

Artigos de Revisão

Braquiterapia Prostática

João Varregoso

Assistente Graduado de Urologia
British Hospital

Resumo

A braquiterapia é uma forma de tratamento do adenocarcinoma da próstata com forte expressão nos EUA onde foi desenvolvida na sua forma moderna a partir de meados dos anos 80. Em Portugal é relativamente recente e tem uma expressão reduzida em comparação com outras terapêuticas mais estabelecidas. A este facto não será alheia a dificuldade de acesso que os doentes têm, pelo pequeno número de centros onde se pratica e mais ainda no caso do sistema de saúde público. Constata-se ainda assim um interesse crescente por parte do público com aumento gradual do número de implantes realizados. O presente artigo faz uma revisão dos vários aspectos relacionados com esta terapêutica. Da selecção de doentes, às várias metodologias e estratégias terapêuticas, morbilidade, resultados e opções de salvação.

Palavras-chave: braquiterapia, carcinoma da próstata, implante, iodo, sementes

Abstract

Brachytherapy has a widespread acceptance as a therapy for prostate cancer in the USA, where it has evolved since the mid 80's. In Portugal it is a relatively recent therapy and its expression is reduced in comparison to other well established procedures. The limited access to patients, due to the small number of brachytherapy centers, even scarcer in the public health system is mostly responsible for this. Anyway, the patients show a growing interest for this technique with a steady increase in the number of implants performed. This article reviews the various aspects related to this form of therapy. From the selection of patients to the different methods and therapeutic strategies, the morbidities, outcomes and salvage options.

Keywords- brachytherapy, prostate carcinoma, implant, iodine, seeds

Correspondência:

E-mail:

jvarregoso@yahoo.co.uk

Introdução

O carcinoma da próstata, como o tumor mais prevalente no homem e segunda causa de morte por neoplasia, representa um problema de saúde pública que tem mobilizado importantes recursos quer para investigação, quer para tratamento. O advento do PSA levou ao diagnóstico mais precoce desta doença que agora é frequentemente detectada em fases precoces,

em estadios localizados. A prostatectomia radical é o tratamento mais frequentemente usado em Portugal e na Europa, com muitas séries reportando bons resultados de eficácia. Tem, no entanto, morbilidade significativa e interfere com a qualidade de vida dos doentes pelo que se têm vindo a desenvolver outras técnicas menos invasivas. É o caso da radioterapia externa e da braquiterapia que são até agora aquelas que se conseguem apresentar como alternativas.

Antecedentes Históricos

O termo Braquiterapia derivado da palavra grega “braquios”, significa curto, e refere-se ao efeito terapêutico de radioisótopos colocados em contacto com a lesão a tratar. O conceito de braquiterapia é quase tão antigo como a descoberta dos radioisótopos. De facto a radioactividade natural foi descoberta por Bequerel em 1896. Em 1901 foi sugerido por Pierre Curie, no Hospital de St. Louis em Paris, que a introdução de um pequeno tubo com rádio num tumor poderia ter valor terapêutico. As experiências iniciais demonstraram que os materiais radioactivos em contacto com tumores provocavam a redução do seu volume. A primeira braquiterapia prostática foi realizada por Pasteau em 1911 com uma fonte de rádio intra-uretral, posteriormente Barringer nos EUA com agulhas de rádio por via transperineal. No entanto, dados os problemas de segurança na manipulação destas fontes de energia de alta intensidade, o interesse nesta forma de tratamento desapareceu precocemente. O desenvolvimento da teleterapia de alta voltagem ao permitir o tratamento de tumores profundos colocou a braquiterapia definitivamente no esquecimento.

Nos anos 70, Whitmore e Hilaris, no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), usaram novas fontes de ¹²⁵I, de baixa taxa de dose, com um campo de irradiação reduzido, que permitiam poupar os tecidos periprostaticos e davam melhores garantias de segurança ao pessoal médico. Utilizaram uma abordagem retro-púbica por laparotomia, com linfadenectomia pélvica e introdução manual de sementes na próstata. A avaliação pós-implante revelava frequentemente uma distribuição irregular das fontes, com uma cobertura de dose deficiente. Consequentemente os resultados foram desapontadores e a técnica foi abandonada.

O desenvolvimento da ecografia, dos computadores e de programas sofisticados de dosimetria tridimensional da próstata, assim como de sistemas de orientação por grelhas perineais, permitiram o desenvolvimento da moderna braquiterapia prostática que finalmente se conseguiu afirmar como alternativa aos tratamentos clássicos, a prostatectomia radical e a radioterapia externa. Os seus pioneiros foram Holm¹, que em 1983 usou a ecografia para posicionar fontes de ¹²⁵I na próstata e Blasko², no Northwest Hospital em Seattle, pela primeira usou um “template” para melhorar a precisão de colocação das sementes. Em 1988, também em Seattle, no Swedish Medical Center foi feito o primeiro tratamento com implante temporário de ¹⁹²Ir, isótopo com

alta taxa de dose de radiação, usado como “boost”, para radioterapia externa em casos de tumores de alto risco.

