



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

VASCO ALÇADA SOUSA CANHOTO BONINA

Crioterapia Prostática: Avaliação Oncológica e Funcional

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTOR CARLOS JORGE CASTILHO RABAÇA CORREIA CORDEIRO

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

04/2024

Trabalho Final do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina,
com vista à atribuição do grau de Mestre em Medicina

CRIOTERAPIA PROSTÁTICA: AVALIAÇÃO ONCOLÓGICA E FUNCIONAL

Artigo Científico Original

Autores:

Vasco Alçada Sousa Canhoto Bonina¹

Anabela Mota Pinto²

Carlos Jorge Castilho Rabaça Correia Cordeiro³

Afilições:

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

² Professora Catedrática da Unidade Curricular de Fisiopatologia - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; Diretora do Instituto de Patologia Geral

³ Professor Auxiliar Convidado da Unidade Curricular de Fisiopatologia - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Endereço de correio eletrónico:

vasco.canhoto@gmail.com¹

carlosrabaca@gmail.com³

Morada Institucional:

Laboratório de Patologia Geral Faculdade de Medicina de Coimbra – Pólo I Rua Larga,
3004-504 Coimbra, Portugal

Índice

| | |
|------------------------------------|-----------|
| Resumo..... | 5 |
| Introdução: | 5 |
| Materiais e Métodos: | 5 |
| Resultados: | 5 |
| Conclusão: | 6 |
| Palavras-Chave:..... | 6 |
| Abstract..... | 7 |
| Introduction:..... | 7 |
| Materials and Methods:..... | 7 |
| Results:..... | 7 |
| Conclusions: | 8 |
| Keywords: | 8 |
| Introdução:..... | 9 |
| Materiais e Métodos: | 12 |
| Resultados: | 13 |
| Discussão..... | 15 |
| Conclusão: | 19 |
| Agradecimentos: | 20 |
| Referências: | 21 |
| Anexos:..... | 23 |

Resumo

Introdução:

Nos últimos anos, tem ocorrido um aumento no diagnóstico do adenocarcinoma prostático no mundo. Desta forma, é necessária uma maior investigação de modo a obter técnicas com bons resultados funcionais e oncológicos. Assim sendo, a crioblação prostática e as terapêuticas focais podem ser uma boa abordagem neste tipo de pacientes.

Materiais e Métodos:

Foram incluídos vinte e oito pacientes, sendo que onze realizaram ablação de toda a glândula e dezassete realizaram hemi-ablação entre novembro de 2017 e dezembro de 2022.

Resultados:

A mediana da idade foi de 72,5 anos. Os doentes foram seguidos durante 22 meses e avaliados aos 3, 6 e 22 meses após o procedimento. A média do nível inicial de PSA foi de 9,65ng/ml. De acordo com a classificação de risco D'Amico, 78,6% dos pacientes apresentavam cancro da próstata de risco intermédio e os restantes eram de baixo risco.

A sobrevida livre de falha da crioterapia no acompanhamento de 12 meses, de acordo com os critérios de Phoenix, foi de 100% para a ablação total da glândula e de 78,6% para a hemi-ablação. Ocorreu recidiva bioquímica em 3 doentes no grupo da hemi-ablação, sendo que um doente teve uma biópsia positiva no lobo previamente tratado, e dois doentes tiveram uma recidiva no lobo não tratado.

Ao nível dos sintomas urinários, ocorreu uma variação no score IPSS de -1,44 na ablação total e de -1,91 para a hemi-ablação ao fim de 6 meses, sem diferença estatisticamente significativa. Ocorreu incontinência urinária de novo num doente (9,1%) que realizou ablação total.

Ao nível da função erétil, o grupo da hemi-ablação obteve uma diminuição inferior do score IIEF aos 3 meses (-2,5) em comparação com o grupo da ablação total (-5),

contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Aos 6 meses, o grupo da hemi-ablação teve valores mais próximos aos níveis basais do score em comparação com o grupo da ablação total (-1,42 vs -2,25). Ocorreu disfunção erétil de novo em dois doentes (18,2%) no grupo da ablação total e num doente (5,9%) do da hemi-ablação.

