

BRAHITERAPIA – METODĂ CURATIVĂ ÎN CANCERUL LOCALIZAT DE PROSTATĂ

Brachytherapy – curative treatment method in localised prostate cancer

Dr. Victor Lucian Mădan¹, Dr. Constantin Andrei Rădulescu¹, Dr. Alexandru Aungurenci¹,
Dr. Maria-Magdalena Constantin^{2,3}, Dr. Traian Vasile Constantin^{2,4}, Prof. Dr. Dan Mischianu^{1,2}

¹Clinica de Urologie, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

³Spitalul Clinic „Colentina“, București

⁴Spitalul Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel“, București

REZUMAT

Fizica și medicina și-au întretăiat cărările încă de la începuturile cercetării științifice. Radioterapia s-a dovedit a fi o armă utilă în combaterea neoplaziilor.

Cancerul de prostată este una dintre principalele cauze de mortalitate și morbiditate la nivel global, în rândul populației masculine. Până de curând, singurele opțiuni terapeutice, cu viză curativă pentru pacient, erau radioterapia externă și excizia chirurgicală a întregii prostate împreună cu veziculele seminale și ganglionii limfatici loco-regionali.

Rezultate. În prezent, brahiterapia, ajutată de marile progrese obținute în tehnicile de mapare ale prostatei, este o alternativă viabilă și cu rezultate comparabile cu metodele enunțate mai sus. Acest articol este un minireview al literaturii privind brahiterapia pentru adenocarcinomul prostatic localizat, principiile, indicațiile și rezultatele metodei.

Concluzii. În ciuda conului de umbră în care a stat, brahiterapia pentru cancerul de prostată este o alternativă viabilă, cu un grad de invazivitate mai redus și cu rezultate oncologice excelente.

Cuvinte cheie: adenocarcinom prostatic, brahiterapie, radioterapie

ABSTRACT

Physics and medicine have crossed their paths since the beginning of modern research. Radiation therapy proved to be a useful tool in fighting cancer. Prostate cancer is one of the leading causes of both mortality and morbidity in male population worldwide. External beam radiation therapy and extensive surgery with the excision of the whole prostatic tissue alongside with the seminal vesicles and extensive lymphadenectomy were considered the only curative alternatives for the patient.

Results. Nowadays with the gain obtained from new imaging mapping techniques of the prostate brachytherapy has proven to be as efficient as the other two treatment options, combining the effect of radiotherapy with the advantages of a minimal invasive procedure. This article represents a mini-review of the literature regarding brachytherapy for organ confined prostate adenocarcinoma, its principles, indications and outcomes.

Conclusions. Even if it was forgotten for a long time, brachytherapy stands today as a real alternative for patients diagnosed with localized prostate adenocarcinoma being a less invasive procedure than surgery and showing excellent outcomes and long term cancer free patients.

Keywords: prostate brachytherapy, prostate adenocarcinoma, radiation therapy

Termenul „prostată“ își are originea în greaca veche, din *pro histani*, care înseamnă „situat înaintea vezicii“. De-a lungul timpului, cancerul de prostată a fost considerat a fi o boală rară, însă,

odată cu creșterea speranței de viață, afecțiunea a început să devină din ce în ce mai vizibilă.

În prezent cancerul de prostată este cel mai diagnosticat tip de cancer și a doua cauză de deces prin

Autor corespondent:

Dr. Traian Vasile Constantin, Spitalul Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel“, Șos. Panduri nr. 20, sector 5, București
E-mail: traianc29@yahoo.com

cancer în rândul populației masculine din țările dezvoltate. Incidența și prevalența diferă mult în funcție de localizarea geografică și de rasă, populațiile cu origini africane sau afroamericane având o incidență mult crescută față de populațiile asiatică, populația caucaziană având valori ale incidenței situate intermediar.

Descoperirea și implementarea pe scară largă a dozării antigenului specific prostatic PSA- a dus la explozia numărului de cazuri diagnosticate în stadiu localizat.

Din punct de vedere histopatologic, cvasitotalitatea neoplaziilor prostatice sunt adenocarcinoame. În prezent, pacienții beneficiază de o largă paletă terapeutică adaptată la stadiul bolii. Opțiunile terapeutice variază de la blocada androgenică la agenți citotoxici sau imunoterapie – în stadiile avansate și metastatice. În stadiile incipiente, cu boala localizată, pacienții pot fi candidați pentru terapie curativă. (1)

Chirurgia oncologică – în toate cele 3 forme ale sale – deschisă, laparoscopică sau robotică, alături de radioterapia externă, au reprezentat soluțiile utilizate pe scară largă în ultimele decade pentru pacienții cu cancer de prostată localizat. Radiațiile emise de materialul radioactiv duc la ionizarea celulelor și în consecință la distrugerea ADN-ului celular din țesutul țintă.

