

EVALUAREA IMPACTULUI MORFOFUNCȚIONAL AL CRIOTERAPIEI LA PACIENȚII CU CANCER DE PROSTATĂ

MIHAI DOMNUTIU SUCIU, VALERIAN LUCAN, FLORIN ELEC,
SILVIU MOGA, LIVIU GHERVAN, MIHAI LUCAN

Institutul de Urologie și Transplant Renal, Cluj-Napoca,
Clinica Urologică Lukmed, Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere. Cancerul de prostată este o maladie cu impact socio-economic major, iar dezvoltarea de terapii minim invazive pentru tratamentul acestei afecțiuni este o prioritate mondială. Crioterapia prostatică respectă acest deziderat și a fost dezvoltată extensiv în SUA.

Material și metodă. Am efectuat un studiu prospectiv pe un număr de 556 pacienți diagnosticați cu adenocarcinom de prostată, tratați prin crioterapie prostatică primară transperineală ecoghidată, în perioada octombrie 2006-iulie 2010 la Institutul Clinic de Urologie și Transplant Renal Cluj-Napoca și Clinica de Urologie Lukmed. Crioablația prostatei a fost realizată folosind sistemul de crioterapie Oncura 200 Golden SeedNet 2, care folosește argonul ca agent de răcire și heliul pentru încălzire activă și care poate folosi simultan până la 25 ace de crioterapie și 5 senzori de temperatură. Au fost incluși în studiu pacienți în stadiu tumoral T1c-T3a, pacienți fără boală metastatică, fără simptome severe de obstrucție urinară (IPSS<30) și fără istoric de rezecție abdomino-perineală pentru cancerul rectal sau stenoza rectală. Am evaluat complicațiile imediate și tardive ale acestei proceduri chirurgicale.

Rezultate. Pacienții din eșantionul studiat au fost urmăriți pe o perioadă cuprinsă între 12 și 54 de luni, cu o medie de 31.6 luni. Vârsta pacienților incluși în studiu variază între 50 și 89 de ani, cu o medie de 65.96 ani. Cele mai frecvente complicații postcrioterapie sunt: echimoza perineală (59.9%), simptomele de tract urinar inferior (33.1%) și echimoza scrotală (27.2%). Durerile rectale și pelvine au apărut într-un procent de 9.2%, hipoestezia peniană în 3.6%, infecția de tract urinar în 9.7%, iar incidența stricturii uretrale a fost de 3.4%. Analizând funcția erectilă la un an postoperator, putem constata că 303 cazuri (54.7%) și-au conservat statusul preoperator, iar 251 (45.3%) și-au înrăutățit acest status. S-a înregistrat o rată minimă a complicațiilor severe, cum ar fi fistula urinară (un pacient, reprezentând 0.2%). Rata incontinenței urinare la 3 luni a fost de numai 2.9%. Ocluzia intestinală, respectiv hidronefroza nu au fost raportate.

Concluzii. Crioterapia prostatică este o opțiune viabilă de tratament în cancerul de prostată, eficientizarea metodei terapeutice face posibilă scăderea complicațiilor postoperatorii. Apariția aparatelor de crioterapie moderne care utilizează ace de crioterapie ultrafine (IceRoad) cu înghețarea controlată a țesutului tumoral a deschis o nouă eră în tratamentul cancerului de prostată, cu complicații postoperatorii minime.

Cuvinte cheie: crioterapie primară, cancer prostată, complicații postoperatorii, minim invazive.

EVALUATION OF THE MORPHO-FUNCTIONAL IMPACT OF CRYOTHERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Abstract

Introduction. Prostate cancer is a disease with major social and economic impact, therefore the development of minimally invasive therapeutic methods is highly

important worldwide. Prostate cryotherapy fulfills the requirements and was extensively developed in the USA.

