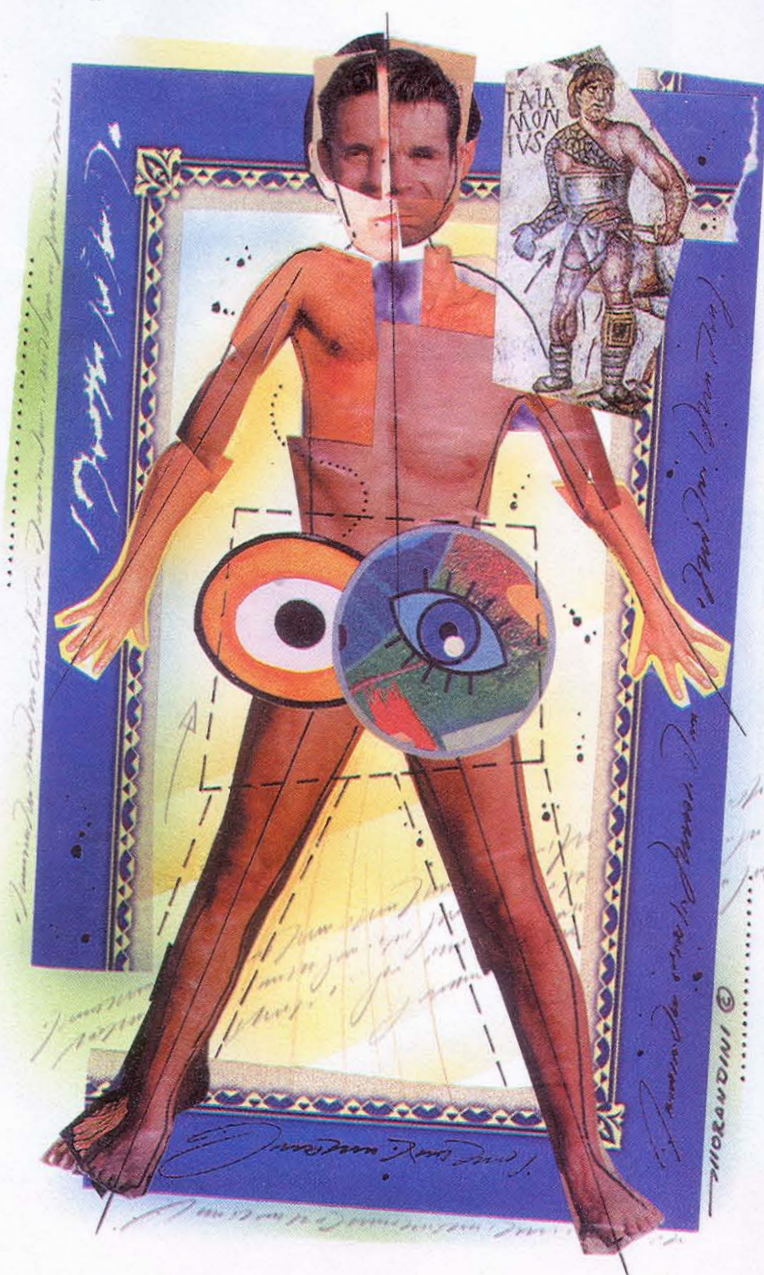


Braquiterapia com Semente de Iodo-125 no Tratamento do Câncer Inicial da Próstata: Resultados e Complicações Preliminares

Brachytherapy with Iodine-125 Seeds in Initial Prostate Cancer Treatment: Preliminary Results and Complications

Campbell Penna, A.B.R., Bernabé, A.J.S, Marchiori, E.



Resumo

O câncer inicial da próstata pode ser tratado pela braquiterapia isolada de baixa taxa de dose, que consiste no implante definitivo de sementes de Iodo-125 dentro da glândula, em casos selecionados que apresentem PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason ≤ 6 e estágio clínico T1 a T2b. Foram tratados 68 pacientes, pela técnica desenvolvida no Northwest Pacific Hospital, Seattle, EUA, sendo analisados os resultados em 64 casos supervisionados por 4 a 48 meses (mediana de 32 meses). A avaliação dos resultados foi baseada nas dosagens periódicas do PSA total, considerando os pacientes em controle bioquímico da doença aqueles cujo último PSA estava igual ou abaixo de 1 ng/ml, o que foi alcançado em 55% dos casos. A análise da morbidade imediata mostrou que 89% dos pacientes apresentaram sintomas com baixa a moderada intensidade. A braquiterapia com sementes de Iodo-125 vem se tornando uma opção de tratamento cada vez mais freqüente devido à eficácia e baixa morbidade do método.