Conclusão:

Atualmente, o recurso à crioterapia está ainda numa fase precoce de implementação para o tratamento do adenocarcinoma da próstata de risco baixo-intermediário. Em estudos mais recentes, esta técnica apresenta bons resultados oncológicos associados a uma baixa morbilidade.

No nosso caso, obtivemos 3 recorrências bioquímicas, das quais apenas uma ocorreu no lobo previamente tratado. A hemi-ablação apresentou melhores resultados funcionais em curto espaço de tempo, mas obteve resultados oncológicos minimamente inferiores quando comparada à ablação total.

Palavras-Chave:

Crioterapia; próstata; disfunção erétil; incontinência; oncologia.

Abstract

Introduction:

In the last years, there has been an increasing of diagnosis of prostate cancer all over the world. This fact causes a larger investigation of techniques with good preservation and functional outcomes. This way, gland ablation and even focal therapies can be a good approach in this type of patients.

Materials and Methods:

Twenty-eight patients were included, eleven patients realized whole-gland ablation and seventeen hemi-cryoablation, between November 2017 and December 2022.

Results:

The median age was 72,5 years at the time of the treatment and the follow-ups was 3, 6 and 22 months after the procedure. The mean initial PSA level was 9,65ng/ml. According to D'Amico risk classification, 78,6% of the patients had intermediate risk prostate cancer with the remaining being low risk.

Cryotherapy failure free survival at 12-month follow-up, according to Phoenix criteria, was 100% for the whole-gland ablation (WGA) vs 78,6% for the hemi-gland ablation (HGA).

Among patients submitted to HGA with biochemical recurrence, one patient had positive re-biopsy in the treated lobe, while two others had positive biopsies in the untreated lobe. In terms of urinary symptoms, at 6 months the IPSS score had improved compared to the baseline, -1,44 for WGA and -1,91 for HGA, with no statistically significant difference between them. A novo urinary incontinence was reported in one patient (9,1%) submitted to WGA.

Regarding erectile function, the HGA group recorded a smaller decrease of IIEF score at 3 month (-2,5) compared to the WGA group (-5), however, this difference was not statistically significant. At 6 months, the hemi-ablation group had values closer to baseline score levels compared to the total ablation group (-1,42 vs -2,25). A novo

erectile dysfunction was reported in two patients (18,2%) in the WGA group and one patient (5,9%) from the HGA group.

Conclusions:

Currently, the use of cryotherapy is still in an early phase of implementation for the treatment of low-intermediate risk prostate carcinoma. In more recent studies, this technique has good oncological results associated with low morbidity.

In our case, we obtained 3 biochemical recurrences, only one of which occurred in the pre-treated lobe. Hemi-ablation showed better functional results in a short period of time but obtained minimally inferior oncological results when compared to total ablation.

Keywords:

Cryotherapy; prostate; erectile dysfunction; incontinence; oncology.

Introdução:

O adenocarcinoma da próstata é uma das neoplasias mais temidas do nosso século. No homem, esta ocupa o segundo lugar do pódio das neoplasias mais frequentes.¹ Na sua maioria, este tipo de carcinoma quando diagnosticado, encontra-se confinado ainda à glândula prostática e num estadio precoce.

Nos últimos anos, tem ocorrido um aumento da sensibilização dos homens, para a morbilidade causada pelo carcinoma prostático, sobretudo devido à maior facilidade no acesso à informação. Porém, este facto, culminou na criação de uma “fobia” por parte dos doentes para o desenvolvimento do carcinoma da próstata, o que resultou numa maior preocupação com a sua saúde e, naturalmente, num maior número de doentes rastreados.

A juntar a este facto, os métodos de rastreios utilizados, que são o doseamento do PSA e o toque retal, possuem uma elevada sensibilidade e uma baixa especificidade, o que contribui para que ainda mais pacientes sejam diagnosticados com esta patologia.² Assim, tem-se verificado uma deteção mais precoce, com uma diminuição do risco de metástases, bem como da mortalidade associada a esta neoplasia.