Material and method. We carried out a prospective study of 556 patients with prostate adenocarcinoma, treated by US-guided transperineal primary prostate cryotherapy between October 2006-July 2010 at the Institute of Urology and Renal Transplantation of Cluj-Napoca and the Lukmed Urology Clinic. Prostate cryoablation was performed using the Oncura 200 Golden SeedNet 2 cryotherapy system, based on argon cooling and active heating with helium, and which may use up to 25 cryotherapy needles simultaneously and 5 temperature sensors. The study included patients with stage T1c-T3a tumours, without metastases or severe urinary obstruction (IPSS<30), and with no history of abdomin-perineal resection for colorectal cancer or rectal stenosis. We assessed the early and late complications of this procedure.

Results. The patients in the study group were followed up for 12 to 54 months, mean period 31.6 months. The patients' age ranged between 50 and 89 years, mean age 65.96 years. The most frequent complications of cryotherapy were perineal echymosis (59.9%), lower urinary tract symptoms (33.1%) and scrotal echymosis (27.2%). Rectal or pelvic pain occurred in 9.2% of cases, penile hypoesthesia in 3.6%, urinary tract infection in 9.7%, while urethral stricture was 3.4%. Erectile function one year after the operation was preserved in 303 patients (54.7%), while in 251 (45.3%) it worsened. Severe complications rate was minimal (one patient, representing 0.2%). Urinary incontinence after 3 months was noted in only 2.9%. Intestinal occlusion and hydronephrosis respectively were not reported in this group.

Conclusions. Prostate cryotherapy is a valid therapeutic option for prostate cancer; increasing the efficiency of the procedure will further reduce postoperative complications. Modern cryotherapy equipment and use of fine cryotherapy needles (IceRoad), together with controlled freezing of the tumoral tissue, have opened a new era in the treatment of prostate cancer, with minimal complications.

Keywords: primary cryotherapy, prostate cancer, postoperative complications, minimally invasive procedure.

Introducere

Cancerul de prostată este cel mai frecvent cancer la bărbați, incidența în Uniunea Europeană fiind de 78,9/100000 bărbați, cu o mortalitate de 30,6/100000 bărbați. Introducerea antigenului specific prostatic (PSA) în screeningul cancerului de prostată a făcut posibilă diagnosticarea pacienților în stadii incipiente, cu aplicarea unor procedee chirurgicale potențial curative. Este necesară recoltarea PSA la pacienții peste 50 ani anual, iar în condițiile în care valorile PSA sunt ≥ 4 ng/ml se impune efectuarea biopsiei prostatice. Inițial, tratamentul optim pentru cancerul de prostată în stadiu localizat a fost prostatectomia radicală și radioterapia externă. În ultimii ani proceduri precum crioterapia, brahiterapia, HIFU sunt utilizate cu succes în tratamentul cancerului de prostată localizat [1]. Crioterapia prostatică este o metodă terapeutică minim invazivă prin care se realizează ablația țesutului prostatic, prin inducerea rapidă a unor temperaturi extrem de scăzute [2,3], cu largă dezvoltare în SUA. În timp, evoluția tehnologică a permis dezvoltarea aparatelor de crioterapie de la aparate

de generația întâi care au apărut la sfârșitul anilor 60, până la aparate de generația a treia care au apărut în jurul anului 2000. Această ultimă generație utilizează încălzitor uretral, senzori de temperatură și ace de crioterapie ultra subțiri care au dus la o scădere semnificativă a complicațiilor postoperatorii [4]. Crioterapia poate fi primară sau de salvare, când este realizată după eșecul radioterapiei.

Obiective

Evaluarea tipului și frecvenței complicațiilor imediate și tardive ale crioterapiei primare prostatice transperineale ecoghidate. Stabilirea unor factori de predicție ale apariției complicațiilor postoperatorii.