Unitermos: câncer de próstata, tratamento oncológico, braquiterapia, baixa taxa de dose.

Abstract

Low-dose rate brachytherapy as monotherapy is a treatment option for early stage prostate cancer. It consists of the permanent implantation of Iodine-125 seeds in the gland of patients with PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason ≤ 6 and clinical stage from T1 until T2b. The 68 patients enrolled in this study were treated by the technique developed at the Northwest Pacific Hospital, Seattle, U.S.A. Sixty-four patients treated with low-dose rate brachytherapy were followed for 4- 48 months (median = 32 months). The treatment results were based on the periodic evaluation of the total PSA values and it was found that, after this time, 55% of patients had total PSA equal or below 1 ng/ml. Post-implant morbidities were evaluated, showing that 89% presented negligible or low grade side effects. Low-dose rate brachytherapy is an appealing option for the treatment of early stage prostate cancer because of its successful local control and low morbidity.

Keywords: prostate cancer, cancer treatment, brachytherapy, low dose-rate.

Introdução

O câncer de próstata é o tumor sólido mais freqüente nos Estados Unidos, estando em segundo lugar como causador de morte por neoplasias malignas¹. Estima-se que em cada 12 homens, um desenvolverá esta doença em algum período da vida².

No Brasil, o câncer de próstata foi o segundo mais freqüente nos homens em 2003 (40,49/100.000), superado apenas pelo câncer de pele não melanoma (44,84/100.000)³. Além disto, foi constatado um aumento na taxa de mortalidade por câncer de próstata de 3,73/100.000 para 8,98/100.000 entre 1979 e 2000, o que equivale a uma variação percentual relativa de +141%³. Portanto, esta doença representa um grave problema de saúde pública no país em função da alta incidência e mortalidade registradas³.

A braquiterapia da próstata não é uma idéia nova. Em 1911, pela primeira vez, Pasteau publicou o método que consistia na introdução de agulhas de Radium na próstata, através da uretra⁴.

Em 1972, o grupo de Whitmore e cols.⁵ publicou resultados de implante intraprostático de sementes de Iodo-125, via retropubiana, demonstrando interesse pela técnica.

Recentes conquistas técnico-científicas disponibilizaram materiais e equipamentos que provocaram grande evolução na execução, e nos resultados da braquiterapia da próstata. O progresso no campo da informática possibilitou o desenvolvimento de programas, facilitando os complexos cálculos de dosimetria.

O desenvolvimento da ultra-sonografia trans-retal permitiu a visibilização e o registro das imagens da próstata em diversos planos, melhorando a qualidade técnica do implante.

Toda esta evolução foi facilitada pelo aumento progressivo do uso do PSA como ferramenta de diagnóstico precoce do câncer de próstata, elevando-se o número de pacientes diagnosticados com doença ainda localizada dentro dos limites da cápsula prostática⁶.

A alta incidência desta patologia aliada aos recentes avanços técnicos serviram de estímulo ao desenvolvimento deste trabalho, que apresenta como objetivos:

- Testar a eficácia da braquiterapia com sementes de Iodo-125 como tratamento do câncer inicial da próstata, analisando os resultados preliminares de controle bioquímico do PSA total.
- Avaliar os efeitos colaterais imediatos e as complicações.

Pacientes, Material e Método

PACIENTES

Foram analisados, retrospectivamente, 68 pacientes com carcinoma de próstata em estádios clínicos T1 a T2b, tratados de Novembro/97 a Novembro/99, sendo quatro casos excluídos do acompanhamento por impossibilidade

de contactos posteriores. A idade variou de 46 a 90 anos, com mediana de 69 e média de 68,5 anos. Foi adotado o estadiamento clínico da "American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer", 1992⁷. Com os dados histopatológicos e informações disponíveis foi possível fazer o estadiamento clínico em 40 casos. (Tabela 1)

Um dos parâmetros para indicação da braquiterapia é o PSA total inicial, levando-se em consideração apenas o valor mais recente, obtido antes de qualquer tratamento. (Tabela 2)

O grau de Gleason variou de 2 a 9. (Tabela 3)

O volume da próstata variou de 18cc a 80cc, com mediana de 40cc e média de 37,5cc. Não foi possível obter este valor em 21 pacientes. (Tabela 4)

MANIPULAÇÕES TERAPÊUTICAS PRÉ-BRAQUITERAPIA

Quarenta e um pacientes já vieram encaminhados recebendo hormonioterapia neo-adjuvante, sendo 27 com finalidade terapêutica e 14 com objetivo de diminuir o volume da próstata para dimensões adequadas à braquiterapia.

