosimétrica adequada da próstata enquanto se limita os riscos para os órgãos vizinhos.(66)

Na braquiterapia pode-se utilizar dois tipos de fontes radioativas: as sementes soltas (individuais) ou as sementes “stranded”,(65) que estão embebidas num polímero bioabsorvível e espaçadas entre si de 5 a mais de 50 mm. (17)

Teoricamente, após a realização do procedimento e colocação das sementes, estas estão alinhadas com a direção da agulha de inserção. Contudo, a implantação das sementes depende de muitos fatores biomecânicos e também da experiência humana, pelo que na prática elas podem perder a sua orientação, mesmo que sejam tomados cuidados especiais aquando do posicionamento das agulhas e libertação das sementes. A análise das imagens mostra muitas vezes que as sementes não estão alinhadas na direção de implantação, especialmente quando se utilizam sementes soltas. (66)

A distribuição da dose é altamente dependente do posicionamento das sementes no interior da próstata. Uma má distribuição das sementes pode levar tanto ao sob-tratamento da estrutura alvo, como também à sobredosagem das estruturas circundantes saudáveis.(67)

A determinação da posição das sementes é útil em diferentes fases do protocolo clínico: durante a implantação, imagens de ecografia e/ou radiografia são necessárias para monitorização da posição das sementes ou para a dosimetria dinâmica intra-operativa; imagens radiográficas são também utilizadas imediatamente após a implantação com o intuito de registo; finalmente, uma TC é adquirida um mês após a intervenção para avaliação da dose. Este atraso faz com que qualquer modificação inflamatória da próstata tenha desaparecido e a dose calculada a partir da posição das sementes seja considerada a dose real. A MRI também pode ser usada no pós-operatório isoladamente ou em combinação com a CT. (66)

O posicionamento de sementes soltas na braquiterapia prostática está associado com a migração das sementes para o pulmão ou outros locais do corpo. Pelo contrário, a colocação de sementes “stranded” resulta numa menor incidência de migração, (68) para além de aumentar a cobertura dosimétrica da próstata.(17, 65)

Apesar da migração não resultar em manifestações clínicas adversas rotineiras, existem relatos isolados em que angina, enfarte agudo do miocárdio e cancro do pulmão foram coincidentes com a migração das sementes para os órgãos afetados.(68)

O procedimento pode ser realizado num dia, utilizando as mais recentes técnicas de planeamento do tratamento e “delivery”. Períodos de tratamento curtos são convenientes e minimizam a interrupção das vidas dos doentes.(65)

- **Braquiterapia de Alta Dose (HDR)**

Os implantes de braquiterapia temporários constituem outro método de entregar radiação através de uma fonte radioativa.(25)

Na braquiterapia de alta dose, uma série de cateteres ocos são inseridos na próstata com o auxílio de uma grelha transperíneal e sob a orientação da ecografia transrectal.(17, 25) Quando as agulhas estão em posição, imagens de TC ou MRI são obtidas e digitalmente reconstruídas (Figura 12), sendo gerado o plano de tratamento.(65) O isótopo é então sequencialmente introduzido em cada cateter, de forma a ceder uma elevada dose de radiação à próstata, limitando simultaneamente a dose exposta às estruturas adjacentes.(25)

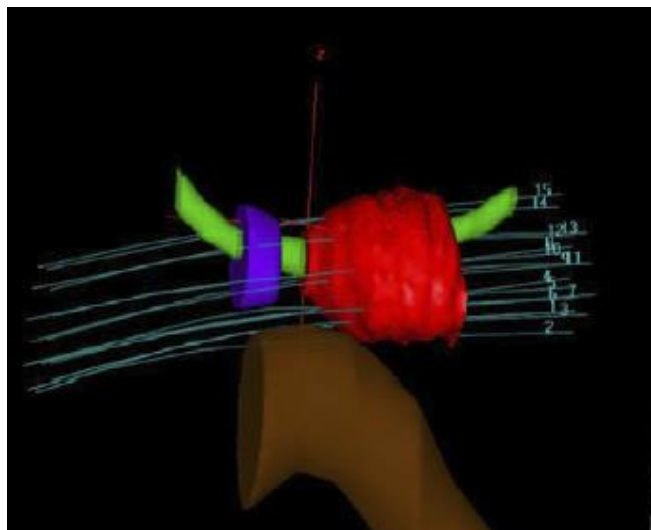


Figura 12: Reconstrução digital da próstata e cateteres de braquiterapia de alta dose. Referenciado de *Brachytherapy: state-of-the-art radiotherapy in prostate cancer*. (65)

