# Termoablația High Intensity Focused Ultrasound în cancerul prostatic: statusul clinic actual – Experiența inițială

C. N. Manea[1], H. Logigan[1], F. Dobrotă[1], R. T. Coman[1], I. Coman[2]
[1] *Clinica Endoplus, HIFU Center, Cluj Napoca, Romania*
[2] *Clinica Endoplus, HIFU Center, Universitatea de Medicină şi Farmacie, Cluj Napoca, Romania*

**Rezumat**

**Introducere şi obiective:** Cancerul prostatic (CP) îşi revendică, la nivel mondial, tot mai multe cazuri cu fiecare an. Ne propunem să prezentăm experiența inițială a clinicii noastre în ceea ce priveşte High Intensity Focused Ultrasound (HIFU).
**Material şi metode:** Un număr de 61 de pacienți cu neoplasm prostatic au fost operați prin tehnica HIFU, în perioada iulie 2009 – noiembrie 2010. Dintre aceştia, 55 de pacienți au prezentat cancer prostatic localizat (T1c-T2) şi 6 au prezentat recidivă post prostatectomie radicală sau radioterpie externă.
**Rezultate şi discuții:** Durata medie a timpului operator a fost de 128 minute. Doi dintre pacienți au dezvoltat incontinență urinară. Funcția erectilă s-a menținut intactă la 87.2% dintre pacienți. Nu s-au intregistrat incidente intraoperatorii. of the patients.
**Concluzii:** HIFU reprezintă o nouă perspectivă terapeutică a cancerului prostatic cu risc scăzut la pacienții atent selectați. De asemenea, HIFU este o tehnică medicală de înaltă precizie, care aduce avantajul unei rapide reintegrări socio-profesionale a pacientului. HIFU nu exclude alte abordări terapeutice. Rezultatele oncologice sunt extrem de promițătoare, chiar şi cand această tehnică se aplică în recidivele postchirurgicale sau postradioterapie.

**Cuvinte cheie:** termoablație, HIFU, cancer de prostată

Corespondență: Dr. Cristian N. Manea, PhD student
Department of Urology, Clinical Endoplus Hospital, The University Medicine and Pharmacy
54 Emil Racoviță St., Cluj Napoca, Romania
Phone no: +4 0745 617 179
E-mail: cristian.nm@gmail.com

## Introducere

High Intensity Focused Ultrasound a fost aplicată pentru prima dată în anul 1974, de către William J. Fry, profesor la Centrul de Cercetare Avansată din Indianapolis, ca modalitate terapeutică a tumorilor cerebrale inoperabile. S-a demonstrat că această terapie a indus leziuni focale, bine delimitate, fără a altera ţesuturile învecinate [1]. Nivelul seric al Antigenului Specific Prostatic a fost cuantificat pentru prima dată ca marker al cancerului de prostată, în 1980, de către Papsidero şi Stamey. Monitorizarea PSA ca marker diagnostic al CP a dus la o creştere a conştientizării acestei afecţiuni cu 26%, precum şi la o scădere semnificativă a ratei mortalităţii prin CP cu 30% [2].

Terapia cancerului prostatic are viză curativă şi paliativă şi cuprinde mai multe abordări. Prostatectomia radicală şi radioterapia şi-au dovedit pe deplin eficienţa sub aspect terapeutic şi al evoluţiei oncologice pe termen lung. Aceste terapii implică însă, uneori, riscuri şi complicaţii ce nu pot fi ignorate. Decizia terapeutică trebuie individualizată şi trebuie să ţină cont de criteriile clinice şi uro-oncologice recomandate de ghidurile internaţionale.

Unele condiţii, ca vârsta înaintată, sau bolile asociate, constituie contraindicaţii ale chirurgiei clasice sau ale radioterapiei şi impun necesitatea unei aboradări terapeutice miniminvazive. Watchful waiting şi supravegherea activă sunt strategii menite să minimalizeze terapia exagerată. Neoplasmele bine diferenţiate, tumorile cu risc scăzut, pot fi, conform D'Amico et al, monitorizate pe termen lung, în condiţii de siguranţă, pentru pacienţii atent selectaţi. Gradul tumoral este un aspect extrem de important, întrucât rata de supravieţuire este foarte scăzută în cazul gradului 3 [3, 4, 5]. Studii observaţionale demonstrează apariţia semnificativă a anxietăţii, iar foarte mulţi medici nu recomandă acest tip de abordare la bărbaţii tineri cu expectanţă lungă de viaţă [6].