Estadiamento Clínico	Nº de Pacientes (n=40)
T1	-
T2a	-
T2b	27
T2c	13
T3	-

Tabela 1 - Relação entre número de pacientes e estadiamento clínico

PSA inicial (ng/ml)	Nº de Pacientes (n=64)
de 3 a 10	34
de 10.1 a 20	18
de 20.1 a 40	8
> 40	4

Tabela 2 - Relação entre valores do PSA total pré-braquiterapia e número de pacientes

Escore de Gleason	Nº de Pacientes (n=62)
2 a 4	24
5 a 7	33
8 a 10	5

Tabela 3 - Frequência dos escores de Gleason

Volume (cc)	Nº de Pacientes (n=47)
10 a ≤20	5
21 a ≤50	34
51 a ≤60	6
> 60	2

Tabela 4 - Volumes de próstatas pré-braquiterapia

Categoria de Risco	Nº de Pacientes (n=64)
Baixo	21
Moderado	13
Alto	30

Tabela 5 - Número de pacientes nas três categorias de risco

Apenas um paciente havia sofrido orquiectomia prévia. O tratamento hormonal foi interrompido em todos os casos imediatamente após o implante. Um paciente já havia recebido 46 Gy de radioterapia externa na próstata, sendo outro caso irradiado na pelve para tratamento de tumor de bexiga.

FATORES PROGNÓSTICOS

Os fatores prognósticos mais importantes para braquiterapia são o estadiamento clínico, o PSA total inicial e o escore de Gleason. Foi possível obter o estadiamento clínico em 40 casos, o PSA total inicial em 64 e o escore de Gleason em 62. De acordo com os fatores prognósticos os pacientes foram classificados em três categorias: de Baixo Risco, Moderado Risco e Alto Risco. Os de Baixo Risco: Estádio Clínico T1 a T2b, PSA ≤ 10ng/ml, Gleason ≤ 6; os de Moderado Risco, estágio clínico T1 a T2b, PSA 10-20ng/ml, Gleason ≤ 6; e os de Alto Risco: estágio clínico T2c ou PSA >

20ng/ml ou Gleason ≥ 7. A Tabela 5 mostra a frequência das categorias de risco. (Tabela 5)

MATERIAL

No início foram utilizadas sementes isoladas de Iodo-125 medindo 4,5mm de comprimento e 0,8 mm de diâmetro, recobertas em titânio, e emitindo raios-x de 27-32 KeV e raios gama de 35 KeV de energia, com meia-vida de 60 dias. Posteriormente, foram utilizadas sementes mais sofisticadas denominadas de Rapid-Strand, que apresentam as fontes radioativas interligadas através de um invólucro de vicryl, tendo como vantagens a impossibilidade de migração para outros órgãos através da corrente sanguínea, como também de oferecer um melhor posicionamento e distribuição das fontes dentro da próstata.

Foi utilizado o aparelho de ultrasonografia trans-retal de marca General Electric, modelo R.T. 3200, que já vem alimentado com programa específico para braquiterapia da próstata e com

transdutor de 7 megahertz. O transdutor de ultra-som se apóia em um dispositivo denominado Estabilizador, que fixado às barras laterais da mesa cirúrgica, confere rígida estabilização ao transdutor trans-retal.

As sementes de Iodo-125 foram implantadas na próstata por intermédio de agulhas de 20 cm de comprimento e 18 gauge de calibre.

O programa de computador utilizado foi o da marca Prowess, versão 2.0.

MÉTODO

A braquiterapia com sementes de Iodo-125 foi desenvolvida em 4 etapas: pré-planejamento, planejamento técnico, implante e pós-planejamento.

Pré-planejamento – consistiu no estudo volumétrico da próstata pela ultra-sonografia trans-retal, fotografando-se toda a glândula em planos axiais, espaçados em 0,5cm, desde a base até o ápice. Este exame foi feito reproduzindo rigorosamente todas as características técnicas de posicionamento do paciente que serão executadas no momento do implante.

Planejamento Técnico – Com a ajuda do computador, fez-se o estudo da melhor localização de cada semente dentro da próstata, obtendo-se também outras informações técnicas indispensáveis como a distribuição das doses de radiação dentro da próstata, no reto e bexiga adjacentes.