O conhecimento da história natural do carcinoma da próstata, a tomografia computadorizada que permite a avaliação da qualidade dos implantes e o PSA, marcador muito sensível da resposta aos tratamentos, tem permitido uma evolução contínua das técnicas de implante assim como uma maior precisão das indicações e melhoria dos resultados quer em termos de eficácia como de redução da morbilidade.

Seleção de Doentes

A indicação de qualquer terapêutica oncológica está dependente em primeira linha da sua eficácia. Critérios de qualidade de vida e morbilidade, como é natural, são considerações de secundárias. O adenocarcinoma da próstata é uma patologia com evolução indolente e estudos de eficácia baseados sobrevida específica da doença requerem pelo menos dez anos de vigilância para resultados significativos. O doseamento do PSA precede em 8 anos o aparecimento de metástases e outros 5 até à morte pela doença⁴. A Sobrevida Livre de Recidiva Bioquímica (SLRB), tem demonstrado ser um bom índice de substituição e é agora universalmente usado para avaliar a eficácia das várias terapêuticas usadas nesta doença.

Vários estudos publicados⁶⁻¹⁰ têm demonstrado que o estadio clínico T, o PSA pré-tratamento, o score de Gleason da biopsia, a percentagem de cilindros positivos^{11,12} permitem prever as taxas de localização da doença ao órgão, falência bioquímica e a percentagem de metastização após tratamento curativo. Definiram-se três grupos, baseados nos factores de risco clínico identificados. Os doentes de baixo risco têm PSA < 10 ng/ml, T até 2a e score de Gleason < 7. Os de risco intermédio têm PSA > 10 < 20 ng/ml, ou são T2b, ou score de Gleason 7. Os de alto risco têm PSA > 20 ng/ml, ou T > 2b, ou Gleason 8-10, ou pelo menos dois factores de risco intermédio. Há grupos que também integram a percentagem de biopsias positivas (i.e. < 50% ou > 50%), para efeito de cálculo de risco¹¹.

As séries em que a braquiterapia aparece em monoterapia demonstraram resultados variáveis, na dependência da agressividade da doença. D’Amico⁵ reportou em 1988, retrospectivamente, resultados comparando prostatectomia radical, radioterapia externa e braquiterapia com e sem hormonoterapia num grupo de 1872 homens. Para doentes de baixo risco não foram encontradas diferenças na SLRB. Os doentes de risco inter-

Critérios de exclusão clínica

- Expectativa de vida < 5 anos
- Loca de RTU grande ou mal cicatrizada
- Risco operatório inaceitável
- Metástases à distância

Contraindicações Relativas para Braquiterapia

- Estes doentes não são candidatos ideais para braquiterapia, mas já foram implantados com sucesso.
- Iniciantes não devem implantar estes doentes.

Doentes com risco aumentado de complicações:

- Grandes lobos médios
- Irradiação pélvica prévia
- Score da AUA elevado
- Antecedentes de múltiplas cirurgias pélvicas
- Diabetes grave com dificuldade de cicatrização
- Dificuldades técnicas que podem resultar em cobertura de dose inadequada
 - Prévia ressecção transuretral da próstata (RTU-P)
 - Volume prostático > 60 cc na altura do implante
 - Lobo médio proeminente
 - Vesículas seminais positivas

Braquiterapia como monoterapia

- Estadio T1 a T2a e
- Score de Gleason 2 a 6 e
- PSA < 10 ng/ml

Braquiterapia como “Boost” para Radioterapia**Externa**

- Estadio clínico T2b, T2c ou
- Score Gleason 8 a 10 ou
- PSA > 20ng/ml

Outras possíveis indicações para Braquiterapia como “Boost” para Radioterapia Externa

- Invasão perineural
- Biopsia positiva múltipla
- Biopsia positiva bilateral
- RM positiva para penetração capsular

Braquiterapia (inclusive combinada com Radioterapia Externa) associada a Privação Androgénica

- Doentes com próstata inicialmente grande (>60 cc) que reduziram suficientemente

Critérios de selecção para braquiterapia permanente da próstata da “American Brachytherapy Society” 3, 1988.

médio e alto evoluíram significativamente pior quando fizeram braquiterapia em comparação com os que fizeram radioterapia ou cirurgia. No entanto o subgrupo que fez braquiterapia com bloqueio androgénico (BA), de risco intermédio, teve resultados idênticos aos operados. Assim a braquiterapia em monoterapia é agora universalmente resevada para casos de baixo risco. Para os outros grupos de risco têm-se desenvolvido estratégias de associação a outras formas de terapêutica neoadjuvantes e/ou adjuvantes de forma a aumentar a

SLRB. Mais recentemente outros grupos demonstraram bons resultados associando braquiterapia a radioterapia externa, assim com a BA. Neste momento decorrem ensaios com associação de citostáticos adjuvantes

Em 1988 a “American Society of Brachytherapy” (ABS) publicou as suas guidelines³ (lista ao lado), baseando-se na análise crítica dos dados publicados até à data. Estas recomendações são largamente seguidos hoje em dia, embora a evolução tecnológica e do conhecimento ponha alguns dos critérios então estabelecidos em causa.