Foarte mulţi pacienţi sunt diagnosticaţi cu cancer prostatic bine diferenţiat, volum tumoral scăzut şi impact minim asupra călităţii vieţii şi a longevităţii. Selectarea atitudinii terapeutice, dintre nenumăratele opţiuni existente, are un impact major asupra individului şi asupra sistemului de sănătate [7].

În prezent, există două dispozitive pentru HIFU, Ablatherm™ (EDAP TMS S.A., Vaulx-en-Velin, France) şi Sonablate™ (Focus Surgery, Inc, Indianapolis, Indiana, USA).

Această lucrare îşi propune să sumarizeze experienţa iniţială asupra HIFU la pacienţii cu neoplasm prostatic.

## Metode

Terapia HIFU s-a aplicat la un număr de 61 de pacienţi diagnosticaţi cu neoplasm prostatic, graţie dispozitivului Sonablate™ 500 (Fig. 1), în perioada iulie 2009 – noiembrie 2010. Scopul a fost acela de ablaţie prostatică parţială sau totală. Aceşti pacienţi fie au refuzat chirurgia clasică şi radioterapia, fie prezentau contraindicaţii ale acestor opţiuni terapeutice.




*Fig. 1 Secvenţă terapeutică*

Toţi pacienţii au fost evaluaţi diagnostic prin intermediul biopsiei prostatice core. De asemenea, toţi pacienţii au fost evaluaţi clinic şi paraclinic înaintea aplicării HIFU. Screening-ul a constat, în fiecare caz, în investigaţii cu rezoluţie înaltă, tomografii sau RMN. Şase dintre pacienţi au prezentat recidivă locală, iar la aceştia s-a apelat la scanare osoasă cu technetium-99m methylene diphosphonate ($^{99m}$Tc-MDP). Prezenţa metastazelor osoase a fost infirmată în toate cazurile.

Majoritatea pacienţilor incluşi în studiu, respectiv 90.2% (55 din 61 de pacienţi), au fost diagnosticaţi cu neoplasm prostatic localizat (T1c-T2). Ceilalţi 6 pacienţi (9.8% din aceştia), au prezentat recidivă locală, post prostatectomie radicală (2 pacienţi) şi post radioterapie externă (ceilalţi 4 pacienţi). La toţi pacienţii, nivelul PSA pre-HIFU a fost sub 20 ng/ml. (Tabel 1).

La 51 din pacienţi s-a recurs la anestezie generală, iar anestezia rahidiană a fost selectată pentru ceilalţi 10 pacienţi. Intervenţiile chirurgicale au fost efectuate de aceeaşi echipă operatorie.

*Tabel 1 – Criterii preoperatorii (experienţa Cluj Napoca)*

| | |
|---|---|
| Vârsta, ani | 67 (50-81) |
| Stadiul clinic | |
| T1c | 31 |
| T2 | 24 |
| Recurenţă locală post EBRT/ Prostatectomie | 6 |
| PSA, ng/ml | 9.7 ± 6.5 |
| Gleason score | |
| 6 | 20 |
| 7 (3+4) | 36 |
| 7 (4+3) | 5 |
| Volum prostatic, cc | 40 ± 20 |

PSA = prostate-specific antigen

**Rezultate**

Toţi pacienţii au fost informaţi asupra tuturor alternativelor terapeutice şi asupra potenţialelor complicaţii ale HIFU. Terapia HIFU s-a aplicat în toate cazurile selectate cu viză curativă, asupra întregii glande prostatice. Viza curativă s-a menţinut şi la pacienţii la care biopsia prostatică a relevat una sau două fragmente pozitive din cele 12 probe prelevate.

Bandeleta neurovasculară s-a prezervat, unilateral sau bilateral, în raport cu localizarea biopsiei pozitive, la 49 pacienţi (80.3%). Fiecare din aceşti 49 de pacienţi a optat, înainte de intervenţie, pentru conservarea funcţiei erectile.