Material și metodă

Am efectuat un studiu prospectiv pe un număr de 556 pacienți diagnosticați cu adenocarcinom de prostată, tratați prin crioterapie primară, în perioada octombrie 2006 – iulie 2010 la Institutul Clinic de Urologie și Transplant Renal Cluj-Napoca și Clinica de Urologie Lukmed. Diagnosticul a fost stabilit prin puncție biopsie prostatică transrectală și transperineală ecoghidată. Pacienții au fost evaluați preoperator clinic (scorul internațional al simptomatologiei prostatice (IPSS) și tușeu rectal), biochimic (dozarea PSA)

Articol intrat la redacție în data de: 19.01.2012

Primit sub formă revizuită în data de: 12.03.2012

Acceptat în data de: 12.03.2012

Adresa pentru corespondență: suciu_umf@yahoo.com

și imagistic (ecografie transrectală, CT torace, abdomen și pelvis cu substanță de contrast, RMN transrectal). Criteriile de includere în studiu au fost stadiul tumoral T1c-T3a, fără boală metastatică. La toți pacienții introduși în studiu s-a practicat crioterapie primară prostatică transperineală ecoghidată. Urmărirea pacienților s-a realizat prin examinare clinică, imagistică și determinări seriate ale PSA-ului la 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 luni. Am urmărit complicațiile postoperatorii potențiale la pacienții tratați prin crioterapie prostatică și anume funcția erectilă la o lună, respectiv un an postoperator, incontinența urinară imediat postprocedural și la trei luni de la operație, hematuria, infecția tractului urinar inferior, sindromul de tract urinar inferior (LUTS), stricturi uretrale, fistulă urinară, parestezii peniene, dureri rectale, echimoză perineală, echimoză testiculară, edem testicular, hidronefroză, ocluzie intestinală. Includerea pacienților în studiu s-a făcut după obținerea acceptului comisiei de etică a UMF "Iuliu Hațieganu" și după obținerea acordului informat al pacientului. Au fost excluși pacienții cu simptome severe de obstrucție urinară (IPSS \geq 30) înaintea tratamentului și istoric de rezecție abdominoperineală pentru cancerul rectal sau stenoza rectală.

Tehnica chirurgicală a crioterapiei prostatice

Pregătirea preoperatorie constă în administrarea Fortrans oral cu o zi înainte de intervenție, urmată de clismă în dimineața intervenției. Crioablația a fost realizată folosind sistemul de crioterapie Oncura 200 Golden SeedNet 2, care folosește argonul ca agent de răcire și heliul pentru încălzire activă și care poate folosi simultan până la 25 ace de crioterapie și 5 senzori de temperatură. Acele de crioterapie utilizate au fost Ice Road 17 Ch. Intervenția se realizează cu pacientul aflat în poziție ginecologică. Inițial se practică evaluare uretrocistoscopică, cu vizualizarea uretrei prostatice și a colului vezical, aprecierea distanței dintre meatele ureterale și colul vezical și identificarea posibilelor leziuni asociate. Se introduce o sondă uretrovezicală Foley în vezica urinară, care este clampată pentru a permite vezicii urinare să se destindă și care facilitează vizualizarea ecografică a uretrei. Cu ajutorul ecografiei transrectale se vizualizează prostata și se măsoară dimensiunile acesteia. În funcție de volumul prostatic măsurat ecografic s-au plasat un număr de 4-8 ace de crioterapie cu acoperirea în totalitate a volumului prostatic. S-au plasat până la 5 senzori de temperatură la următoarele nivele: periuretral, la nivelul sfincterului extern, lateroprostatic și la nivelul fasciei Denonvilliers (interfața cu peretele rectal). Senzorii de temperatură plasați la nivelul sfincterului extern și al fasciei Denonvilliers sunt utili pentru monitorizarea variației de temperatură la acest nivel și permit modularea intensității procesului de crioterapie în vederea minimizării riscului de incontinență și/sau de fistulă rectouretrală. Temperatura sfincteriană a fost menținută peste valoarea de 15°C. Controlul înghețării transprocedural pune în balanță