Contudo, a evolução desta patologia é previsivelmente lenta, demorando em média 20 anos até esta se desenvolver e originar sintomatologia.³ Foram diagnosticados histologicamente carcinomas em várias autópsias realizadas em doentes sem qualquer sintoma. Este facto, permitiu concluir que a maioria dos doentes que apresentam alterações histológicas, podem não chegar a ter qualquer tipo de sintomatologia durante a sua vida.⁴

Este binómio entre cancro clinicamente significativo e cancro não clinicamente significativo, tem sido considerado de forma a evitar o sobre-diagnóstico do adenocarcinoma prostático e, assim evitar a morbilidade inerente aos tratamentos deste, que causam uma diminuição da qualidade de vida do doente.

Os tratamentos clássicos do cancro localizado são a prostatectomia radical ou a radioterapia externa, mas estas terapêuticas estão associadas a uma elevada morbilidade, com efeitos secundários significativos ao nível da função urinária e sexual.

De forma a minorar estes efeitos adversos, nos últimos anos, ocorreu uma evolução exponencial no desenvolvimento de alternativas, com o uso de procedimentos menos invasivos e mais focais. Estes foram projetados com a premissa de serem menos agressivos, mas com o objetivo de manterem os resultados oncológicos oferecidos pelas terapias convencionais. Alguns destes métodos menos invasivos são o HIFU (high intensity focused ultrasound), a vigilância ativa e a braquiterapia de baixa e alta dose.⁵

Um desses procedimentos, que atualmente está mais em ascensão, é a crioterapia prostática. Os fundamentos desta técnica surgiram na década de 1960, contudo foram necessários 30 anos para aprimorar a técnica, não só devido à localização anatômica da próstata em si, mas também por causa de todas estruturas que a rodeiam, tais como os nervos e a íntima relação que a próstata possui com a uretra.⁶

O uso de ecografia, com visualização em tempo real permitiu, otimizar a precisão da criocirurgia, de modo a realizar este procedimento de forma mais segura e controlada, melhorando naturalmente os resultados oncológicos e funcionais.

Atualmente, é usado um sistema crioablativo de terceira ou mesmo de quarta geração, tendo por base os fundamentos do Efeito Joule-Thompson. São inseridas por via perineal, com auxílio ecográfico, crioagulhas ou crio sondas por onde ocorre a libertação de gases pressurizados. São ainda colocados termossensores ao nível do esfíncter externo e da parede retal e é inserido um aquecedor uretral.⁷

É usado o gás árgon pressurizado para o congelamento e o gás hélio para o descongelamento. Esta sucessão de ciclos de congelamento e de descongelamento vão provocar lesões diretas nas células, ocorrendo formação de gelo intracelular, desnaturação de proteínas, rutura de membranas celulares, estase vascular com falhas na microcirculação pela formação de microtrombos. Estas alterações vão culminar na indução de apoptose e, conseqüente, morte celular.^{8,9}

Inicialmente, as guidelines indicavam o uso da crioterapia prostática para doentes submetidos a tratamento de salvação e, para doentes com indicação para tratamento ativo que tivessem uma baixa expectativa de vida. Contudo, à luz das guidelines actuais, esta técnica pode ser uma opção a considerar para doentes com carcinoma prostático primário classificado como de baixo e intermédio risco, desde que a crioterapia seja realizada em contexto de estudos prospectivos ou em ensaios clínicos.

Desta forma, este trabalho tem por objetivo avaliar o resultado funcional e oncológico da criocirurgia no tratamento do cancro da próstata nos doentes de intermédio e baixo risco. Com o objetivo de avaliar os pontos anteriormente referidos, vão ser usados os questionários “**International prostate symptom score**” (IPSS) e “**International Index of erectile function**” (IIEF) para avaliação funcional e o critério Phoenix de PSA para a avaliação de recidiva, assim como uma biópsia de próstata positiva no lobo tratado.

Materiais e Métodos:

Foi realizado um estudo retrospectivo dos resultados oncológicos e funcionais da crioterapia, para o tratamento do carcinoma primário da próstata, em que foi comparada a ablação total e a hemi-ablação da glândula.