Implante – Após aplicação de anestesia peri-dural ou geral, fez-se a introdução das agulhas por via perineal, sob visão direta fornecida pela ultra-sonografia trans-retal. O paciente era hospitalizado por 24 horas, recebendo alta após normalização do fluxo urinário.

Pós-planejamento – Consistiu na realização da tomografia computadorizada da próstata trinta dias após o

implante, com o objetivo de se avaliar o posicionamento final das sementes e permitir o cálculo das doses de radiação que serão aplicadas na glândula prostática, no reto, na bexiga e na uretra. Este exame também permitiu avaliar a qualidade técnica do implante.

Foi analisada a morbidade do método, relacionando-se o aparecimento dos sintomas com a data do implante, agrupando-os em três categorias: efeitos colaterais imediatos, efeitos colaterais precoces e complicações tardias. Efeitos colaterais imediatos: são desencadeados pelo próprio trauma cirúrgico de introdução das agulhas, que provoca discreto edema e hemorragia, responsáveis pelo aparecimento de dor, desconforto e equimose perineal logo após a intervenção. Estes efeitos imediatos desaparecem após 10 a 14 dias. Efeitos colaterais precoces: surgem na segunda ou terceira semana após o implante, sendo causados pela radiação incidente na uretra prostática e na parede anterior do reto. Por serem provocados pela radiação, estes sintomas têm duração de 6 a 12 meses, desaparecendo completamente no decorrer do segundo ano após o implante. Complicações tardias: surgem a partir do quarto ano pós-implante, sendo provocados por alterações vasculares e teciduais causadas pelas radiações.

Resultados

Foram acompanhados 64 pacientes, tendo ocorrido 2 óbitos, sendo um por doença metastática, trinta e oito meses

PSA (ng/ml)	Nº de Pacientes (%)
0 - ≤ 1	35 (55%)
1,1 - ≤ 2	9 (14%)
2,1 - ≤ 4	6 (9%)
> 4	14 (22%)

Tabela 6 - Valores do último PSA total pós-braquiterapia

após o implante e o outro por infarto do miocárdio, dezoito meses após o tratamento.

O período mínimo de acompanhamento foi de 4 meses, sendo o máximo de 48 meses com mediana de 32 meses.

A - VALORES DO PSA TOTAL PÓS-BRAQUITERAPIA

O parâmetro utilizado como avaliação de resposta ao tratamento foi o PSA total, dosado a cada quatro meses, sendo considerado para levantamento o valor do último PSA total, mais recentemente obtido no período de acompanhamento. Os índices de PSA total pós-braquiterapia estão apresentados na Tabela 6.

A acentuada diminuição nos valores da mediana e da média do PSA total antes da braquiterapia em comparação aos obtidos até 3 anos após o implante pode ser vista na Tabela 7.

Foi verificado que, 55% dos pacientes (35/64) apresentavam PSA total igual ou abaixo de 1ng/ml, 23% (15/64) com PSA total variando de 1,1ng/ml a 4ng/ml e 22% (14/64) com valor acima de 4ng/ml.

A Tabela 8 mostra a relação entre os valores do PSA total, após o tratamento, e as categorias de risco dos pacientes. (Tabela 8)

B - MORBIDADE

Em 37 pacientes foi necessária medicação paliativa com analgésicos, antiinflamatórios, bolsa de gelo e repouso relativo. Nos 27 restantes a intensidade dos sintomas foi tolerável, dispensando qualquer medicação. As queixas urinárias encontradas foram disuria, aumento da frequência, ardência e urgência urinária, diminuição do jato e discreta incontinência. As queixas intestinais consistiram de aumento do número de evacuações, fezes pastosas, secreção retal mucóide ou sangüinolenta. Em 30 pacientes a uretrite e a retite actínica necessitaram medicação, sendo controladas com alfabloqueadores, supositórios de corticóide, antiespasmódicos e antiinflamatórios. Foi constatada obstrução completa do fluxo urinário em 6 pacientes, controladas pela cateterização vesical, desaparecendo completamente em todos os casos no prazo aproximado de 30 dias. Apenas 1 paciente apresentou progressão incontrolável da retite

Índices	PSA total (ng/ml)			
	Pré-Braquiterapia	1 ano após	2 anos após	3 anos após
Mediana	10	0,62	0,85	0,77
Média	15,70	2,09	1,48	1,44
Desvio Padrão	15,36	3,83	1,90	2

Tabela 7 - Valores da Mediana e Média do PSA total antes e até 3 anos após braquiterapia