Um programa computadorizado de otimização é utilizado para determinar a posição da fonte radioativa e período de tempo em que a fonte permanece em cada posição, de modo a fornecer uma ótima distribuição de dose. (65)

As taxas de doses são semelhantes às aquelas entregues pelos aceleradores lineares utilizados na radioterapia externa, permitindo a entrega de grandes frações de dose ao tecido alvo.(25) Dado que num grande número de estudos com diferentes prescrições de doses foram obtidos resultados excelentes, nenhum cronograma do fracionamento da dose é recomendado.(65)

Várias características da braquiterapia HDR têm tornado este método cada vez mais atrativo para o tratamento do cancro da próstata, nomeadamente a dosimetria precisa e reproduzível. Isto evita as possíveis incertezas dosimétricas da braquiterapia LDR relacionadas com as alterações de volume pós-implante devido ao trauma da agulha e subsequente edema durante os meses de tratamento. (69)

Tem como desvantagem o facto de ser um procedimento invasivo, podendo ser necessárias várias sessões de hospitalização. A vantagem é que permite controlar a dosimetria pós-implante e permite um escalonamento seguro da dose se necessário.(17)

- **Princípios da Terapia de Radiação**

Para compreender a razão da braquiterapia funcionar no tratamento do cancro da próstata, é importante perceber o efeito da radiação nas células normais e cancerígenas do corpo. (64)

A radiação utilizada na clínica é designada de Radiação Ionizante (RI). Esta consiste em fótons subatómicos energéticos, ou partículas com comprimentos de onda muito curtos, que são geradas por tubos de raios-x, aceleradores ou, como na braquiterapia LDR, a partir do decaimento radioativo.(64) A RI tem a capacidade de formar iões e depositar energia nos tecidos que pode matar as células ou causar alterações genéticas que resultam em morte celular.(70)

Existem 2 formas de entregar a radiação ao local do tumor. A EBRT utiliza um acelerador localizado no exterior do corpo para produzir um feixe de partículas energia (fotões, prótons ou partículas de radiação) direcionado para um tecido alvo no interior do corpo. Esta é a abordagem mais comumente utilizada na clínica.(70) Pelo contrário, na braquiterapia a radiação é entregue a partir do interior do corpo, através de fontes radioativas colocadas diretamente no local do tumor.(64, 70)

O material radioativo existe como um isótopo instável de um elemento base. O decaimento destes isótopos em substâncias inertes (25) produz um excesso de energia que é emitido sob a forma de radiação.(71) As partículas e fotões libertados são idênticos àqueles emitidos pelos aceleradores lineares, com as vantagens de terem menos energia e serem criados dentro do volume alvo. Assim, a radiação produzida é menos penetrante e não necessita de atravessar o tecido normal antes de atingir o alvo. (25)

Múltiplos tipos de radiação podem ser emitidos durante o decaimento radioativo. Um parâmetro importante no decaimento radioativo é o tempo de semi-vida ($T_{1/2}$). O tempo de semi-vida de uma fonte radioativa é o tempo necessário para o decaimento de metade da fonte e é único para cada radionucleotídeo.(71)

- **Terapia de Radiação e Morte Celular**

A terapia de radiação exerce o seu efeito nos tecidos como resultado da interação entre a radiação e a composição molecular das células vivas. Quando a radiação é de energia suficiente, pode quebrar as ligações químicas entre as moléculas, produzindo iões e radicais livres. Estes induzem danos através da oxidação do DNA e outros conteúdos celulares críticos para a viabilidade e/ou replicação das células.(71)

O alvo biológico da radiação na célula é o DNA.(70) O seu dano com subsequente disfunção celular e inibição mitótica, ocorre como resultado de efeitos diretos, indiretos ou ambos (Figura 13).(71)