necesitatea obținerii unor temperaturi crioletale în țesutul prostatic, dar și menținerea de temperaturi pozitive la nivelul structurilor învecinate (rect, sfincter extern, uretră, trigon vezical) și s-a realizat prin monitorizarea temperaturii de la nivelul specificat anterior, vizualizarea directă în timp real prin ecografie transrectală a bolului de gheață, folosirea dispozitivului de încălzire uretral (la 43° C) și a acelor de protecție termică plasate la interfața cu rectul. Controlul plasării acelor în poziție corectă s-a realizat cu ajutorul ecografiei transrectale biplane (secțiuni transversale și longitudinale) și prin cistoscopie flexibilă cu vizualizarea retrogradă a colului vezical și a uretrei prostatice. Pentru asigurarea unui tratament eficient al cancerului, uneori bolul de gheață a trebuit extins 2-4 mm lateral în țesuturile periprostatice sau în spațiul rectoprostatic. Se realizează 2 cicluri de îngheț-încălzire activă, fiecare ciclu cu durata de 10 minute. După completarea ciclurilor de îngheț-încălzire activă, încălzitorul uretral a fost menținut adițional încă 15 min pentru protecția uretrei. Un cateter uretrovezical de 18 Ch a fost menținut aproximativ 5 zile postprocedural.

Analiza statistică

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu aplicația SPSS varianta 17.0. Pentru compararea valorilor medii între grupe de pacienți a fost utilizat testul t cu eșantioane independente. Atunci când s-a testat relația între două variabile categoricale s-a utilizat testul hi pătrat pentru compararea frecvențelor absolute. Au fost considerate semnificative statistic cele valori ale testelor care au înregistrat o probabilitate a ipotezei nule $p < 0.05$.

Rezultate

Descrierea eșantionului. Pacienții din eșantionul studiat au fost urmăriți pe o perioadă cuprinsă între 12 și 54 de luni, cu o medie de 31.6 luni și o deviație standard de 12.9 luni. Vârsta pacienților incluși în studiu variază între 50 și 89 de ani, cu o medie de 65.96 ani cu o abatere standard de 6.54 ani. Timpul operator: 90 de minute în 61 de cazuri (11%), 100 de minute în 355 de cazuri (63.8%), 110 minute în 114 cazuri (20.5%), respectiv 120 de minute în 26 de cazuri (4.7%). Sub aspect calitativ, distribuția intervalelor scorului Gleason este următoarea: Gleason 2-6 = 413 cazuri (74.3%), Gleason 7 = 111 cazuri (19.9%), respectiv Gleason 8-10 = 32 cazuri (5.8%), iar distribuția stadiului tumoral în lotul studiat a fost următoarea: T1c - 129 (23.2%), T2a - 305 (54.9%), T2b - 69 (12.4%), T2c - 40 (7.2%), T3a - 13 (2.3%).

Complicații postoperatorii. În ceea ce privește complicațiile postoperatorii, așa cum se poate observa și din figura 1, cele mai frecvente sunt echimoza perineală (59.9%), LUTS (33.1%) și echimoza scrotală (27.2%). Echimoza perineală și scrotală sunt complicații care remit în aproximativ 7 zile prin tratament antiinflamator și aplicarea de pungă cu gheață local. Complicațiile cele mai puțin frecvente sunt fistula urinară (0.2%), incontinența urinară la 3 luni postoperator (2.9%), respectiv strictura