Como endpoint primário, considerou-se falência da crioterapia, se ocorreu recidiva bioquímica de acordo com os critérios Phoenix (nível de PSA >nadir + 2 ng/ml) ou se ocorreu uma biópsia positiva no lobo previamente tratado.

O segundo endpoint, avaliou os resultados funcionais, recorrendo aos questionários: IPSS (International Prostate Symptom Score), IIEF-5 (Índice Internacional de Função Erétil), avaliando diversos fatores como a incontinência urinária e disfunção erétil de novo.

Foram incluídos neste estudo, vinte e oito pacientes que foram submetidos a ablação total da glândula ou a hemi-ablação no IPO de Coimbra, entre novembro de 2017 e dezembro de 2022. A hemi-ablação foi proposta em caso de adenocarcinoma da próstata unilateral confirmado por biópsia.

Resultados:

Foram incluídos vinte e oito pacientes neste estudo, tendo sido realizada ablação total de toda a glândula em onze pacientes e hemi-ablação em dezassete. As características de cada uns destes grupos de doentes encontram-se descritas na **tabela 1**.

Nos 12 meses de acompanhamento a taxa de sobrevida livre de doença, de acordo com os critérios de Phoenix, foi de 78.6% para a hemi-ablação da próstata ($p < 0.05$) e de 100% para a ablação total.

Entre o grupo de pacientes submetidos à hemi-ablação, um paciente apresentou uma biópsia positiva no lobo tratado (Gleason 6) e dois outros pacientes apresentaram biópsia positiva no lobo não tratado (Gleason 6 e 7 (3+4)).

A nível dos sintomas urinários, a média de IPSS antes do tratamento foi de 11,67 ($\pm 7,13$) para ablação total vs 8,00 ($\pm 4,27$) para hemi-ablação ($p = 0,30$). Aos 3 meses, ocorreu uma deterioração dos sintomas urinários em relação ao basal, com uma variação média do IPSS de 4,22 e 1,45, para a ablação total e parcial, respetivamente ($p = 0,17$).

Aos 6 meses, ocorreu uma melhoria dos sintomas com uma variação média do IPSS de -1,91 para a hemi-ablação e de -1,44 para a ablação total da glândula, sem diferença estatisticamente significativa entre eles ($p = 0,62$). Foi descrita incontinência urinária num paciente (9,1%) que foi submetido à ablação total.

Ao nível da função erétil, a média inicial do IIEF-5 foi de 11,13 ($\pm 6,98$) no grupo submetido à ablação total e de 15,67 ($\pm 5,60$) no grupo submetido à hemi-ablação ($p = 0,15$). Os doentes submetidos à hemi-ablação registaram uma diminuição inferior da pontuação do IIEF aos 3 meses (-2,5) em comparação com o grupo submetido à ablação total (-5), contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,84$).

Em ambos os grupos, ocorreu uma melhoria na pontuação do IIEF aos 6 meses, quando comparado com a avaliação aos 3 meses, com o grupo que foi submetido a hemi-ablação a estar mais próximo do nível basal que o grupo submetido à hemi-ablação total (-1,42 vs -2,25, $p = 0,69$). Ocorreu disfunção erétil de novo em dois pacientes (18,2%) dos doentes submetido à ablação total e, num paciente (5,9%) submetido à ablação parcial.

Tabela 1 – Características dos grupos sujeitos a hemi-ablação e a ablação total

| | | Ablação total | Hemi-Ablação |
|----------------------------------|------------------|---------------|--------------|
| Idade (Mediana) | | 71.00 | 74.00 |
| Seguimento (Mediana) | | 18.00 | 12.00 |
| PSA inicial (Média) | | 9.0591 | 10.0306 |
| Densidade PSA (Média) | | 0.2282 | 0.2712 |
| Toque retal | Insuspeito | 6 (54.5%) | 12 (70.6%) |
| | Suspeito | 5 (45.5%) | 5 (29.4%) |
| ISUP | ISUP 1 | 1 (9.1%) | 7 (41.2%) |
| | ISUP 2 | 4 (36.4 %) | 8 (47.1%) |
| | ISUP 3 | 6 (54.5%) | 2 (11.8%) |
| Classificação de risco (D'Amico) | Risco Baixo | 1 (9.1%) | 5 (29.4%) |
| | Risco Intermédio | 10 (90.9%) | 12 (70.6%) |
| PI-RADS | PI-RADS 3 | | 1 (5.9%) |
| | PI-RADS 4 | 4 (36.4 %) | 9 (52.9%) |
| | PI-RADS 5 | 4 (36.4 %) | 3 (17.6%) |