São contra-indicações relativas, situações que colocam o doente em risco de um implante deficiente, como é o caso de grandes volumes a tratar ou lobos médios proeminentes. Existem técnicas que permitem ultrapassar estas dificuldades¹³ e é conveniente que a equipa tenha experiência para ultrapassar estas dificuldades. A toxicidade urinária também é um factor a ter em causa. Doentes com scores de IPSS altos estão em maior risco de queixas significativas, inclusive retenção e de necessitar de intervenção desobstrutiva. Outro factor, para além do IPSS pré-tratamento, que afecta sobretudo a frequência urinária é a dose na uretra^{14,15} (dose apical máxima). É possível e desejável desenhar implantes que poupem a uretra a sobredosagens. Também no caso de doentes operados de RTU, sobretudo aqueles que ficam com locas grandes, estão em risco de incontinência após implante se não se conseguir evitar a sobredosagem. Nestes doentes é aconselhável esperar pelo menos 3 meses após a intervenção e fazer uma distribuição periférica das sementes³.

Metodologias de Implante

Em traços largos a braquiterapia divide-se em dois grupos distintos. A braquiterapia com fontes de baixa taxa de dose (LDR - Low Dose Rate), com implantes permanentes, que foi a primeira a ser desenvolvida. Mais tarde começaram-se a fazer tratamentos com fontes de alta taxa de dose (HDR - High Dose Rate) em implantes temporários, com indicações distintas da primeira técnica.

Braquiterapia de Baixa Taxa de Dose (LDR)

O grupo do Northwest Hospital em Seattle foi um dos pioneiros e o responsável pela popularização desta nova técnica. A sua técnica comporta duas fases distintas separadas por algumas semanas. Inicialmente efectua-se uma planimetria prostática, por ecografia transrectal, que serve para planeamento dosimétrico da próstata a

tratar. Numa segunda fase, quando o doente chega ao bloco operatório, já está definida a localização de cada uma das agulhas a introduzir através dum “template” e já estão carregadas com as respectivas fontes radioactivas, separadas umas das outras por espaçadores de Vicryl. O doente é colocado em posição de litotomia e introduz-se a sonda transrectal tentando reproduzir o mais fielmente o posicionamento da planimetria inicial. Seguidamente introduzem-se as agulhas até à base da próstata e à medida que a agulha é retirada as sementes ficam depositadas nas posições previstas. À medida que mais e mais grupos aderiram a este tipo de terapêutica foram-se desenvolvendo metodologias mais ou menos diferentes da inicial. Sempre com o objectivo de conseguir consistentemente implantes de qualidade, com doses mais homogéneas, poupando estruturas vizinhas (uretra e recto), de modo a poder fazer escalada de dose, um princípio importante porque o carcinoma da póstata responde à radioterapia de forma dose-dependente¹⁶.

Escolha de radioisótopos e dosimetria

Os radioisótopos usados hoje em dia são o Iodo-125 e o Paládio-103, este com uma taxa de dose mais alta e semi-vida mais curta (59,4 vs. 17 dias). Em 2003 a FDA aprovou, para uso em implantes permanentes na próstata, o Césio-131, com uma taxa de dose ainda mais alta e semi-vida mais curta (10 dias), do que o Paládio. A dose planeada mínima recomendada são 144 Gy (TG-43), no caso do ¹²⁵I e 115-120 Gy para o ¹⁰³Pd. Em modelos teóricos de radiobiologia¹⁷ demonstrou-se que o ¹⁰³Pd é mais eficaz a destruir tumores rapidamente proliferantes, enquanto que em tumores com proliferação lenta o ¹²⁵I tem maior eficácia. Baseados nestes estudos, nos EUA existe uma tendência para o uso de ¹²⁵I em tumores com score de Gleason <7 e ¹⁰³Pd nos scores mais altos. Um estudo feito em células de carcinoma da próstata obtidas por biopsia¹⁸ não demonstrou haver relação entre a histologia tumoral e a cinética celular. Os estudos clínicos não demonstram diferenças nem em termos de controlo da doença, nem de morbilidade e portanto não existe qualquer recomendação para o uso de um ou outro isótopo. Em termos práticos o ¹²⁵I, com uma actividade superior (28 vs. 21 KeV), tem menores exigências em relação à precisão de colocação das sementes na próstata, além de que como tem uma semi-vida mais longa, permite uma logística de distribuição mais fácil, razões que tornam o seu uso preferencial.