PSA (ng/ml) Pós Braquiterapia	Baixo Risco % (Nº de Pacientes)	Moderado Risco % (Nº de Pacientes)	Alto Risco % (Nº de Pacientes)	Total
0 - ≤ 1	76% (16)	38% (5)	47% (14)	35
1,1 - ≤ 2	14% (3)	8% (1)	17% (5)	9
2,1 - ≤ 4	5% (1)	23% (3)	6% (2)	6
> 4	5% (1)	31% (4)	30% (9)	14
Total	21	13	30	64

Tabela 8 - Relação do PSA total pós-tratamento com as categorias de risco

actínica, evoluindo para ulceração da parede anterior do reto e formação de fístula reto-uretral. Embora o tempo de acompanhamento tenha sido insuficiente para o surgimento de complicações tardias, não foi registrado nenhum caso de incontinência urinária, estenose de uretra ou do colo vesical nem de uretrite crônica. A Tabela 9 relaciona os graus de morbidade preconizados pela "Radiation Therapy Oncology Group"⁸ com a frequência encontrada. (Tabela 9)

Discussão

A falta de dados em alguns exames clínicos e laboratoriais é explicada pelo fato do trabalho ter sido feito de forma retrospectiva, tendo os pacientes sido encaminhados por diferentes urologistas. Por ser técnica recentemente introduzida em nosso meio, não havia protocolo nem propedêutica previamente estabelecida entre os médicos participantes, o que dificultou a informação clínica completa em alguns pacientes. No entanto, a falta destes dados não foi suficiente para inviabilizar o levantamento, a realização e as conclusões preliminares deste trabalho.

A braquiterapia isolada com sementes de Iodo-125 exige uma rigorosa seleção de pacientes, que devem obedecer aos seguintes pré-requisitos:

- a) a) Condições clínicas de boa qualidade, conferindo-lhes expectativa de vida de no mínimo 5 anos e

capacidade de receber anestesia peridural ou geral.

- b) b) Estadiamento clínico T1, T2, de acordo com os exames clínicos, laboratoriais e radiológicos utilizados pelo urologista responsável.
- c) c) Volume prostático inferior a 60cc, aferido pela ultra-sonografia trans-retal mais recente.
- d) d) Não ter sido submetido à ressecção trans-uretral prévia ou apresentar lesão prostática e uretral discretas, provocadas por esta intervenção.
- e) e) Laudo histopatológico de adenocarcinoma de próstata, de qualquer grau de malignidade, seguindo o escore de Gleason fornecido pela biópsia trans-retal guiada por ultra-sonografia trans-retal.

A braquiterapia com sementes de Iodo-125 foi introduzida em nosso meio em novembro/97.

Devido à lenta evolução clínica, característica do adenocarcinoma de próstata, os resultados deste estudo devem ser encarados com reservas, rotulando-os como achados preliminares, sujeitos à modificações, de acordo

com as evidências clínicas a serem reveladas futuramente.

O valor do PSA total é considerado o melhor marcador para se monitorar a resposta ao tratamento do câncer de próstata⁹.

De acordo com Zagars e cols¹⁰, a probabilidade de cura parece maior nos casos em que o PSA total após o tratamento atinge valores inferiores a 1ng/ml, sendo também o parâmetro adotado neste trabalho, para considerar a doença sob controle bioquímico.

Foram analisados apenas os valores do último PSA como avaliação de resposta à braquiterapia, assumindo-se que, pacientes com PSA igual ou abaixo de 1ng/ml apresentam doença sob controle bioquímico, os com PSA acima de 4ng/ml como falha ao tratamento, e os de PSA variando entre 1,1 a 4ng/ml como em situação clínica ainda indefinida, podendo evoluir para o grupo de doença sob controle bioquímico ou para o de falha terapêutica, dependendo da evolução dos valores do PSA total medidos nos próximos meses.

Grau (RTOG)	Nº de Pacientes (%) (n=64)
G1	27 (42%)
G2	30 (47%)
G3	6 (9%)
G4	1 (2%)
G5	0

Tabela 9 - Morbidade da Braquiterapia

O levantamento dos 64 pacientes tratados pela braquiterapia neste trabalho evidenciou valores do PSA total igual ou abaixo de 1ng/ml em 76% (16/21) dos casos de Baixo Risco, em 38% (5/13) dos de Moderado Risco e em 47% (14/30) nos de Alto Risco.

Stock¹¹ alcançou resultados equivalentes após 4 anos de supervisão de 258 pacientes, sendo que 88% nos de Baixo Risco e 60% nos de Alto Risco apresentaram controle bioquímico.