uretrală (3.4%). Fistula uretro-rectală a fost tratată prin intervenție chirurgicală prin abord perineal la 6 săptămâni postcrioterapie. Pacienții cu stricturi uretrale au fost tratați prin uretrotomie internă LASER cu evoluție favorabilă. Durerile rectale și pelvine care au apărut într-un procent de 9.2% au remis spontan până la o lună postprocedural. Hipoestezia peniană care a fost prezentă într-un procent de 3.6% a remis în intervalul 1 lună, respectiv două luni de la procedură. Infecția de tract urinar a fost prezentă la 9.7% din pacienți și a fost tratată prin administrarea de antibiotice conform antibiogramei. Incontinența urinară la o lună postoperator a fost de 7.9%. Pacienții cu incontinență au urmat stimulare electromagnetică pelvină, astfel la 3 luni postoperator procentul pacienților incontinenți a fost de 2.9%. LUTS (33.1%) a fost tratată prin tratament medicamentos (alfa blocant). Pacienții cu hematurie persistentă au fost tratați prin administrare de clorocalcin timp de 7 zile. Ocluzia intestinală, respectiv hidronefroza nu au fost raportate.

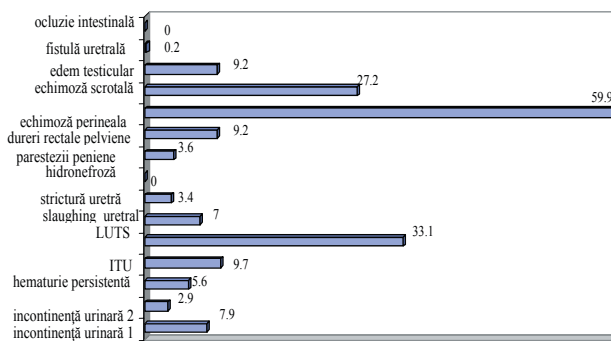


Fig. 1. Distribuția complicațiilor postoperatorii (valori procentuale). Abrevieri: LUTS: simptome de tract urinar inferior, ITU: infecții de tract urinar.

Evoluția funcției erectile. Am evidențiat în tabelele următoare evoluția funcției erectile la pacienții tratați prin crioterapie la o lună, respectiv un an postoperator. În tabelul I se poate constata că pe prima diagonală a tabelului de contingență se înregistrează cazurile care și-au conservat starea la o lună postoperator, acestea totalizând 185 de cazuri (33.2%). Dedesubtul primei diagonale se află cazurile care și-au accentuat disfuncția erectilă, acestea totalizând la rândul lor 371 de cazuri (66.8%), în timp ce niciunul dintre cazuri nu și-au îmbunătățit funcția erectilă (pozițiile de deasupra primei diagonale).

Din tabelul II se poate constata că la un an postoperator, 349 de cazuri (63%) și-au conservat starea față de cea înregistrată la o lună postoperator, 9 cazuri (0.02%) și-au accentuat disfuncția erectilă, în timp ce 196 de cazuri (35%) și-au îmbunătățit această funcție.

Analizând evoluția disfuncției erectile din preoperator la un an în postoperator, putem constata că, practic, 303 cazuri (54.7%) și-au conservat starea, iar 251 (45.3%) și-au înrăutățit-o.

Relația volumului prostatei cu complicațiile postoperatorii. Am realizat o analiză statistică pentru a evidenția dacă există o legătură între volumul prostatei și complicațiile postoperatorii. Analiza statistică a diferențelor de valori medii ale volumului prostatei între loturile cu și fără complicații postoperatorii s-a realizat cu ajutorul testului t pentru eșantioane independente. Rezultatele au evidențiat un volum al prostatei preoperator semnificativ mai mare pentru pacienții care au dezvoltat următoarele complicații postoperatorii: incontinență urinară la 3 luni postoperator, $t(554)=5.61$ $p<0.01$; hematurie persistentă, $t(554)=7.97$ $p<0.01$; ITU, $t(554)=6.75$ $p<0.01$; LUTS, $t(554)=16.52$ $p<0.01$; slaughing uretral, $t(554)=11.57$ $p<0.01$; strictură uretrală, $t(554)=5.25$ $p<0.01$; parestezii peniene, $t(554)=5.94$ $p<0.01$; dureri rectale și pelviene, $t(554)=9.98$ $p<0.01$; echimoză perineală, $t(554)=8.60$ $p<0.01$; echimoză scrotală, $t(554)=11.98$ $p<0.01$, respectiv edem testicular, $t(554)=11.33$ $p<0.01$.