Pentru ca radioterapia să fie eficientă o doză cât mai mare trebuie livrată țesutului țintă. Doza necesară poate fi livrată în 2 moduri: radioterapia externă sau brahiterapia. Radioterapia externă constă în livrarea la nivelul prostatei a unui fascicul de raze X produs de un accelerator liniar. Pentru a ajunge la organul țintă, razele trebuie să treacă prin țesuturile superficiale și organele adiacente, ceea ce implică riscul de efecte secundare datorate iradierii. În schimb, brahiterapia constă în introducerea unui material radioactiv în țesutul prostatic, ceea ce reduce semnificativ riscul de afectare a organelor învecinate, singurele organe aflate la risc fiind rectul și uretra. (2) Timpul scurt de înjumătățire al materialului radioactiv permite o cruțare eficientă a rectului și aplicarea unei doze mai mari țesutului țintă.

Termenul „brahiterapie“ își are originea în greacă *brachios*, însemnând „de aproape“ sau „de la mică distanță“. Metoda constă în livrarea de energie fonică creată de izotopii radioactivi implantați la nivelul prostatei.

Metoda a apărut la scurt timp după descoperirea radioactivității de către Henri Becquerel în 1896 și precede cu câteva decenii prostatectomia radicală. Hugh Young, unul dintre chirurgii pionieri în domeniul prostatectomiei radicale perineale, a avut o

experiență net mai vastă în brahiterapie. (3) Părințele brahiterapiei poate fi considerat Pierre Currie, el recomandând introducerea unei surse radioactive în țesuturile tumorale și observând scăderea în volum a țesuturilor tumorale aflate în contact cu sursa radioactivă. Pasteu a fost primul medic care a introdus, *in vivo*, la Paris, în 1913 un tub de rază în uretra prostatică pentru un neoplasm prostatic. Metoda s-a dezvoltat pentru o gamă largă de patologii maligne, fiind utilizată în ginecologie, senologie, ORL, dermatologie etc. Inițial iradierea a fost obținută prin uretră, nereușindu-se livrarea unei doze eficiente periferiei glandei, zonă care este aproape întotdeauna implicată în oncogeneză și cauzând o morbiditate uretrală greu de suportat.

În 1970, Willet Whitmore a introdus surse radioactive în prostată prin abord deschis retropubian, doza de iradiere fiind stabilită prin nomograme. Primele implantări transperineale au fost realizate în anii 80 odată cu dezvoltarea ecografiei transrectale. Calea transperineală de implantare a surselor radioactive a devenit standard datorită preciziei sporite în iradierea prostatei, ghidajul controlat digital folosit în cazul tehnicii retropubiene fiind înlocuit de ghidarea ecografică.

În prezent există două tipuri de brahiterapie disponibile: brahiterapia cu doză înaltă (high dose) și cu doză joasă (low dose). Brahiterapia cu doză înaltă constă în expunerea pe o durată scurtă la o doză mare de energie și se combină, de obicei, cu radioterapia externă.

Brahiterapia cu doză joasă constă într-o ședință unică, ce implică implantarea interstițială de surse radioactive la nivelul prostatei. În cazul brahiterapiei cu doză joasă sunt utilizați 2 izotopi: Iod 125 – foarte popular în Europa, și Paladiu 109 – popular în SUA. Avantajul Paladiului 109 este reprezentat de durata mai scurtă de înjumătățire, de 17 zile față de 60 de zile, la același nivel de energie livrat țesutului țintă. În cazul brahiterapiei cu doză înaltă, izotopul folosit este Iridiu 92. (4)

Ambele metode de brahiterapie pot fi efectuate în maniera *preloading*, când acele pentru implantarea transperineală sunt preparate cu sursele radioactive înaintea implantării sau în maniera *after-loading* când fiecare sursă este introdusă pe rând. (5)

Pacientul anesteziat general, cu intubație oro-traheală, este așezat în poziție de litotomie. Volumul prostatei este măsurat cu ajutorul sondei transrectale a ecografului. Un soft specializat generează un model 3D al prostatei și calculează doza eficientă necesară, precum și dozele pe care le vor primi organele învecinate: rectul, uretra și vezica urinară.