Durata de aplicare a HIFU a variat între 90 şi 180 de minute, în relaţie directă cu volumul prostatic tratat. În toate cazurile s-a plasat un cateter Foley suprapubic. Nu s-au înegistrat complicaţii intra sau perioperatorii imediate.

Şase pacienţi, respectiv 9.8%, au prezentat un volum prostatic cel puţin egal cu 40 ml (sau o înălţime maximă antero-posterioară de peste 40mm sau calcificări intraprostatice >10mm în diametrul maxim). La aceşti pacienţi a fost nevoie de rezecţie endoscopică preHIFU. Alţi 8 pacienţi (13%) au urmat în prealabil monoterapie antiandrogenică, în doze scăzute, timp de 3 luni, cu scopul reducerii dimensiunii glandei prostatice. Perioada de timp dintre rezecţia endoscopică şi terapia HIFU a variat între 8-12 săptămâni.

Câţiva pacienţi, precum şi rudele acestora au fost informaţi asupra faptului că înălţimea antero-posterioară mai mare de 40 mm impune o intervenţie endoscopică, menită să reducă volumul prostatic, însă aceştia au optat doar pentru terapia HIFU. Acestora li s-a adus la cunoştinţă că alegerea făcută presupune un risc crescut de ţesut tumoral restant.

La 9 dintre pacienţi (14.8%) nu a fost posibilă tratarea întregii glande prostatice, întrucât distanţa de focalizare a fost mai mică de 40mm.

Incontinenţa urinară uşoară (gradul I) postprocedurală s-a înregistrat la doi pacienţi (3.3.%). Aceştia au răspuns favorabil la kinetoterapia pelvică. Un pacient (1.8%) a dezvoltat incontinenţă urinară de gradul III post HIFU, caz în care s-a recurs la sfincter urinar artificial.

Incidenţa post-HIFU a disfuncţiei erectile a fost de 11%. Funcţia erectilă a fost evaluată prin chestionarul International Index of Erectile Function (IIEF), ecografie peniană Doppler şi prin farmacostimulare cu inhibitori ai 5-PDE. 51 din pacienţii incluşi în lotul de studiu au completat preoperator chestionarul IIEF-15. Au fost excluşi din studiu acei pacienţi care au prezentat disfuncţie erectilă înainte de HIFU.

Durata medie de menţinere a cateterului urinar a fost de 7 zile (± s.d. 3). Incidenţa infecţiilor de tract urinar, a sindroamelor febbrile şi a stricturilor uretrale secundare cateterului suprapubic a mai mică în studiul nostru, comparativ cu datele publicate în literatura de specialitate.

Toţi pacienţii au primit terapie antimicrobiană profilactică până la suprimarea cateterului suprapubian. Epididimita a survenit la 4.9% (3 din 61) din pacienţi.

Complicaţiile tardive au fost stenoza uretrală sau a colului vezical. Acestea au survenit la 7 pacienţi (11.5%), la care s-au practicat, după caz, uretrotomie sau remodelare laser Holmium a colului vezical. Am constatat o incidenţă mai mare a stricturilor uretrale şi a stenozelor colului vezical în rândul pacienţilor care au prezentat un volum prostatic de peste 40 cc şi al celor la care a fost necesară reducţia endocopică pre-HIFU (Tabel 2). O altă complicaţie tardivă a terapiei focale este sindromul algic perineal, care a survenit la 4 pacienţi (6.5%) şi a remis la terapia simptomatică.

*Tabel 2 – Resultate/Cazuri (experienţa Cluj Napoca)*

| | | |
|---|---|---|
| Lob prostatic netratat | 9 | 14.8% |
| Incontinenţă post-HIFU | 3 | 5.4% |
| ED | 6 | 11% |
| Injurii rectale | 0 | |
| Strictură uretrală/Stenoza colului vezical | 7 | 11.5% |
| TURP post-HIFU/ţesut necrozat | 7 | 11.5% |
| Epididimită | 3 | 4.9% |
| Dureri perineale | 4 | 6.5% |
| Reconfirmare bioptică de PCa post-HIFU | 4 | 6.5% |

PCA = Cancer Prostatic
HIFU = High intensity focused ultrasound
TURP = Rezecţie transuretrală a prostatei
ED = disfuncţie erectilă

La niciunul din pacienţi nu s-au înregistrat injurii rectale în contextul terapiei HIFU.