Discussão

O tratamento do carcinoma primário da próstata com recurso a terapêuticas ablativas minimamente invasivas, está ainda numa fase precoce de implementação no nosso país. Previamente, estas técnicas cirúrgicas, eram usadas em doentes com recidivas após terapêuticas primárias, ou seja, como terapêuticas de salvação.

Atualmente, de acordo com as orientações mais recentes da Associação Europeia de Urologia, está recomendado o uso de terapias focais para o tratamento primário do carcinoma da próstata de risco baixo ou intermédio, desde que os doentes sejam incluídos em ensaios clínicos ou em estudos prospetivos.

Num estudo retrospectivo, que incluiu 260 homens submetidos a uma ablação total da próstata, revelou uma taxa de sobrevida livre de doença (TSLD) de 98% ao fim de um ano. No nosso trabalho, a TSLD foi de 100% para a ablação total da glândula e de 78.6% para a hemi-ablação ao fim de um ano.

Desta forma, esta taxa é sobreponível à encontrada na literatura. Contudo, no estudo atrás referido, os doentes com próstatas com um peso superior a 60g, foram submetidos primeiro com terapia de privação androgênica e, só depois a crioterapia.¹⁰

Esta diferença pode ser explicada pelo diferente critério usado para a taxa de sobrevida livre de doença, sendo que, no nosso estudo era definida pelos critérios de Phoenix e, no outro estudo, o valor obtido teve por base uma biópsia positiva. Além disso, foram incluídos doentes de todos os graus da classificação D' Amico, o que ajuda ainda a explicar o resultado superior do nosso estudo.

Numa outra investigação realizada em doentes de intermédio e de baixo risco, a TSLD após 4 anos de cirurgia foi de 69% para a ablação total e de 53% para ablação parcial. O nosso estudo revelou valores superiores para esta taxa e, este facto, pode dever-se à grande diferença de tempo de seguimento, uma vez que, com o aumento do tempo após cirurgia é normal que as taxas de recorrência aumentem.

De salientar ainda que, no último estudo referido, para além dos critérios de Phoenix para a TSLD, foram ainda usadas outras definições, sendo uma delas a presença de uma biópsia positiva com um score de Gleason igual ou superior a 7. Esta definição permite obter um valor de TSLD de 82% nos doentes que realizaram ablação total e

80% nos doentes que realizaram ablação parcial. A diferença na taxa de TSLD encontrada entre os 2 critérios prende-se, provavelmente, pela alta sensibilidade e baixa especificada do valor de PSA para o carcinoma da próstata.¹¹

Num outro estudo prospetivo, em que foram avaliados 87 pacientes, estratificados como de risco intermédio de doença, a taxa de sobrevivência de doença foi de 93.3% ao fim de 3 anos após a cirurgia.¹²

No nosso trabalho, o grupo submetido à hemi-ablação da próstata revelou melhores resultados funcionais, com uma diminuição inferior da pontuação do score IIEF-5 após 6 meses da cirurgia, em comparação com o grupo submetido à ablação total (-1,42 vs -2,25, $p=0,69$).

No grupo de doentes que realizou hemi-ablação, apenas um doente desenvolveu disfunção erétil de novo, enquanto, no grupo em que foi realizada ablação total, dois doentes apresentaram disfunção erétil de novo. Assim, a taxa de sintomas de novo foi maior nos doentes que foram submetidos à ablação total.