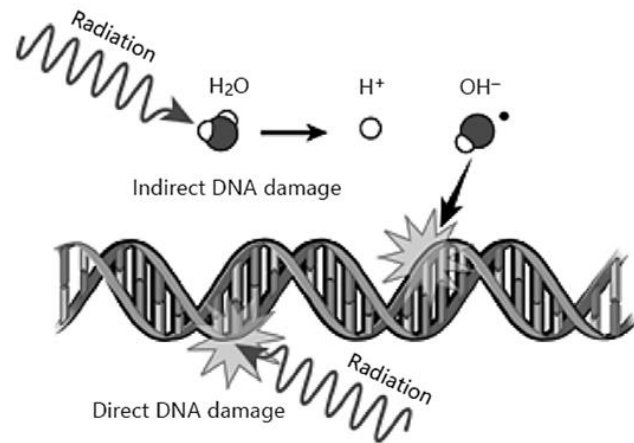


Figura 13: Dano direto e indireto do DNA em resposta à radiação. Adaptado de *Introduction to Radiotherapy and Standard Teletherapy Techniques*.(71)

O dano direto do DNA (30 a 40% das lesões) (72), refere-se à interação direta entre a radiação e o DNA celular, (70, 73) que resulta em quebras únicas ou duplas da cadeia (SSB-*single strand breaks* ou DSB-*double strand breaks*) que prejudicam a função celular e impedem a replicação. (71)

O dano indireto (60-70% das lesões) (72) é mediado pela formação por radicais livres derivados da ionização ou excitação do componente de água das células, com formação de íons de hidroxilo.(70, 71)

Os efeitos diretos e indiretos danificam o DNA do tecido tumoral exposto através de uma variedade de mecanismos, que podem culminar na morte celular.

Um dos mecanismos é a ação danificadora nas bases livres, nucleosídeos, e nucleotídeos. As modificações das bases induzidas pela RI afetam a estrutura do DNA através da distorção da dupla hélice de DNA.(73)

A RI de elevada energia pode provocar a disrupção do esqueleto de fosfato de açúcar causando SSB (*single strand breaks*) ou DSB (*double strand breaks*) (Figura 14). SSB são descontinuidades no esqueleto de desoxirribose de uma das hélices duplas de DNA e são geralmente acompanhados pela perda de um único nucleótido no local da quebra. As DSB são quebras no esqueleto fosfodiéster de ambas as cadeias de DNA, separadas por 10 pares de bases ou menos. Ao contrário das SSB, as DSB são altamente tóxicas, irreparáveis e responsáveis por grande parte da morte das células neoplásicas assim como das células normais circundantes. Assim, as DSB são a lesão mais deletéria produzida pela RI.(73)

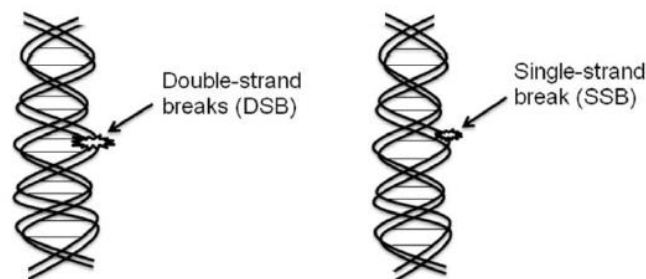


Figura 14: Danos no DNA induzidos pela radiação. Adaptado de *Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Direction*. (70)

Ligações cruzadas de proteínas-DNA são ligações covalentes e complexos de nucleoproteínas biologicamente ativas formadas entre 1 cadeia de DNA e proteínas. Estas ligações cruzadas podem prejudicar muitos processos celulares como a replicação de DNA, transcrição e reparação. Acredita-se que a formação de radicais livres seja primariamente responsável pela produção de ligações cruzadas DNA-proteínas.(73)

A geração destas lesões no DNA desencadeia as vias de resposta e reparação de danos do DNA.

As células normais conseguem reparar-se a si próprias a um ritmo mais rápido do que as células tumorais e manter a sua função normal. (70) Nas células neoplásicas, os mecanismos de reparação do DNA estão muitas vezes prejudicados, (64) pelo que as células não são tão eficientes a recuperar dos danos de DNA induzidos pela radiação, tendo como resultado a morte celular. Para além disso, as células normais proliferam mais lentamente do que as células tumorais e portanto, têm tempo para reparar o dano antes da replicação.(70)

A progressão ao longo do ciclo celular é cuidadosamente coordenada por uma série de eventos que culminam na síntese de DNA e divisão celular. Existem muitos *checkpoints* ao longo do ciclo celular que podem evitar importantes transições do ciclo até a integridade do DNA ser assegurada.(74)