Protocolul de monitorizare a constat în evaluarea PSA, ecografia transrectală, rebiopsierea ţesutului prostatic restant şi RMN abdomino-pelvin (Tabel 3). Ultimele două investigaţii au fost necesare în cazul menţinerii unui nivel PSA de peste 0.5ng/ml la o lună postintervenţional sau în cazul creşterii în dinamică a nivelului PSA. Astfel, s-a evaluat în dinamică nivelul PSA, la fiecare 4 săptămâni în primele 3 luni, apoi la fiecare 3 luni în primii 2 ani şi din şase în şase luni în anii următori.

*Table 3 – PSA follow-up (experienţa Cluj Napoca)*

| | |
|---|---|
| 7 cazuri după 16 luni | < 0.1ng/ml |
| 5 cazuri după 11 luni | < 0.1ng/ml |
| 6 cazuri după 10 luni | < 0.2ng/ml |
| 4 cazuri după 8 luni | < 0.2ng/ml |
| 6 cazuri după 5 luni | < 0.1ng/ml |
| 4 cazuri după 4 luni | < 0.2ng/ml |
| 3 cazuri după 3 luni | < 0.1ng/ml |
| 3 cazuri după 2 luni | < 0.1ng/ml |
| 16 cazuri | 0.3 – 0.9ng/ml |
| 7 cazuri | 1 – 5.7ng/ml |

PSA = prostate-specific antigen

Valoarea PSA seric la 3 ore postprocedural a fost la toţi pacienţii de 15-20 de ori mai mare decât cea iniţială, ca dovadă a distrucţiei ţesutului prostatic. Pentru că am dorit să demonstrăm eficienţa macroscopică a terapiei HIFU, am efectuat uretroscopie, care a relevat ţesutul distrus prin necroza de coagulare (Fig. 2).

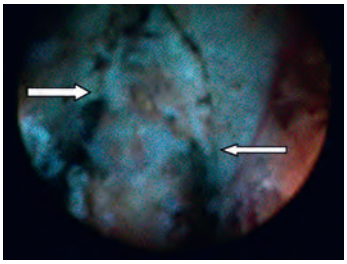


*Fig. 2*
*Ţesutul prostatic necrozat după HIFU (arrows)*

Rebiopsierea prostatică s-a practicat la 17 pacienţi (27.9%), iar 4 dintre aceştia au prezentat dovezi histologice de cancer rezidual sau recurent. În acest context, decizia de re-HIFU a fost luată la trei dintre pacienţi, iar la un singur pacient s-a apelat la terapie hormonală.

Toţi pacienţii au fost externaţi în maxim 16 ore de la intervenţie.

**Discuţii**

Cancerul prostatic este, ca frecvenţă, al doilea cel mai diagnosticat cancer la pacienţii de sex masculin şi a şasea cauza de mortalitate prin cancer pe plan mondial [8]. Alternativele terapeutice ale acestei patologii s-au modificat radical începând cu anul 1980, când PSA a fost acceptat ca instrument diagnostic şi de screening.

HIFU reprezintă o alternativă terapeutică minim invazivă a cancerului prostatic. Astfel, terapia focală ce utilizează ultrasunete generează efect termic şi distrucţia ţesutului vizat prin necroză de coagulare, fără a produce leziuni ale ţesuturilor învecinate, ale mucoasei sau ale tegumentului [9]. Toate aceste beneficii ale terapiei focale sunt premise esenţiale pentru menţinerea funcţiei erectile şi pentru o înaltă calitate a vieţii pacientului cu neoplasm prostatic [10].