Numa revisão sistemática, até 3,6% dos doentes submetidos a crioterapia desenvolveram incontinência de novo e até 42% dos doentes desenvolveram disfunção erétil. Esta variação de doentes afetados, pode ser explicada porque, neste estudo, foram englobados doentes submetidos a crioterapia parcial, total e de resgate.¹³

Num estudo, foi relatado que os doentes em que foi realizada uma hemi-ablação, apresentaram uma variação média do score IIEF de -3,0, um ano após a intervenção cirúrgica. Os doentes em que foi realizada uma ablação total, obtiveram uma variação média de -3,9.

Desta forma, a diferença de valores comparativamente à nossa investigação, pode ser explicada pelo facto de nós termos incluído apenas doentes até Gleason 7 (3+4) e no outro trabalho, terem sido incluídos ainda doentes com Gleason 7 (4+3) e Gleason 8.

Tendo em conta, que foram incluídos doentes com alterações histopatológicas mais avançadas, era expectável que os resultados funcionais deste trabalho fossem inferiores aos nossos. Além do mais, a amostra era maior, face à usada no nosso estudo.

De acordo com outra investigação, em que foram usados o score IIEF e o Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC), os doentes de ambos os grupos apresentaram scores mais baixos que o grupo de vigilância ativa inicialmente.

Ao longo do tempo, os scores foram melhorando, sendo que ao fim de 4 anos pós cirurgia, os valores dos doentes submetidos a ablação total eram sobreponíveis com os valores dos doentes que estavam a realizar vigilância ativa. O grupo da ablação parcial, apresentou também uma melhoria, contudo esta foi mais rápida, obtendo resultados semelhantes aos da vigilância ativa ao fim de 2 anos pós cirurgia.¹⁴

A análise dos nossos dados, revelaram uma média de pré-tratamento do score IPSS de 11,67 para a ablação total e de 8,00 para hemi-ablação. Aos 6 meses, a variação média foi de -1,91 para a hemi-ablação e de -1,44 para a ablação total, não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles. Um doente (9,1%) que foi submetido a uma ablação total, desenvolveu incontinência urinária.

Num outro estudo, que avaliou 17 doentes com uma classificação igual ou inferior a Gleason 7 (4+3), foi constatado que a pontuação no score IPSS em doentes submetidos a uma crioterapia focal anterior da próstata, no pré-operatório foi de 5 (2,0) e pós-operatório ao fim de 12 meses foi de 4 (2,4), com uma variação média de -2 (-3, 0). Os resultados deste trabalho são ligeiramente superiores aos que nós obtivemos.

Esta diferença de valores, pode ser explicada pelo facto de na nossa investigação termos incluído doentes que foram submetidos a hemi-ablação e outros a ablação completa, comparado com o exemplo dado, em que foi realizada só ablação anterior da glândula em todos os doentes. É possível constatar, que a variação do score IPSS do estudo foi mais próxima à nossa variação do grupo de doentes submetidos à hemi-ablação. Este facto já era de esperar, uma vez que uma ablação anterior da glândula é um tipo de hemi-ablação prostática.¹⁵

No nosso estudo, os melhores resultados oncológicos, ocorreram no grupo da ablação total da próstata. No grupo submetido à hemi-ablação da próstata, três doentes apresentaram recidiva do seu carcinoma prostático, sendo que, das três, apenas uma ocorreu no lobo que tinha sido previamente tratado.

Este facto, pode ser explicado por falha das biópsias iniciais. Se o carcinoma atravessar ligeiramente a linha média, pode não ser detetado pelas biópsias do outro lobo e desta

forma, ocorrer extensão de doença não tratada e assim originar uma recorrência. Além do mais, as recidivas ocorreram apenas no grupo de doentes submetidos a hemi-ablação, o que indica que provavelmente o tecido tumoral não terá sido completamente removido nestes doentes.

É importante salientar que a nossa investigação apresenta algumas limitações. Teve um número de participantes reduzido, a colheita das respostas dos questionários IIEF e IPSS foi realizada oralmente e ainda o facto de termos um tempo de seguimento reduzido, tendo em conta a indolência deste tipo de carcinomas. Todos estes fatores podem condicionar um viés de informação e afetar deste modo os resultados.