Após a exposição à radiação ionizante, ocorre uma ativação do checkpoint do ciclo celular que leva a uma paragem transitória nas células danificadas, fornecendo tempo para a tomada de decisões. (75) Neste ponto, as células podem: 1) reparar os danos e prosseguir ao longo do ciclo celular, 2) não reparar os danos e permanecer em paragem ou 3) não reparar os danos e sofrer morte celular.(74)

A reparação do DNA e sobrevivência celular são possíveis se a célula é exposta apenas a uma dose de radiação sub-letal com alterações mínimas. Se o limite da resposta de reparação for excedido, o dano é irreversível e o resultado final é morte celular.(74)

De notar que a radiação ionizante não provoca morte celular imediatamente. Um período de tempo de tratamento significativo é necessário antes de um grande número de células neoplásicas começarem a ser mortas.(73) Podem levar horas, dias ou semanas de

tratamento antes das células tumorais começarem a morrer, e continuam a morrer por semanas a meses após o término da terapêutica. (70)

São vários os tipos de morte celular que podem ser induzidos pela RI (Figura 15). (70)

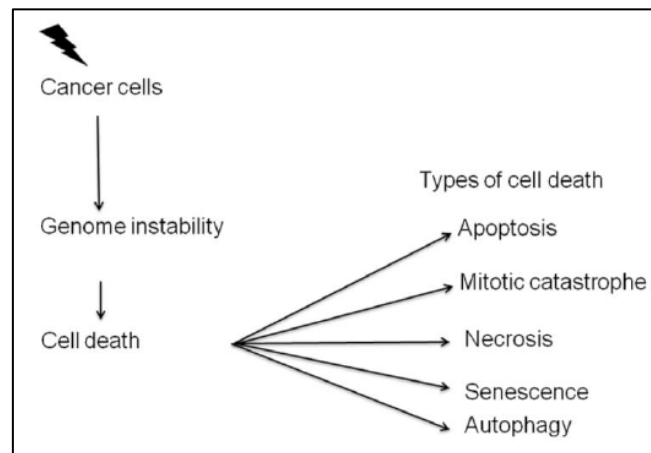


Figura 15: Tipos de morte celular induzidos pela Radiação. Adaptado de *Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions*.(70)

A **apoptose** corresponde ao tipo I de morte celular programada (73) e pode ser induzida pela via intrínseca mediada por danos no DNA ou pela via extrínseca mediada pelos recetores de morte da membrana da família TNFR (*tumor necrosis factor receptor*). Vias alternativas incluem a formação citoplasmática de ceramida ou dano mitocondrial direto.(75) É caracterizada por uma série de características morfológicas distintivas que incluem encolhimento celular, formação de bolhas na membrana (“blebbing”), condensação da cromatina, fragmentação do DNA, e a resultante formação de corpos apoptóticos nos quais a membrana celular permanece intacta. Os sistemas de monitorização e sinalização do DNA danificado são responsáveis pela paragem do ciclo celular e checkpoint, e a falha destes controlos leva a morte celular. Se o dano celular é demasiado severo para ser reparado, as células sofrem apoptose.(73)

A **catástrofe mitótica** ou **morte celular mitótica** é uma forma de morte celular tardia que resulta da entrada prematura ou inapropriada das células em mitose (divisão celular).(76) Ocorre como resultado de uma segregação cromossômica aberrante, que leva à formação de células gigantes com um fuso aberrante, cromatina descondensada e múltiplos micronúcleos.(73) A catástrofe mitótica pode preceder outros tipos de morte celular como a apoptose e necrose.(76)

Estes dois tipos de morte celular (apoptose e catástrofe mitótica) correspondem à maioria da morte celular induzida pela radiação ionizante.(73)

A **necrose** é caracterizada pela perda de integridade da membrana celular seguida da degradação de DNA.(76) As células têm uma forma nuclear atípica com vacuolização, cromatina não condensada e organelos celulares desintegrados juntamente com edema da mitocôndria e rotura da membrana plasmática seguida por uma subsequente perda dos conteúdos intracelulares.(70) A necrose é pouco comum após o tratamento com RI, mas ocorre.(73) Mais recentemente, foi descrita uma forma programada de morte celular necrótica, referida como necroptose.(73) Esta partilha as mesmas características morfológicas que a necrose primária mas é induzida pela ligação do recetor TNF.(76)