O esquema de distribuição de dose, inicialmente, baseava-se numa distribuição uniforme das fontes pelo volume a tratar. A consequência era uma distribuição heterogénea da dose com áreas de sobredosagem exces-

siva no interior da próstata. Os avanços nas técnicas de imagem e de reconstrução tridimensional do volume a tratar permitiram desenvolver esquemas de distribuição periférica dos radionuclidos, com uniformização da dose no interior e minimização da sobredosagem da uretra. Este cuidado é importante porque vários trabalhos sobre toxicidade urinária demonstram que o IPSS prévio e a sobredosagem na uretra são os principais factores relacionados com esta morbilidade.^{19,20}

Implante

A técnica de proceder ao implante, propriamente dito, é variável de centro para centro. O doente é anestesiado, tanto com anestesia geral como com anestesia loco-regional. Aqui o aspecto importante é que o doente tem que ficar perfeitamente imóvel durante todo o tempo. O doente fica em posição de litotomia. A aquisição é quase sempre feita com uma sonda ecográfica endorectal com uma frequência de 5,0 a 7,5 MHz, preferencialmente biplanar. Em raros centros usa-se orientação por TAC. No caso de se usar o método de pré-planeamento o posicionamento doente/sonda deve reproduzir exactamente o da planimetria inicial (nalguns centros o doente vai à sala operatória e a planimetria é efectuada na marquesa operatória). No caso de se usar o método de dosimetria intra-operatória, a sonda ecográfica coloca-se numa posição que permita acesso a toda a próstata, sem interferência do arco púbico. A sonda é colocada num dispositivo fixo à mesa operatória que permite avançar e recuar em incrementos de 5 mm. Quando se faz planeamento intra-operatório, o computador com o programa de dosimetria está ligado ao ecografo e adquire imagens em tempo real que são usadas para programar o implante. À medida que este decorre, o físico responsável pela dosimetria confirma no computador a posição de cada fonte colocada e regista os desvios em relação ao planeado. As curvas de isodose evoluem em tempo real e se houver necessidade pode-se fazer correcções. Esta técnica, de enorme flexibilidade, permite modelar a distribuição de dose em toda a próstata e minimizar sobredosagens.

A introdução de sementes pode-se fazer de acordo com técnicas diversas. Como referido na técnica de Seattle, podem-se usar sementes separadas, pré-carregadas nas agulhas com espaçadores; Podem-se usar sementes fixas em fio de Vicryl (minimiza a hipótese das sementes migrarem dos pontos onde são supostas ficar, mas obriga a que fiquem obrigatoriamente espaçadas a distância fixa); Podem-se usar sementes livres, que se inserem com um aplicador especial (Mick Applicator). A introdução das agulhas também se faz de maneiras

variadas. Seja introduzir cada agulha, deixando de imediato as suas fontes, seja introduzir filas de agulhas e só depois introduzir as suas sementes, seja colocar as agulhas todas e só depois as fontes. O controlo da profundidade da introdução das agulhas também é feito diversamente. Com sondas biplanares só se usa o ecógrafo. Em alternativa pode-se usar um intensificador de imagem para ver o plano sagital. Todas estas variantes técnicas, com vantagens e desvantagens específicas, permitem em última análise realizar implantes satisfatórios pelo que não existe uma metodologia preponderante até ao momento.

Não há necessidade estrita de deixar algaliação após o procedimento e o doente pode ter alta após recuperar da anestesia, o que o torna numa técnica passível de se realizar em ambulatório.

Braquiterapia de Alta Taxa de Dose (HDR)

Esta técnica que surgiu alguns anos após a LDR e destina-se fundamentalmente aos doentes do grupo de alto risco para ser usada como “boost” para radioterapia externa (RE). O carcinoma da próstata tem uma resposta dose-dependente à radioterapia e esta está limitada pela toxicidade dos tecidos peri-prostáticos. Mesmo com as modernas técnicas de radioterapia externa tridimensional e conformacional (3D-CRT), e radioterapia de intensidade modulada (IMRT), a dose máxima não passa dos 75-80 Gy, com risco de morbilidade vesical e rectal grave. Com a braquiterapia consegue-se aplicar uma alta dose de radiação na próstata, complementada por campos de irradiação pélvicos (45-50 Gy), que podem destruir células neoplásicas que já tenham atravessado a margem prostática. O objectivo é conseguir uma escalada de dose superior à que se obtém com RE em monoterapia.

Implante

O isótopo usado é o ^{192}Ir , que liberta energia em alta taxa de dose. A técnica de implante é semelhante à da BT LDR em tempo real. O doente é anestesiado e colocado em posição de litotomia. Sob controlo ecográfico são introduzidos os catéteres que permitirão a introdução das agulhas de Iridio. O “template” que guia a colocação dos catéteres é suturado à pele e o conjunto fica aí durante a duração do tratamento, tipicamente um dia.

O doente sai do BO e faz uma TAC pélvica para planimetria da próstata. As imagens são adquiridas pelo computador de dosimetria que planifica os tempos de permanência das agulhas de ^{192}Ir ao longo dos catéteres. A seguir o doente vai por 3 vezes ao Serviço de Radio-

terapia onde as agulhas de ^{192}Ir são introduzidas. A aplicação dura poucos minutos e é repetida a intervalos mínimos de 6 horas.

Mais recentemente, em regime experimental, têm sido feitos tratamentos de BT HDR em monoterapia para tumores prostáticos de baixo risco. Como na BT LDR, esta obriga a uma dose mais alta, libertada em até 6 aplicações. Nalguns centros fazem-se 2 implantes, outros o doente faz o tratamento ao longo de 2 dias. Os resultados parecem encorajadores, mas ainda há pouco tempo de seguimento.