Tabel I. Evoluția disfuncției erectile la o lună postoperator.

		disfuncția erectilă postoperator la 1 lună				Total
		severă	moderată	medie spre moderată	medie	
disfuncția erectilă preoperator	severă	105	0	0	0	105
	moderată	83	23	0	0	106
	medie spre moderată	135	36	39	0	210
	medie	31	14	41	16	102
	fără disfuncție erectilă	6	1	16	8	33
Total		360	74	96	24	556

Tabel II. Evoluția comparativă a disfuncției erectile la 1 lună, respectiv un an postoperator.

		disfuncția erectilă la 1 an de la operație				Total
		severă	moderată	medie spre moderată	medie	
disfuncția erectilă postoperator la 1 lună	severă	257	44	55	2	358
	moderată	6	23	40	5	74
	medie spre moderată	3	0	47	44	96
	medie	0	0	0	20	24
	fără disfuncție erectilă	0	0	0	0	2
Total		266	67	142	71	554

Discuții

În 1996 Asociația Americană de Urologie (AUA) a recunoscut crioterapia ca opțiune de tratament pentru cancerul de prostată. Dezvoltarea tehnologiei a dus la eficientizarea procesului de înghețare la nivelul prostatei, reducând leziunile țesuturilor înconjurătoare, în special cele de la nivelul rectului, uretrei, sfîcterului urinar extern. În prezent crioterapia oferă pacienților un tratament minim invaziv cu morbiditate scăzută, fără pierdere de sânge intra și postoperatorial, spitalizare de scurtă durată și reintegrare socio-profesională rapidă [5,6]. Crioterapia poate determina scăderea fluxului de sânge la nivelul penisului [7] și leziuni la nivelul nervilor cavernoși, responsabile de funcția erectilă [8]. După crioterapie, în comparație cu prostatectomia sau radioterapia, are loc regenerarea nervoasă, cu recăpătarea potenței în timp. Unele studii au arătat faptul că la 3 ani după crioterapie 13% din pacienți și-au recăpătat potență fără tratament, iar 34% și-au recăpătat potența cu tratament medicamentos [9]. În studiul de față am observat că 66.8% din pacienți și-au accentuat disfuncția erectilă la o lună postoperator, în timp ce la 1 an postoperator doar 45.3% au rămas cu funcția erectilă afectată. Incontinența urinară este determinată de lezarea sfîcterului urinar extern. Studii recente în care pacienții au fost tratați cu sistemele de generația a 3-a (introducerea senzorilor de temperatură de la nivelul sfîcterului extern) au arătat o scădere a ratei de incontinență după crioterapia primară la 5 % [10]. Deși incontinența urinară este o complicație rar întâlnită, aceasta are un impact negativ important asupra calității vieții pacienților. Standford și colegii au arătat o incidență de 8.4 % a incontinenței urinare la pacienții tratați prin prostatectomie radicală. Durerile rectale apar într-un procent scăzut după crioterapie și se datorează ischemiei de la nivelul peretelui rectal. Hipoestezia peniană este cauzată de afectarea nervului dorsal al penisului și este tranzitorie [11]. Fistula rectouretrală este cea mai de temut complicație după crioterapie, putând apare fie imediat după procedură, fie la câteva luni mai târziu. Orice gest de tratament chirurgical al fistulei rectouretrale trebuie amânat 4-6 săptămâni, până când procesul inflamator este redus complet [12]. Există posibilitatea ca țesutul prostatic necrozat în urma crioterapiei să se elimine transuretral, de obicei la 3-8 săptămâni după tratament, producând simptome obstructive și iritative, piurie, iar uneori retenție de urină. Utilizarea încălzitorului uretral reduce semnificativ riscul acestei complicații [13]. În situația în care tratamentul conservativ nu aduce îmbunătățiri, este recomandată rezecția transuretrală a prostatei (TUR-P), cu excizia țesutului devitalizat. Folosirea acelor de crioterapie extrem de fine de 17 gauge, utilizarea senzorilor de temperatură, a încălzitorului uretral și monitorizarea în timp real a procesului de înghețare au făcut posibilă scăderea ratei complicațiilor postoperatorii [14]. Pierderea de sânge intraprocedural în timpul prostatectomiei radicale poate fi semnificativă în comparație cu crioterapia unde este absentă. Trombembolismul pulmonar