A **senescência** refere-se a um estado de perda permanente da capacidade proliferativa,(70) em que as células mantêm-se viáveis por extensos períodos de tempo sem sofrerem a divisão celular.(75) Ocorre uma paragem da síntese de DNA e as células tornam-se aumentadas e achatadas com um aumento da granularidade.(70) A senescência pode resultar de múltiplos mecanismos, incluindo encurtamento dos telómeros, sinais supressores tumorais e dano no DNA. Ao impedir a proliferação descontrolada, a senescência induzida pela radiação pode então proteger as células de desenvolverem cancro. Mais tarde as células sofrem morte celular, principalmente pelo processo de apoptose.(73)

A **autofagia** é uma forma de morte celular programada tipo II, em que a célula sofre uma auto-digestão dos seus organelos. Este é um processo catabólico que envolve o sequestro dos componentes citoplasmáticos e organelos no interior de uma vesícula de dupla-membrana, designada de autofagossoma, onde ocorre a sua degradação lisossômica.(73) Em circunstâncias normais fisiológicas, a autofagia ajuda a manter a homeostasia celular e a promover a viabilidade celular. Contudo, o tratamento com radiação leva a uma indução prolongada ou excessiva da autofagia, culminando na morte das células.(76)

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Com o aumento da incidência do cancro da próstata em homens cada vez mais jovens, a procura por um método de tratamento que erradique o tumor sem lesar as estruturas adjacentes é cada vez maior, tanto por parte dos médicos como dos doentes. O desejo da manutenção da qualidade dos homens com esta patologia é uma das grandes razões do interesse pelo tratamento focal.

Esta abordagem permite apenas a erradicação do tumor quando este é localizado à glândula. Assim sendo, a adequada seleção dos candidatos pela imagiologia e biopsia é crucial no sucesso do tratamento.

Nas últimas décadas, novas e diferentes modalidades de energia têm sido estudadas e investigadas no tratamento focal do cancro da próstata., sendo que a criocirurgia, HIFU e braquiterapia constituem as técnicas mais. Contudo, a sua eficácia ainda não foi completamente comprovada. Serão necessários mais estudos randomizados para que estes tratamentos sejam aprovados e utilizados na prática clínica.

ÍNDICE

RESUMO	2
<i>ABSTRACT</i>	3
INTRODUÇÃO	4
MATERIAIS E MÉTODOS	6
CANCRO DA PRÓSTATA LOCALIZADO	9
<input type="checkbox"/> Fatores de Risco	9
<input type="checkbox"/> Rastreio.....	9
<input type="checkbox"/> Diagnóstico Clínico.....	10
<input type="checkbox"/> Sistema de Classificação GLEASON	12
<input type="checkbox"/> Estadiamento Clínico do Cancro da Próstata	13
<input type="checkbox"/> Tratamento atual do cancro da próstata localizado	14
SELEÇÃO DE CANDIDATOS.....	15
<input type="checkbox"/> MRI na seleção dos candidatos	16
<input type="checkbox"/> Critérios de inclusão.....	19
TRATAMENTO FOCAL	21
<input type="checkbox"/> Multifocalidade	21
<input type="checkbox"/> Lesão Índex	22
<input type="checkbox"/> Orientação imagiológica do tratamento focal	23
<input type="checkbox"/> Técnicas de ablação local.....	24
<input type="checkbox"/> Modalidades de energia.....	25