Dosimetria pós-implante

As “guidelines” da ABS recomendam que se faça a avaliação da qualidade do implante. Esta é fundamental por várias razões. Em primeiro lugar para controlo próprio da equipa e melhoria contínua dos procedimentos. Mais importante do que a técnica de implante é a experiência do centro onde o mesmo é feito. Numa revisão de uma série de 667 homens²¹, verificou-se um forte efeito de grupo, dependendo do ano do implante, com melhoria anual progressiva na sobrevivência livre de recidiva. Outros estudos concluíram²²⁻²⁴ haver de facto uma curva de aprendizagem com reflexo nos resultados.

Vários factores podem, inadvertidamente, prejudicar a qualidade do implante. Má qualidade de visualização da próstata, a deformação provocada pela pressão da sonda do ecógrafo, a própria introdução das agulhas que alonga a próstata. Pode haver ainda uma deficiente sobreposição entre o modelo tridimensional reconstruído pelo computador e a imagem ecográfica. Só a avaliação pós-implante pode revelar os problemas. Em caso de necessidade podem-se fazer correcções. Seja corrigir uma zona com cobertura de dose insuficiente²⁵ ou decidir por radioterapia externa complementar (45 Gy), se houver uma subdosagem generalizada. O valor de D90 mais aceite como limite a partir do qual as taxas de recidiva bioquímica justificam esta abordagem são os 120 Gy, embora haja alguma variabilidade neste valor limite segundo as séries de diferentes autores.

A dosimetria pós-implante permite também determinar a dose real que a uretra e o recto acabam recebendo, o que é fundamental se se quiserem avaliar os resultados em termos de morbilidade.

Esta avaliação é feita por TAC pélvico com cortes de 3mm que permite detectar todas as sementes presentes. Há vários aspectos técnicos a ter em conta.

Normalmente a TAC sobrevaloriza o volume em relação à planimetria ecográfica, o que causa uma aparente redução do D90. O próprio procedimento provoca um aumento de volume da próstata pelo edema e hemorragia sequentes. Estas alterações estão praticamente resolvidas ao fim de um mês pós-implante e é normalmente nesta altura que é recomendável fazer o TAC, que deve vir em formato digital (DICOM), para poder ser importado para o computador de dosimetria. Os limites da próstata, recto e uretra (se possível), são definidos. Identifica-se a posição de cada semente e o programa calcula as curvas de isodose e o gráfico de DVH (Dose Volume Histogram), que indica as doses em função dos volumes em todas as estruturas relevantes.

Morbilidade

A morbilidade da braquiterapia pode ser urinária, rectal e sexual. Há inúmeros artigos que documentam a sua evolução ou que procuram determinar factores prognósticos e causais envolvidos.

A morbilidade urinária é habitualmente avaliada pela pontuação do IPSS. Este questionário que foi desenhado para avaliar a HBP, adequa-se muito bem às queixas que estes doentes normalmente apresentam. A sintomatologia urinária faz-se sentir geralmente, um mês após o implante e diminui gradualmente até aos 6-9 meses, embora em alguns casos se prolongue até aos 2 anos. A gravidade dos sintomas está intimamente relacionada com a dose total na glândula. A dose uretral afecta sobretudo a frequência²⁶. Merrick, no Schiffler Cancer Center, encontrou num grupo de 130 homens submetidos a BT relação estatisticamente significativa entre os IPSS mais altos e o grau de disuria. O tempo de resolução da queixa dependeu sobretudo do IPSS máximo após o implante, mas também do isótopo (com resoluções mais rápidas para o ¹⁰³Pd). O uso de alfa-bloqueantes profiláticos reduziu o "score" máximo de disuria mas não o tempo para resolução. À mesma conclusão chegaram outros autores²⁸. O IPSS pré-implante também prediz o máximo IPSS pós-implante e o tempo para resolução. A máxima dose apical também se relaciona com a subida do IPSS^{30,31}. As complicações urinárias mais graves são a obstrução com necessidade de RTU-P e o aperto da uretra. O risco de necessidade de RTU-P tem frequência <5% e relaciona-se com sintomas pré-implante graves, a elevação do IPSS pós-implante e a dose uretral máxima^{32,33}. Os apertos da uretra com incidência de 3,6%²⁹,

relacionam-se com a dose na uretra bulbo-membranosa e com eventual posterior radioterapia externa associada. Este dado aconselha a ter particular atenção à protecção da uretra quando se faz a dosimetria. A maioria destes apertos resolve com dilatações ou uretrotomias internas.