este o cauză majoră de deces la pacienții cu prostatectomie radicală. La pacienții criotratați nu s-a constatat această complicație.

Concluzii

Crioterapia este o opțiune de tratament viabilă în cancerul de prostată cu o rată scăzută a complicațiilor postoperatorii. Selecția adecvată a pacienților cu cancer de prostată pentru crioterapie face posibilă creșterea rezultatelor pozitive postoperatoriale (eficientizarea metodei terapeutice cu complicații postoperatorii minime). Volumul prostatic este în strânsă legătură cu complicațiile postoperatorii, cu cât acesta este mai mare cu atât rata de apariție a complicațiilor este mai mare. O parte din pacienții criotratați care și-au pierdut funcția erectilă în urma procesului de înghețare și-au recăpătat potența în cursul primului an.

Bibliografie

1. John P. Long, Duke B, Fred L, Katsuo S, Douglas OC, Joseph NM. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. Elsevier Science Inc. Urology, 2001; 57:518-523
2. Jones JS, Rewcastle JC. Primary cryoablation for Gleason 8, 9, or 10 localized prostate cancer: Biochemical and local control outcomes from the Cryo OnLine database registry. Indian J Urol, 2008; 24(4):490-493.
3. Tanaka D, Shimada K, Rabin Y. Two-phase computerized planning of cryosurgery using bubble-packing and force-field analogy. J Biomech Eng, 2006; 128(1):49-58.
4. Saliken JC, Donnelly BJ, Rewcastle JC, et al. The evolution and state of modern technology for prostate cryosurgery. Urology, 2002; 60(2 Suppl 1):26-33
5. Han KR, Cohen JK, Miller RJ, et al: Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: Preliminary multicenter experience. J Urol, 2003; 170:1126-1130.
6. Prepelica KL, Okeke Z, Murphy A, Katz AE: Cryosurgical ablation of the prostate. Cancer, 2005; 103:1625-1630.
7. Aboseif S, Shinohara K, Borirakchanyavat S, et al. The effect of cryosurgical ablation of the prostate on erectile function. Br J Urol, 1997; 80(6):918-922.
8. El-Sakka AI, Hassan MU, Selph C, et al. Effect of cavernous nerve freezing on protein and gene expression of nitric oxide synthase in the rat penis and pelvic ganglia. J Urol, 1998; 160(6 Pt 1):2245-2252.
9. Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JC, et al. Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryosurgery. Urology, 2002; 60(2 Suppl 1):12-18.
10. Ahmed S, Davies J. Managing the complications of prostate cryosurgery. BJU Int, 2005; 95(4):480-481.
11. Shinohara K, Connolly JA, Presti JC, Carroll PR. Cryosurgical treatment of localized prostate cancer (stages T1 to T4): preliminary results. J Urol, 1996; 156(1):115-120; discussion 120-121.
12. Ahmed S, Davies J. Managing the complications of prostate cryosurgery. BJU Int, 2005; 95(4):480-481.
13. Long JP, Bahn DK, Lee F, et al. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of prostate. Urology, 2001; 57:518-523
14. Han KR, Belldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int, 2004; 93:14-18.