Astfel, se stabilește un preplan de implantare și procedura propriu-zisă poate să înceapă. Sonda transrectală a ecografului este fixată la un caroiaj marcat pe ambele axe ce va ajuta la implantarea transperineală a acelor. Procedura durează între una și trei ore, iar numărul de surse radioactive poate varia de la 20 la peste 100. Colaborarea strânsă între urolog, fizician și radioterapeut este necesară pentru obținerea unui preplan eficient. În SUA, brahiterapia transperineală ghidată ecografic transrectal este considerată procedură ambulatorie întrucât pacientul poate fi spitalizat pentru 1-2 nopți post-operator în comparație cu minimum 5 zile de spitalizare în cazul prostatectomiei radicale. (6)

Sursele radioactive sau seed-urile pot fi produse în șiraguri (strands), de obicei de câte 10, atașate între ele cu un material resorbabil de poliglicol sau ca surse individuale. Mulți autori recomandă folosirea surselor înșiruite datorită riscului mai scăzut de migrare, în literatură fiind citate inclusiv cazuri de embolizare pulmonară sau cardiacă. Seed-urile preînșiruite au un risc de migrare de 23% în comparație cu 47% în cazul seed-urilor individuale. (7) Echipamentele moderne permit calcularea dinamică a dozei astfel încât seed-urile implantate inexact nu reprezintă un impediment major, putându-se recalcula planul de implantare în vederea acoperirii optime a prostatei.

Nomograme ale dozelor au fost dezvoltate la începutul secolului al XX-lea de către Parker și Paterson la Manchester. Sistemul Parker-Peterson a fost dezvoltat cu scopul de a obține o iradiere uniformă a prostatei cu o marjă de eroare de +/- 10% cu ajutorul unor surse plasate neuniform. După implantare se înregistrează o serie de parametri dozimetrici, dintre care cei mai importanți sunt V100 – volumul de țesut prostatic care primește minimum 100% din doza planificată și D90 – nivelul de radiație primit de 90% din țesutul prostatic. Multiple studii au demonstrat legătura strânsă dintre parametri dozimetrici și rezultatul oncologic favorabil pe deoparte, dar și cu morbiditatea genitourinară și cea rectală. (8,9)

Efectele secundare sunt cauzate în principal de efectele toxice ale radiațiilor asupra organelor învecinate. Efectele adverse pot fi clasificate în precoce și tardive. Cele mai grave efecte adverse sunt cele rectale și urinare, printre care merită menționate proctita, fistula rectală (0-1%), retenția acută de urină (5-22%), rectoragii (3-10%), hematuria, hemospermia, tenesemele vezicale, incontinența urinară (0-19%), disfuncția erectilă. Nivelul disfuncției erectile afirmat de pacienții care au beneficiat de brahiterapie este semnificativ mai redus decât în

cazul pacienților care au beneficiat de tratament chirurgical sau radioterapie externă.

Studiile legate de satisfacția pacienților au arătat valori similare în ceea ce privește tranzitul intestinal, dar au evidențiat avantaje nete pentru brahiterapie în privința funcției erectile, a simptomelor urinare sau a calității generale a vieții. Simptomatologia digestivă ajunge la sub 2% la un an de la procedură. În ciuda faptului că 33% dintre pacienții care au beneficiat de brahiterapie afirmă scăderea dorinței sexuale și volum ejaculat redus, între 50 și 95% dintre pacienți afirmă păstrarea funcției erectile la 6 ani de la procedură.

În ultima perioadă au fost folosite scannere IRM împreună cu ecografia transrectală, obținându-se imagini net superioare ale prostatei având în vedere contrastul superior al rezonanței magnetice pentru țesuturile moi. Au fost testate variante de scannere IRM variind de la 0,5 Tesla la 1,5 Tesla. (10) Rezultatele asocierii imagisticii prin rezonanță magnetică la ecografia transrectală, sunt încurajatoare, însă lipsește urmărirea pe termen lung. De asemenea, s-a dezvoltat și brahiterapia 4D, combinând multiple incidente ultrasonografice.

Selecția atentă a pacienților este critică pentru obținerea rezultatelor maxime. Pacienții trebuie să aibă o speranță de viață de minimum 10 ani, boala să fie localizată la nivelul prostatei (T1-T2), valorile PSA să fie mai mici de 20 ng/ml, scorul Gleason mai mic sau egal cu 7 (pattern de creștere histopatologică), fără implicarea nodulilor limfatici sau fără metastaze la distanță.