□ Dosimetria	26
□ Entrega da energia	27
CRIOCIRURGIA	27
□ Técnica	28
□ Tecnologia	32
□ Mecanismos de Lesão Criogénica	35
HIFU	40
□ Técnica	41
□ Tecnologia	44
□ Mecanismo de Lesão	48
BRAQUITERAPIA	50
□ Braquiterapia de Baixa Dose (LDR)	52
□ Braquiterapia de Alta Dose (HDR)	55
□ Princípios da Terapia de Radiação	56
□ Terapia de Radiação e Morte Celular	57
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Association of Urology [Available from: <http://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/>].
2. Associação Portuguesa de Urologia [Available from: <http://www.apurologia.pt/>].
3. van der Poel H, Klotz L, Andriole G, Azzouzi AR, Bjartell A, Cussenot O, et al. Role of active surveillance and focal therapy in low- and intermediate-risk prostate cancers. *World J Urol.* 2015;33(7):907-16.
4. Klotz L, Emberton M. Management of low risk prostate cancer-active surveillance and focal therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(6):324-34.
5. Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata - Sociedade Portuguesa de Oncologia [Available from: <https://www.sponcologia.pt/fotos/editor2/recomendacoes-clinicas.pdf>].
6. Mathew MS, Oto A. MRI-guided focal therapy of prostate cancer. 2017;13(6):537-49.
7. Mertan FV, Berman R, Szajek K, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B. Evaluating the Role of mpMRI in Prostate Cancer Assessment. *Expert Rev Med Devices.* 2016;13(2):129-41.
8. Kasivisvanathan V, Emberton M, Ahmed HU. Focal therapy for prostate cancer: rationale and treatment opportunities. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(8):461-73.
9. Gravas S, Tzortzis V, de la Riva SI, Laguna P, de la Rosette J. Focal therapy for prostate cancer: patient selection and evaluation. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(1):77-86.
10. Tran S, Boissier R, Perrin J, Karsenty G, Lechevallier E. Review of the Different Treatments and Management for Prostate Cancer and Fertility. *Urology.* 2015;86(5):936-41.

11. Lindner U, Lawrentschuk N, Schatloff O, Trachtenberg J, Lindner A. Evolution from active surveillance to focal therapy in the management of prostate cancer. *Future Oncol.* 2011;7(6):775-87.
12. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urol Oncol.* 2013;31(2):155-67.
13. Sankineni S, Wood BJ, Rais-Bahrami S, Walton Diaz A, Hoang AN, Pinto PA, et al. Image-guided focal therapy for prostate cancer. *Diagn Interv Radiol.* 2014;20(6):492-7.
14. Ouzzane A, Betrouni N, Valerio M, Rastinehad A, Colin P, Ploussard G. Focal therapy as primary treatment for localized prostate cancer: definition, needs and future. *Future Oncol.* 2017;13(8):727-41.
15. Ghai S, Trachtenberg J. In-bore MRI interventions: current status and future applications. *Curr Opin Urol.* 2015;25(3):205-11.
16. Marien A, Gill I, Ukimura O, Betrouni N, Villers A. Target ablation--image-guided therapy in prostate cancer. *Urol Oncol.* 2014;32(6):912-23.
17. de la Puente PA, A. K. . Delivery systems for brachytherapy. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society.* 2014;192:19-28.
18. ORIENTAÇÕES SOBRE CANCRO DA PRÓSTATA [Available from: <http://www.apurologia.pt/guidelines/Cancro-Prostata.pdf>.
19. ESMO - European Society Medical Oncology.
20. Abdulmajed MI, Hughes D, Shergill IS. The role of transperineal template biopsies of the prostate in the diagnosis of prostate cancer: a review. *Expert Rev Med Devices.* 2015;12(2):175-82.
21. Rothwax JT, George AK, Wood BJ, Pinto PA. Multiparametric MRI in biopsy guidance for prostate cancer: fusion-guided. *Biomed Res Int.* 2014;2014:439171.

22. Mathew MS, Oto A. MRI-guided focal therapy of prostate cancer. *Future Oncol.* 2017;13(6):537-49.
23. Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD, Hazell S, Winkler MH. Tumor focality in prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(1):48-55.
24. Lindner U, Trachtenberg J, Lawrentschuk N. Focal therapy in prostate cancer: modalities, findings and future considerations. *Nat Rev Urol.* 2010;7(10):562-71.
25. Khor R, Williams S. Contemporary issues in radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2013;27(6):1137-62, vii.
26. Sehrawat A, Keelan R, Shimada K, Wilfong DM, McCormick JT, Rabin Y. Simulation-Based Cryosurgery Intelligent Tutoring System Prototype. *Technol Cancer Res Treat.* 2016;15(2):396-407.
27. Shah TT, Ahmed H, Kanthabalan A, Lau B, Ghei M, Maraj B, et al. Focal cryotherapy of localized prostate cancer_ a systematic review of the literature.
28. Valerio M, Emberton M, Barret E, Eberli D, Eggener SE, Ehdaie B, et al. Health technology assessment in evolution - focal therapy in localised prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14(11):1359-67.
29. Lau B, Shah TT, Valerio M, Hamid S, Ahmed HU, Arya M. Technological aspects of delivering cryotherapy for prostate cancer. *Expert Rev Med Devices.* 2015;12(2):183-90.
30. de Castro Abreu AL, Bahn D, Chopra S, Leslie S, Matsugasumi T, Gill IS, et al. Real-time transrectal ultrasonography-guided hands-free technique for focal cryoablation of the prostate. *BJU Int.* 2014;114(5):784-9.
31. Lopes Dias J, Lucas R, Magalhaes Pina J, Joao R, Costa NV, Leal C, et al. Post-treated prostate cancer: normal findings and signs of local relapse on multiparametric magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging.* 2015;40(7):2814-38.