Cele mai frecvente complicaţii postoperatorii ale cancerului prostatic localizat, tratat HIFU, sunt incontinenţa urinară, hemoragiile, efectele secundare asupra mucoasei intestinale şi funcţia erectilă ??? 60-90% [11]. Studiile publicate până în prezent susţin că incontinenţa urinară post-HIFU este uşoară la 4-50% din pacienţi şi severă la 0-15%, în timp ce stricturile uretrale survin în 0.5-15% din cazuri [12].

Complicaţiile EBRT sunt incontinenţa urinară, medie sau severă, care survine la cel puţin 12% din pacienţi, diareea (20-50%), durere rectală (peste 39%) şi disfuncţie erectilă (80%) [13]. Terapia hormonală afectează semnificativ calitatea vieţii. Astfel, disfuncţia erectilă îşi revendică un procent ce variază între 50 şi 100%, ginecomastia apare la 13-70% şi flushing-ul la 55-80% din pacienţii hormonotrataţi [14].

Numeroase studii asupra dispozitivelor Ablatherm şi Sonablate au demonstrat eficienţa şi siguranţa pe termen scurt şi mediu a terapiei HIFU. Ghidurile europene ale cancerului prostatic (update aprilie 2010) consideră HIFU drept terapie alternativă a cancerului prostatic localizat, cu risc scăzut/mediu, conform clasificării lui D'Amico.

HIFU este în prezent un subiect controversat. În timp ce unii autori şi practicieni privesc terapia focală cu scepticism, se acceptă ca ideea de HIFU ca terapie miniminvazivă, cu potenţial terapeutic similar alternativelor chirurgicale consacrate.

Conştientizarea eficienţei HIFU capată tot mai mult teren, o dată cu publicarea studiilor pe termen mediu şi lung. Până în prezent s-au publicat 10 astfel de studii, care oferă rezultate pe termen mediu (monitorizare prospectivă de 30 de luni) [9, 15, 16, 17] şi lung (evaluarea post HIFU a pacienţilor de minimum 5 ani). Con-

form acestor studii, la 93% din pacienţi biposia de control a fost negativă, iar PSA nadir nu a depăşit valoarea de 0,07 ng/ml [18].

Studiul nostru aduce rezultate similare, cel puţin sub aspectul evoluţiei favorabile biochimice a pacienţilor cu neoplasm prostatic HIFU-trataţi. Rezultatele obţinute de noi sunt promiţătoare. Considerăm un criteriu esenţial al eficienţei HIFU selectarea atentă a pacienţilor, care permite rezultate favorabile pe termen lung, similare terapiei chirurgicale sau radioterapiei.

Trialurile care urmăresc terapia HIFU şi terapia focală sunt încă în derulare în centrul nostru şi în alte centre din Europa şi Statele Unite [20].

În opinia noastră, chestionarul IIEF-15 nu este suficient pentru a monitoriza şi diagnostica alterările de dinamică sexuală. În acest context, considerăm că informaţiile obţinute din acest chestionar trebuie coroborate cu un examen clinic riguros şi cu examinări paraclinice (ecografie Doppler peniană, cu sau fără faramacostimulare), ceea ce ar spori sensibilitatea şi specificitatea diagnosticului de disfuncţie erectilă.

În studiul nostru, cazurile de citoreducţie au beneficiat timp de 3-6 luni de terapie antiandrogenică ± inhibitori de 5 α-reductase, care a fost întreruptă în ziua intervenţiei HIFU.

HIFU a fost bine tolerată în unanimitate de pacienţii noştri, iar toxicitatea post terapeutică a fost minimă.

Considerăm că pacientul vârstnic, pacientul cu comorbidităţi sau care refuză intervenţia chirurgicală, aceşti pacienţi sunt candidaţii ideali ai terapiei HIFU.

## Concluzii

Experienţa iniţială a clinicii noastre în ceea ce priveşte terapia HIFU este încurajatoare. Studiile publicate în literatura de specialitate vin să confirme faptul ca terapia focală este o alternativă terapeutică minim invazivă, eficientă la pacienţii care refuză chirurgia clasică, precum şi la cei la care aceasta nu reprezintă o opţiune. Follow-up-ul este extrem de scurt, de apro-ximativ 16 luni, dar rata biopsiilor negative în lotul T1-2 a fost de 87.2% [21]. Este nevoie de monitorizare pe termen lung, sistematică şi în manieră prospectivă.