Além da crioterapia, atualmente pode recorrer-se a outras terapias minimamente invasivas. Numa revisão sistemática, em que se comparou o HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) e a crioterapia, foi concluído que a nível funcional estas técnicas apresentavam um resultado funcional praticamente igual, contudo o HIFU demonstrou ser inferior a nível oncológico.

Noutra investigação, a crioterapia revelou resultados muito similares aos alcançados pela prostatectomia radical ao nível do controlo tumoral em doentes de risco intermédio e baixo. No entanto, a prostatectomia radical, revelou resultados inferiores na conservação das funções urinária e sexual.

A crioterapia pode ser uma alternativa à radioterapia, não sendo possível diferenciar o benefício do uso de uma em detrimento da outra, visto que ambas tiveram resultados oncológicos e funcionais muito favoráveis.

Conclusão:

Tendo em conta os resultados oncológicos e funcionais que a técnica de crioterapia prostática tem vindo a apresentar, pode afirmar-se que o futuro do tratamento dos doentes com carcinoma da próstata de baixo risco e risco intermédio-favorável, pode beneficiar pela ampliação do uso desta técnica a pequeno e médio prazo. Deste modo, sugerimos a necessidade de mais investigação nesta área, de forma a otimizar ainda mais esta abordagem cirúrgica.

Trata-se de uma técnica excelente para o desenvolvimento da terapêutica focal, associada às melhorias ocorridas nas técnicas de imagem como a RMNmp e nas técnicas de biópsia, como a biópsia de fusão e a biópsia por template. Recomendamos ainda, que seja realizada uma seleção meticulosa de doentes, que possam beneficiar da crioterapia em comparação com outras estratégias.

É importante ainda, que seja aperfeiçoado e, posteriormente definido nas normas de orientação, a melhor abordagem de acompanhamento deste tipo de doentes, sendo importante destacar a importância da criação de um limite PSA aceitável após crioterapia prostática.

Agradecimentos:

Gostaria de agradecer formalmente ao Dr. Carlos Rabaça e à professora Dra. Anabela Mota Pinto, por todo o empenho, dedicação, paciência e profissionalismo que demonstraram e que contribuiu para a realização deste trabalho.

À minha mãe, avó, avô, tio e tia, um especial agradecimento por terem sido os meus alicerces ao longo deste desafiante percurso, lembrando-me constantemente que o caminho se faz caminhando, com esforço e dedicação, festejando comigo cada pequena vitória que fui alcançando.

Aos meus amigos, os de Coimbra e os de sempre, uma palavra de gratidão por todos os momentos que passamos juntos e pelo companheirismo demonstrado ao longo desta jornada.

Referências:

- 1 - Deivasigamani, S. *et al.* (2023a) 'Primary whole-gland ablation for the treatment of clinically localized prostate cancer: A focal therapy society best practice statement', *European Urology*, 84(6), pp. 547–560. doi:10.1016/j.eururo.2023.06.013.
- 2 - Sandhu, G.S. and Andriole, G.L. (2012) 'Overdiagnosis of prostate cancer', *JNCI Monographs*, 2012(45), pp. 146–151. doi:10.1093/jncimonographs/lgs031.
- 3 - Klotz, L. (2013) 'Prostate cancer overdiagnosis and Overtreatment', *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 20(3), pp. 204–209. doi:10.1097/med.0b013e328360332a.
- 4 - Sandhu, G.S. and Andriole, G.L. (2012) 'Overdiagnosis of prostate cancer', *JNCI Monographs*, 2012(45), pp. 146–151. doi:10.1093/jncimonographs/lgs031.
- 5 - Deivasigamani, S. *et al.* (2023a) 'Primary whole-gland ablation for the treatment of clinically localized prostate cancer: A focal therapy society best practice statement', *European Urology*, 84(6), pp. 547–560. doi:10.1016/j.eururo.2023.06.013.
- 6 - Kotamarti, S. and Polascik, T.J. (2023) 'Focal cryotherapy for prostate cancer: A contemporary literature review', *Annals of Translational Medicine*, 11(1), pp. 26–26. doi:10.21037/atm-21-5033.
- 7 - Rodríguez, S.A. *et al.* (2014) 'Cryotherapy for primary treatment of prostate cancer: Intermediate term results of a prospective study from a single institution', *Prostate Cancer*, 2014, pp. 1–11. doi:10.1155/2014/571576.
- 8 - Chin, J. *et al.* (2020) 'The history of Cryosurgery in Canada: A tale of two cities', *Canadian Urological Association Journal*, 14(10). doi:10.5489/cuaj.6625.
- 9 - Mercader, C. *et al.* (2020) 'Primary cryotherapy for localized prostate cancer treatment', *The Aging Male*, 23(5), pp. 1460–1466. doi:10.1080/13685538.2020.1796960.