32. Cytron S, Greene D, Witzsch U, Nylund P, Bjerklund Johansen TE. Cryoablation of the prostate: technical recommendations. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(4):339-46.
33. Woodrum DA, Kawashima A, Gorny KR, Mynderse LA. Magnetic Resonance-Guided Thermal Therapy for Localized and Recurrent Prostate Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2015;23(4):607-19.
34. Tay KJ, Villers A, Polascik TJ. Targeted Anterior Gland Focal Therapy-a Novel Treatment Option for a Better Defined Disease. *Curr Urol Rep.* 2016;17(10):69.
35. Coleman JA, Scardino PT. Targeted prostate cancer ablation: energy options. *Curr Opin Urol.* 2013;23(2):123-8.
36. Baust JG, Gage AA, Robilotto AT, Baust JM. The pathophysiology of thermoablation: optimizing cryoablation. *Curr Opin Urol.* 2009;19(2):127-32.
37. Baust JG, Gage AA, Bjerklund Johansen TE, Baust JM. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology.* 2014;68(1):1-11.
38. Baust JG, Bischof JC, Jiang-Hughes S, Polascik TJ, Rukstalis DB, Gage AA, et al. Repurposing cryoablation: a combinatorial 'therapy' for the destruction of tissue. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18(2):87-95.
39. Gage AA, Baust JG. Cryosurgery for tumors. *J Am Coll Surg.* 2007;205(2):342-56.
40. Hou AH, Sullivan KF, Crawford ED. Targeted focal therapy for prostate cancer: a review. *Curr Opin Urol.* 2009;19(3):283-9.
41. Maccini M, Sehr D, Pompeo A, Chicoli FA, Molina WR, Kim FJ. Biophysiologic considerations in cryoablation: a practical mechanistic molecular review. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology.* 2011;37(6):693-6.
42. Robilotto AT, Baust JM, Van Buskirk RG, Gage AA, Baust JG. Temperature-dependent activation of differential apoptotic pathways during cryoablation in a human prostate cancer model. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013;16(1):41-9.

43. Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D, Baust JG, Dineen M, Ellis D, et al. Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol*. 2008;180(5):1993-2004.
44. Williams AK, Martinez CH, Chalasani V, Chin J. High-intensity focused ultrasound: where are we and where to from here? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(1):33-40.
45. Crouzet S, Rouviere O, Martin X, Gelet A. High-intensity focused ultrasound as focal therapy of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2014;24(3):225-30.
46. Bomers JG, Sedelaar JP, Barentsz JO, Futterer JJ. MRI-guided interventions for the treatment of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(4):714-20.
47. Chaussy CG, Thuroff SF. Robotic high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: what have we learned in 15 years of clinical use? *Curr Urol Rep*. 2011;12(3):180-7.
48. Webb H, Lubner MG, Hinshaw JL. Thermal ablation. *Semin Roentgenol*. 2011;46(2):133-41.
49. Rove KO, Sullivan KF, Crawford ED. High-intensity focused ultrasound: ready for primetime. *Urol Clin North Am*. 2010;37(1):27-35, Table of Contents.
50. Marberger M, Carroll PR, Zelefsky MJ, Coleman JA, Hricak H, Scardino PT, et al. New treatments for localized prostate cancer. *Urology*. 2008;72(6 Suppl):S36-43.
51. Sountoulides P, Theodosiou A, Finazzi-Agro E. The current role of high-intensity focused ultrasound for the management of radiation-recurrent prostate cancer. *Expert Rev Med Devices*. 2012;9(4):401-8.
52. Jenne JW, Preusser T, Gunther M. High-intensity focused ultrasound: principles, therapy guidance, simulations and applications. *Z Med Phys*. 2012;22(4):311-22.
53. Chaussy C, Thuroff S. High-intensity focused ultrasound in the management of prostate cancer. *Expert Rev Med Devices*. 2010;7(2):209-17.