A morbilidade sexual é difícil de avaliar porque mais frequentemente há uma redução da qualidade da erecção e não uma impotência. Há ainda a considerar os critérios para definir impotência que variam com os autores. Merrick³⁴ encontrou uma taxa de preservação de potência, a três anos, de 50,5%. Os "scores" do IIEF pré-implante eram significativamente diferentes entre os que mantinham e os que não mantinham a potência (29 vs. 25). Após o implante as médias do "score" nos dois grupos eram respectivamente 20 e 3. A análise univariável relacionou a DE com o IIEF prévio, idade, presença de erecções nocturnas e dose na porção proximal do pénis. Na análise multivariável só o IIEF prévio e a D50 na zona proximal dos crura eram significativos. O estudo 98-05 da RTOG³⁵ encontra uma redução da potência de 73% à partida para 57% ao fim de um ano, com ou sem uso de medicação. A percentagem que referia diminuição da função sexual era 80%, ao fim de um ano. Outros estudos avaliam a eficácia do Sildenafil neste grupo de doentes. Ao subdividir os doentes em grupos, em função do tempo decorrido entre o implante e o início da medicação (de < 12 até 36 meses), encontraram uma diminuição da resposta directamente relacionada (de 76% para 38% de homens com respostas positivas)³⁶. Outro estudo³⁷ comparando doentes de BT e RE encontrou resultados semelhantes. Registou ainda uma maior taxa de impotência entre o grupo que fez radioterapia. No entanto os grupos não eram homogéneos sendo a idade do grupo RE superior e tendo começado a fazer medicação, em média 13 meses mais tarde.

A morbilidade rectal inclui mal estar, hemorróidas e hematoquézias e é geralmente ligeira, grau I da escala da RTOG. Raramente podem haver úlceras rectais.

Outro aspecto que tem levantado preocupações é a possibilidade da associação de hormonoterapia neoadjuvante ou adjuvante contribuir para a toxicidade das radiações. Vários estudos investigaram este aspecto e a conclusão a que chegaram foi negativa^{35, 38}, excepto para a preservação da potência³⁹, como seria de esperar.

As conclusões do estudo RTOG 98-05³⁵ põe em perspectiva a morbilidade da braquiterapia. Este estudo prospectivo e multi-institucional de HRQOL (Health Related Quality of Life), demonstra que os doentes submetidos a BT têm uma HRQOL média muito alta.

Eficácia

O princípio que regeu o desenvolvimento da ideia da braquiterapia no tratamento do carcinoma da próstata foi conseguir uma forma de radioterapia altamente conformacional, que permitiria fazer escalada de dose, reduzir a irradiação dos tecidos vizinhos. Consequentemente seriam obtidos ganhos de eficácia e redução da morbilidade, em relação à radioterapia externa.

Os primeiros resultados foram desapontadores. Ao analisar as percentagens SLRB concluiu-se haver uma resposta variável em função do volume da doença e da sua agressividade biológica. Estes podiam ser previstos pelo PSA pré-implante, estadio clínico e score de Gleason. D'Amico et al.⁵ concluíram que doentes com doença de baixo risco eram os únicos em que as taxas de SLRB eram idênticas às da RE e cirurgia. Verificaram também que no grupo de risco intermédio havia um ganho de eficácia para os doentes com hormonoterapia neo-adjuvante. Blasko et al.³⁹, numa série fundamentalmente de doentes de risco baixo e médio, tiveram SLRB médias de 83,5%. 3% de falhas locais e 6% à distância. Os factores de risco com significado estatístico foram PSA > 10 ng/ml e score de Gleason = 7. Sem factores de risco a SLRB foi 94%, com um factor foi 82% e com dois, foi 65%. Outras séries reportam resultados semelhantes, com taxas de sucesso da ordem dos 90%^{9,40}, que piora significativamente de acordo com os factores de risco: 78,3%, 66,5% e 56,4% para scores de Gleason <7, 7 e >7; 81,4%, 69,8%, 36,3 para PSA < 10, 10-20 e >20 ng/ml²¹.

A vantagem da braquiterapia é a limitação do efeito terapêutico ao volume a tratar. A desvantagem é o risco que se corre de não ter eficácia quando a doença ultrapassa o limite da glândula. Doença extensa e/ou histologicamente agressiva comporta este risco em maior grau. Associando outras formas de terapêutica, supostamente, a eficácia oncológica deveria aumentar. Radioterapia externa à pélvis (45Gy) em contexto adjuvante ou neo-adjuvante, deveria aumentar a dose na próstata e destruir eventuais implantes microscópicos de células neoplásicas. De facto a literatura tem séries de doentes de médio e alto risco tratados com esta associação com resultados superiores aos da BT em monoterapia, comparáveis às séries de RE ou cirurgia. Ragde et al.⁴¹ comparou um grupo com doença de baixo risco com outro de maior risco, ao fim de 10 anos de vigilância. Tratou o primeiro com BT e o segundo com BT associada à RE. A sobrevida média total era de 65%. A mortalidade específica foi de 2% e 6% tinham metástases ósseas.

Não houve diferença de sobrevida entre os dois grupos. Conclui que os resultados foram superiores a várias séries de RE e comparáveis às publicadas de séries de prostatectomia radical.