Ghidurile NICE recomandă HIFU, alături de criochirurgie, la pacienţii urmăriţi în trialuri clinice prospective [22].

Rezultatul acestei terapii este necroza de coagulare ireversibilă. Trebuie să luăm în considerare reaplicarea terapiei HIFU dacă este nevoie, iar instituirea acestei terapii postradioterapie externă este de altfel foarte importantă.

Rezultatele noastre sunt comparabile cu datele din literatură şi demonstrează că succesul acestei proceduri depinde de indicaţiile corecte pentru terapia HIFU.

## Referenţi


[1] W. J. Fry , F. J. Fry , J. W. Barnard et al, *Ultrasonic Lesions in Mammalian Central Nervous System.* Science 122;517-518, 1995

[2] Jemal A, Siegel R, Ward E et al. *Cancer statistics, 2009.* CA Cancer J Clin 2009; 59:225–49.

[3] Heidenreich A, Bolla M, Joniau S. et al. *EAU guidelines on prostate cancer.* Eur Urol 2010; 36–81.

[4] Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, et al. *Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature.* Cancer 2008; 112:1650–9.

[5] Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, et al. *Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial.* J Natl Cancer Inst 2008; 100:1144–54.

[6] Van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. *Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer.* Cancer 2009; 115:3868–78.

[7] Scott Eggener, Georg Salomon, Peter T. Scardino et al. *Focal Therapy for Prostate Cancer: Possibilities and Limitations,* European Urology, 58, 57 – 64, 2010

[8] Garcia M, Jemal A, Ward EM et al. *Global cancer facts and figures 2007.* (www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Global_cancer_Facts_and_Figures_2007.asp.)

[9] Uchida T, Ohkusa H, Yamashita H et al. *Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer.* Int. J. Urol. 13 (3), 228–233 (2006).

[10] Colombel M, Gelet A. *Principles and results of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer.* Prostate Cancer Prostatic Dis.7 (4), 289–294 (2004).

[11] Thompson I, Thrasher JB, Aus G et al. *Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update.* J Urol. 2007; 177:2106–2131.

[12] Efficace F, Bottomley A, van Andel G. *Health related quality of life in prostate carcinoma patients: a systematic review of randomized controlled trials.* Cancer. 2003; 97:377–388. [PubMed]

[13] Heidenreich A. *Guidelines and counselling for treatment options in the management of prostate cancer.* Recent Results Cancer Res. 2007; 175:131–162. [PubMed]

[14] Kumar RJ, Barqawi A, Crawford ED. *Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer.* Rev Urol. 2005;7 (Suppl 5): S37–S43. [PubMed]

[15] Chaussy C, Thuroff S. *The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection.* Curr Urol Rep. 2003; 4:248–252. [PubMed]

[16] Ficarra V, Antoniolli SZ, Novara G et al. *Short-term outcome after high-intensity focused ultrasound in the treatment of patients with high-risk prostate cancer.* BJU Int. 2006; 98 6:1193–1198. [PubMed]

[17] Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O et al. *Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients.* Eur Urol. 2007; 51 2:381–387. [PubMed]

[18] Blana A, Murat FJ, Walter B. *First analysis of the long-term results with Transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer.* Eur Urol. 2008; 53 6:1194–1201. [PubMed]

[19] Ahmed HU, Pendse D, Emberton M et al. *Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer.* Nat Clin Pract Oncol. 2007; 4 11:632–642. [PubMed]

[20] Ahmed HU, Emberton M. Re: *Focal Therapy for Localized Prostate Cancer: A Critical Appraisal of Rationale and Modalities.* Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, Wheeler TM, Fine SW, Trachtenberg J, Rubin MA, Ohori M, Kuroiwa K, Rossignol M, Abenhaim L, *International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm.* J Urol. 2007; 178:2260–2267. [PubMed]

[21] Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G et al. *High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study.* J Endourol. 2003; 17:673–7. doi: 10.1089/089277903322518699. [PubMed] [Cross Ref]

[22] Graham J, Baker M, Macbeth F et al. *Guideline Development Group Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance.* BMJ. 2008; 336 7644:610–612.