54. Chaussy CG, Thuroff S. Robot-assisted high-intensity focused ultrasound in focal therapy of prostate cancer. *J Endourol.* 2010;24(5):843-7.
55. Crouzet S, Murat FJ, Pasticier G, Cassier P, Chapelon JY, Gelet A. High intensity focused ultrasound (HIFU) for prostate cancer: current clinical status, outcomes and future perspectives. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(8):796-803.
56. Al-Bataineh O, Jenne J, Huber P. Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(5):346-53.
57. Jamal K, Patel P, Sooriakumaran P. Minimally invasive surgical modalities in the management of localized prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(6):957-66.
58. Chaussy CG, Thuroff S. High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A Review. *J Endourol.* 2017;31(S1):S30-S7.
59. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thuroff S, Marberger M, Crouzet S, de la Rosette JJ. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110(9):1228-42.
60. Murat FJ, Gelet A. Current status of high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: technology, clinical outcomes, and future. *Curr Urol Rep.* 2008;9(2):113-21.
61. Shoji S, Tonooka A, Hashimoto A, Nakamoto M, Tomonaga T, Nakano M, et al. Time-dependent change of blood flow in the prostate treated with high-intensity focused ultrasound. *Int J Urol.* 2014;21(9):942-5.
62. Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(1):191-9.
63. Shah TT, Kasivisvanathan V, Jameson C, Freeman A, Emberton M, Ahmed HU. Histological outcomes after focal high-intensity focused ultrasound and cryotherapy. *World J Urol.* 2015;33(7):955-64.

64. Marcus DM, Jani AB, Godette K, Rossi PJ. A Review of Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy—Techniques and Outcomes. *Journal of the National Medical Association*. 2010;102(6):500-10.
65. Chao MW, Grimm P, Yaxley J, Jagavkar R, Ng M, Lawrentschuk N. Brachytherapy: state-of-the-art radiotherapy in prostate cancer. *BJU Int*. 2015;116 Suppl 3:80-8.
66. Nguyen HGF, C. ;Troccaz, J. . Segmentation, Separation and Pose Estimation of Prostate Brachytherapy Seeds in CT Images. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 2015;62(8):2012-24.
67. McGeachy P, Madamesila J, Beauchamp A, Khan R. An open-source genetic algorithm for determining optimal seed distributions for low-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2015;14(5):692-702.
68. Birkhead BJ, Fossum CC, Deufel CL, Furutani KM, Merrell KW, Schueler BA, et al. Stranded seed displacement, migration, and loss after permanent prostate brachytherapy as estimated by Day 0 fluoroscopy and 4-month postimplant pelvic x-ray. *Brachytherapy*. 2016;15(6):714-21.
69. Yoshioka Y, Yoshida K, Yamazaki H, Nonomura N, Ogawa K. The emerging role of high-dose-rate (HDR) brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *J Radiat Res*. 2013;54(5):781-8.
70. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*. 2012;9(3):193-9.
71. Balagamwala EH, Stockham A, Macklis R, Singh AD. Introduction to radiotherapy and standard teletherapy techniques. *Dev Ophthalmol*. 2013;52:1-14.
72. Santivasi WL, Xia F. Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(2):251-9.

73. Kim BM, Hong Y, Lee S, Liu P, Lim JH, Lee YH, et al. Therapeutic Implications for Overcoming Radiation Resistance in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2015;16(11):26880-913.
74. Palacios DA, Miyake M, Rosser CJ. Radiosensitization in prostate cancer: mechanisms and targets. *BMC urology.* 2013;13:4.
75. Murray D, McBride WH, Schwartz JL. Radiation biology in the context of changing patterns of radiotherapy. *Radiat Res.* 2014;182(3):259-72.
76. Haikerwal SJ, Hagekyriakou J, MacManus M, Martin OA, Haynes NM. Building immunity to cancer with radiation therapy. *Cancer Lett.* 2015;368(2):198-208.