10 - Tan, W.P. *et al.* (2022) 'Oncological and functional outcomes of men undergoing primary whole gland cryoablation of the prostate: A 20-year experience', *Cancer*, 128(21), pp. 3824–3830. doi:10.1002/cncr.34458.

11- Boissier, R. *et al.* (2020) 'Whole and hemi-gland cryoablation for primary localized prostate cancer: Short and medium-term oncological and functional outcomes', *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 44(3), pp. 172–178. doi:10.1016/j.acuroe.2019.10.002.

12- Shah, T.T. *et al.* (2019) 'Early-medium-term outcomes of primary focal cryotherapy to treat nonmetastatic clinically significant prostate cancer from a prospective multicentre registry', *European Urology*, 76(1), pp. 98–105. doi:10.1016/j.eururo.2018.12.030.

13 - Shah, T.T. *et al.* (2014) 'Focal cryotherapy of localized prostate cancer: A systematic review of the literature', *Expert Review of Anticancer Therapy*, 14(11), pp. 1337–1347. doi:10.1586/14737140.2014.965687.

14 - Werneburg, G.T. *et al.* (2018) 'Effects of focal vs total cryotherapy and minimum tumor temperature on patient-reported quality of life compared with active surveillance in patients with prostate cancer', *Urology*, 113, pp. 110–118. doi:10.1016/j.urology.2017.10.054.

15 - Sze, C. *et al.* (2019) 'Anterior gland focal cryoablation: Proof-of-concept primary prostate cancer treatment in select men with localized anterior cancers detected by multi-parametric Magnetic Resonance Imaging', *BMC Urology*, 19(1). doi:10.1186/s12894-019-0562-5.

Anexos:

Anexo I: Comprovativo de submissão à comissão de ética do IPO de Coimbra



Gabinete Coordenador da Investigação

DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos, declaramos que o Projeto de Investigação intitulado “Crioterapia Prostática: Avaliação Oncológica e Funcional”, da Autoria de Vasco Alçada Sousa Canhoto Bonina, foi submetido, a 19-03-2024, no Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil E.P.E., encontrando-se em análise no Gabinete Coordenador da Investigação.

Coimbra, 26 de março de 2024

O Coordenador do
Gabinete Coordenador de Investigação

Assinado por: **Rui Manuel da Costa Soares**
Num. de Identificação: 11096670
Data: 2024.03.26 11:34:46 +0000

Dr. Rui Soares



Anexo II: Comprovativo de submissão à comissão de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra



**COMISSÃO DE ÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA (CE-FMUC)**

DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos se declara que o Projeto de Investigação com o título "*Crioterapia prostática: avaliação oncológica e funcional*" dos investigadores Vasco Alçada Sousa Canhoto Bonina, Carlos Jorge Castilho Rabaça Correia Cordeiro e Anabela Mota Pinto deu entrada, no dia 22 de março de 2024, para avaliação da Comissão de Ética da FMUC, se encontra em análise, prevendo-se a oficialização de uma resposta, em abril de 2024.

Coimbra, 22 de março de 2024

A Presidente,

Assinado por: **ISABEL MARGARIDA DE
FIGUEIREDO SILVESTRE**
Num. de Identificação: 06974110
Data: 2024.03.22 11:53:13 +0000



Prof.^a Doutora Isabel Margarida Figueiredo Silvestre