Os dados dos ensaios da EORTC e RTOG demonstram melhoria dos resultados comparando bloqueio hormonal e RE à RE isolada. Também com a radioterapia intersticial são de prever benefícios. A hormonoterapia neo-adjuvante e adjuvante reduz o volume da próstata e do tecido tumoral e aumenta o efeito tumoricida da radiação. De facto, vários artigos publicados encontram um efeito positivo nos tumores de risco intermédio e alto^{5,10}

Em 2004 Stock et al. Publicaram uma série com doentes de alto risco, tratados com 3 meses de hormonoterapia neoadjuvante e 6 meses adjuvante, Braquiterapia LDR e radioterapia externa, com um "follow up" médio de 50 meses. A SLRB era de 86% aos 5 anos. As SLRB eram de 97%, 85% e 76%, respectivamente para scores de Gleason = 6, 7 e 8-10. Notou-se uma tendência para resultados piores em doentes com biópsias das vesículas seminais positivas. Merrick et al.¹⁰, com um protocolo semelhante teve 88,2% de doentes de alto risco SLRB, com 8 anos de "follow up". Hillary Copp⁴³ tem resultados semelhantes com 77% de SLRB, segundo os critérios de recidiva da ASTRO, com 45 meses de vigilância média. Matzkin⁴⁴, com um período de "follow up" mais curto também reporta resultados muito animadores.

Terapêuticas de Salvação

A recorrência do carcinoma da próstata após terapêutica primária de intenção curativa é uma perspectiva angustiante para o doente e frustrante para o médico. Há várias alternativas disponíveis e a decisão de a que alternativa recorrer não é fácil.

Após braquiterapia o PSA reduz-se de forma logarítmica até chegar ao nadir, processo que pode levar entre 1 a 4 anos. Neste percurso há episódios de "bounce", subidas esporádicas e transitórias que podem sugerir que a doença está a recidivar. Foram investigadas várias definições de recidiva bioquímica, a que demonstrou maior robustez em definir ausência de evidência bioquímica da doença foi a de nadir +2 ou +3. Esta considera recidiva bioquímica só após a segunda ou terceira subida consecutiva do PSA, conforme o critério adoptado.

Em caso de recidiva é necessário determinar se estamos perante uma recidiva local ou sistémica. O pri-

meiro passo é a biopsia. Há grupos que propõe biopsia transperineal guiada por “template”, como usado durante os implantes. Necessita de ser feita sob anestesia, requer mais tempo e recursos, mas faz um mapeamento preciso e reprodutível da recidiva. Os fragmentos devem ser lidos por um patologista experiente em alterações induzidas por radiações. Células normais irradiadas podem ser enganadoramente sugestivas de neoplasia indiferenciada.

Uma hipótese de resolução é, como mencionado anteriormente, fazer a correção de um implante que tenha deixada uma zona da próstata mal implantada, ou complementar com radioterapia externa caso a dose global seja baixa. Estas opções são, no entanto, empregues no contexto de um controlo pós-implante e não da recidiva. A literatura faz referência essencialmente à prostatectomia radical de salvação e à crioterapia. A prostatectomia de salvação oferece uma SLRB aos 5 anos, de 55% a 69%. As complicações: Incontinência urinária, esclerose do colo vesical e lesões rectais são mais frequentes do que com a cirurgia primária. As respostas bioquímicas à crioterapia, são aceitáveis, mas em geral mais baixas do que com a cirurgia. A principal morbilidade é a incontinência urinária, impotência, dor pélvica e retenção urinária⁴⁶. Stone defende crioterapia localizada ao local da recidiva. Faz biópsia perineal com “template” e trata a zona onde é detectado o tumor. Com esta abordagem reporta um bom controlo local da recidiva enquanto evita muita da morbilidade associada a esta técnica.

A recorrência mais frequente, de acordo com a literatura, é à distância. Nestes casos, como é natural, não há lugar a terapêuticas curativas. Uma análise sobre os dados do protocolo RTOG 86-10 investigou as sobrevidas global (SG) e específica (SE), com tratamento hormonal em caso de recidiva após radioterapia externa. Identificaram-se diferenças de sobrevida conforme o ponto temporal de início do bloqueio androgénico (BA) de salvação. Os doentes que iniciavam BA após metastização documentada evoluíram significativamente pior do que os que iniciavam BA sem metástases (SG aos 8 anos 31% vs 58%; SE aos 8 anos 38% vs 65%). Identificou-se também um benefício da SE para os doentes que iniciavam o BA antes dos 20 ng/ml de PSA vs os que começavam acima deste valor. Daqui se pode inferir que um menor o volume de doença ao iniciar BA, importa benefícios de sobrevida. Com os devidos cuidados, uma vez que o método de radioterapia é diferente, este estudo fornece indicações potencialmente interessantes para os doentes com recidiva pós braquiterapia.

Conclusões

Nesta altura, a braquiterapia no tratamento do carcinoma da próstata alcançou a maioridade. As dificuldades técnicas na realização dos implantes foram resolvidas e já começam a surgir resultados de eficácia de médio-longo prazo. A técnica permite tratar agressivamente o tumor, de modo minimamente invasivo, com pequena interferência na actividade dos doentes e com morbilidade geralmente bem tolerada. Os homens tratados desta forma mantêm uma muito alta qualidade de vida³⁵. Com uma selecção criteriosa dos factores de risco e associação de terapêuticas complementares adequadas, obtêm-se taxas de controlo local da doença e de SLRB muito boas.