Urmărirea postoperatorie constă în monitorizarea PSA la 6 luni. Cel mai mic nivel al PSA-ului obținut după procedură este considerat nadir. Perioada necesară obținerii nadirului poate dura, conform unor autori, până la 5 ani de la procedură. În circa 30-40% dintre cazuri s-a observat o fluctuație intermitentă a nivelurilor PSA-ului de până la 0,2 ng/ml fără semne de recurență a bolii, fluctuație numită *PSA-bounce*. Recidiva biochimică a fost definită de ASTRO-Pheonix ca o creștere a PSA-ului de peste 2 ng/ml față de nadir. Fenomenul PSA bounce, deși cunoscut, nu este pe deplin explicat fiziopatologic, iar semnificația sa nu este pe deplin cunoscută. Există anumite studii, cel mai recent fiind o meta-analiză publicată de Bernstein în 2013, care consideră PSA bounce-ul ca fiind un factor de prognostic favorabil, datorându-se apoptozei celulare masive induse de radiații. (11)

Brahiterapia s-a dovedit a fi eficientă și din punct de vedere financiar în SUA. Cea mai scumpă metodă s-a dovedit a fi radioterapia cu intensitate modulată (IMRT) cu un cost per pacient de 30.000

de dolari în 2005 comparativ cu 17.000 de dolari per pacient în cazul brahiterapiei și de aproximativ 16.000 de dolari per pacient în cazul prostatectomieiradicale. (12)

În SUA, brahiterapia cu doză joasă prin abord transperineal și ghidaj ecografic transrectal a devenit o opțiune standard pentru pacienții cu cancer de prostată localizat. (13,14)

În deceniul 2000-2010 în SUA au fost tratați mai mult de un milion de pacienți cu adenocarcinom prostatic localizat, cu rezultate excelente.

Brahiterapia cu doză joasă prin abord transperineal și ghidaj ecografic transrectal a devenit o opțiune reală, dovedită în peste 20 de ani de experiență, ce oferă spitalizare mai scurtă, efecte secundare mai puțin severe o perioadă de convalescență semnificativ mai scurtă și rezultate oncologice similare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Heidenreich A., Bellmunt J., Boll M., etc.** *EAU Guidelines on Prostate Cancer*, European Association of Urology 2010
2. **Lee E.J., Weinhaus M.S.**, Physics and basic parameters of brachytherapy, *J Surg Oncol*. 1997; Jun; 65(2):143-50
3. **Acher P.L., Morris S.L., Popert R.J., etc.** Permanent prostate brachytherapy: a century of technical evolution, *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2006; 9, 215-220
4. **Kovacs G., Hoskin P.**, Interstitial Prostate Brachytherapy 2013 LDR-PDR-HDR 10.1007/978-3-642-36499-0 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013; p 94-95
5. **Robert Lee W.**, Permanent Prostate Brachytherapy: The significance of posimplant dosimetry, *Rev.Urol.* 2004; 6(Suppl 4): S49-S56
6. **Rosenthal S.A., Bittner N.H., Beyer C., etc.** American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(2):335-41
7. **Reed D.R., Wallener K.E., Merrick G.S., etc.** A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy, *Brachytherapy*. 2007; Apr-Jun; 6(2):129-34
8. **Wallener K.E., Merrick G.S., True L., etc.** 125I versus 103Pd for low-risk prostate cancer: preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; Dec 1; 57(5):1297-303.
9. **Potter L., Huang E., Calugaru E., etc.** Importance of implant dosimetry for patients undergoing prostate brachytherapy, *Urol*. 2003; 62(6):1073-7
10. **Susil R.C., Camphausen K., Choyke P., etc.** System for prostate brachytherapy and biopsy in a standard 1.5 T MRI scanner, *Magn Reson Med*. 2004; 52(3):683-687.
11. **Bernstein M., Ohri N., Hodge J., etc.** Prostate-specific antigen bounce predicts for a favorable prognosis following brachytherapy: a meta-analysis. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2013; 5(4):210-214
12. **Cozzarini C.**, Low-dose-rate brachytherapy, radical prostatectomy, or external-beam radiation therapy for localised prostate carcinoma: the growing dilemma. *Eur Urol*. 2011;(60): 894-896
13. **Stock R.G., Cesaretti J.A., Stone N.N.** Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64(3):810-6.
14. **Crook J.M., Gomez-Ituarriga A., Wallace K., etc.** Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial, *J ClinOncol*. 2011; 29(4):362-8