Dattoli¹² publicou controle bioquímico em 68% de 105 pacientes de Baixo Risco e em 79% de 102 casos de Alto Risco, após 4 a 6 anos de acompanhamento.

A morbidade encontrada nos 64 pacientes foi também semelhante à publicada na literatura, não apenas em sua intensidade como também com relação ao tipo e à recuperação dos sintomas relatados.

Pode-se constatar que 57 pacientes (89%) apresentaram sintomas de baixa e média intensidade (Grau 1 e 2 da classificação RTOG), e a obstrução urinária total aconteceu em 6 pacientes (9%). Zelefsky e cols¹³ relataram sintomas urinários em 95% dos casos e 39% das queixas retais de intensidade Grau 1 e Grau 2. Apenas 3% desenvolveram sintomas urinários Grau 3. Não foi registrado nenhum caso de óbito provocado diretamente pela braquiterapia.

Conclusões

Embora o tempo de acompanhamento de 48 meses seja insuficiente para conclusões definitivas sobre a eficácia da braquiterapia com sementes de Iodo-125 no tratamento do câncer de próstata, que apresenta evolução clínica lenta, pôde-se constatar o controle bioquímico da doença em 55% dos casos, que apresentaram PSA total igual ou abaixo de 1ng/ml.

Os pacientes que mais se beneficiaram da braquiterapia isolada foram os de Baixo Risco (estádio clínico T1-T2a-b, PSA ≤ 10ng/ml e escore de Gleason ≤ 6), obtendo-se controle local em 71% dos casos (16/21).

O grau de agressividade aos sistemas urinário e intestinal foi de nível baixo a moderado em 89% da amostra, demonstrando a pouca morbidade do método.

Baseando-se nos achados deste trabalho que revelam uma taxa satisfatória de controle local da doença, associada à baixa morbidade, pode-se reconhecer a braquiterapia com sementes de Iodo-125 como uma alternativa terapêutica válida para os casos de câncer inicial de próstata, com grande potencial e perspectivas futuras.

Referências Bibliográficas

- 1 Ling CC, Li WX, Anderson LL. The relative biological effectiveness of I-125 and Pd-103. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(2): 373-8.
- 2 Stock RG, Stone N, Iannuzzi C. Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 35: 267-272.
- 3 Kuchler H. Über prostata vergrößerung. *Deutsch Klin* 1866;18:458.
- 4 Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and cancer of the prostate. *Urol Clin North Am* 1991; 18(3):459-65.
- 5 Zelefsky M.J., Hollister T, Raben A, et al. Five-years biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent i-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(5):1261-6.
- 6 Roach M 3rd. Re: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150(6):1923-4.
- 7 Dattoli MJ. Pd-103 Brachytherapy for localized prostate cancer: The Tampa Experience." In: 8th Annual Symposium – Transperineal brachytherapy for early stage prostate cancer – The state of the art. Seattle, 1997.
- 8 Prestigiacomo AF, Stamey TA. Clinical usefulness of free and complexed PSA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995;55:32-4.
- 9 Danella J, De Kernion J, Smith R, et al. The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: implications for laparoscopic lymph node dissection. *J Urol* 1993;149(6):1488-91.
- 10 Zietman AL, Coen JJ, Shipley WU, et al. Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *J Urol* 1994; 151(3):640-5.
- 11 Surya BV, Provet J, Johanson KE, et al. Anastomotic strictures following radical prostatectomy: risk factors and managements. *J Urol* 1990;143(4):755-8.
- 12 Easthan JA, Scardino PT. Radical Prostatectomy for clinical stage T1 and T2 Prostate Cancer. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 722-37.
- 13 Zelefsky M.J., Hollister T., Raben A. et al. Five-years biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2000; 47(5): 1261-6.

AUTORES

Antonio Belmiro R. Campbell Penna – Mestre em Radiologia, área de Radioterapia – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Antonio José S. Bernabé – Membro da Sociedade Brasileira de Urologia.

Edson Marchiori – Professor Titular de Radiologia da Universidade Federal Fluminense e Coordenador Adjunto do Curso de Pós-Graduação em Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado na Clínica Radioterapia Botafogo Ltda. em associação com a equipe da Clínica de Urologia Paulo Rodrigues.

CORRESPONDÊNCIA

Antonio Belmiro R. Campbell Penna, Rua Marechal Niemeyer, nº 16, CEP: 22251-060 Rio de Janeiro, e-mail: info@radiobot.com.br