Bibliografia

1. Holm HH, Pederson JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal I-125 iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983; 130:283-6
2. Blasko JC, Grimm PD, Ragde H. Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3:240-9
3. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44-4:789-799
4. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281:1591-7
5. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA* 1998; 280:969-974
6. D'Amico AV, Whittington R, Schultz D, Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Wein A. Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1997 Oct; 158(4):1422-6.
7. Partin AW, Piantadosi S, Sanda MG, Epstein JI, Marshall FF, Mohler JL, Brendler CB, Walsh PC, Simons JW. Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. *Urology*. 1995 May; 45(5):831-8.
8. Zagars GK, Pollack A, Kavadi VS, von Eschenbach AC. Prostate-specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 May 15; 32(2):293-306.
9. Papagikos MA, Deguzman AF, Rossi PJ, McCullough DL, Clark PE, Lee WR. Dosimetric quantifiers for low-dose-rate prostate brachytherapy: is V(100) superior to D(90)? *Brachytherapy*. 2005; 4(4):252-8.

10. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Allen Z, Adamovich E. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jan 1; 61(1): 32-43.
11. Rossi PJ, Clark PE, Papagikos MA, McCullough DL, Lee WR. Percentage of positive biopsies associated with freedom from biochemical recurrence after low-dose-rate prostate brachytherapy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology.* 2006 Feb;67(2):349-53.
12. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E. Prognostic significance of perineural invasion on biochemical progression-free survival after prostate brachytherapy. *Urology* 2005; 66(5):1048-53.
13. Acher P, Popert R, Morris S, Nichol J, Potters L, Beaney R. Is a large prostate a contraindication to permanent prostate brachytherapy?. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(2): 170
14. Desai J, Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat Oncol Investig.* 1998; 6(3): 135-41.
15. Allen ZA, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Kurko B, Anderson RL, Murray BC, Galbreath RW. Detailed urethral dosimetry in the evaluation of prostate brachytherapy-related urinary morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 15;62(4):981-7.
16. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, Rosenstein BS. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: Effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Feb 1;64(2):527-33. Epub 2005 Oct 19.
17. Ling CC. Permanent implants using Au-198, Pd-103 and I-125: radiobiological considerations based on the linear quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 23(1): 81-7.
18. Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H, Oyen R, Van de Voorde W, Begg AC, Fowler JF. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 15;37(5):1067-70
19. Desai J, Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat Oncol Investig.* 1998; 6(3): 135-41.
20. Allen ZA, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Kurko B, Anderson RL, Murray BC, Galbreath RW. Detailed urethral dosimetry in the evaluation of prostate brachytherapy-related urinary morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 15;62(4):981-7.
21. Joseph J, Al-Qaisieh B, Ash D, Bottomley D, Carey B. Prostate-specific antigen relapse-free survival in patients with localized prostate cancer treated by brachytherapy. *BJU Int.* 2004 Dec;94(9):1235-8.
22. Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD, Ragde H, Cavanagh W, Blasko JC. Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jan 1;37(1):31-9.
23. Stock RG, Stone NN, DeWyngaert JK, Lavagnini P, Unger PD. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. *Cancer.* 1996 Jun 1;77(11):2386-92.
24. Wallner K, Roy J, Zelefsky M, Fuks Z, Harrison L. Fluoroscopic visualization of the prostatic urethra to guide transperineal prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Jul 1;29(4):863-7.
25. Hughes L, Waterman FM, Dicker AP. Salvage of suboptimal prostate seed implantation: Reimplantation of underdosed region of prostate base. *Brachytherapy.* 2005;4(2):163-70.
26. Desai J, Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat Oncol Investig.* 1998;6(3):135-41
27. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, Lief JH. Brachytherapy-related dysuria. *BJU Int.* 2005 Mar;95(4):597-602.
28. Tsui G, Gillan C, Pond G, Catton C, Crook J. Posttreatment complications of early-stage prostate cancer patients: brachytherapy versus three-dimensional conformal radiation therapy. *Cancer J.* 2005 Mar-Apr;11(2):122-32.
29. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL, Allen ZA, Adamovich E. Risk factors for the development of prostate brachytherapy related urethral strictures. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1376-8.
30. Allen ZA, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Kurko B, Anderson RL, Murray BC, Galbreath RW. Detailed urethral dosimetry in the evaluation of prostate brachytherapy-related urinary morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 15;62(4):981-7.
31. Gutman S, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, Adamovich E. Severity categories of the International Prostate Symptom Score before, and urinary morbidity after, permanent prostate brachytherapy. *BJU Int.* 2006 Jan;97(1):62-8.
32. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang XH, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Aug 1;45(1):59-67.
33. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol.* 1998 Oct;160(4):1379-82.
34. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL, Kurko BS, Lief JH, Allen ZA. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jun 1;62(2):437-47.
35. Feigenberg SJ, Lee WR, Desilvio ML, Winter K, Pisansky TM, Bruner DW, Lawton C, Morton G, Baikadi M, Sandler H. Health-related quality of life in men receiving prostate brachytherapy on RTOG 98-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 15;62(4):956-64.
36. Ohebshalom M, Parker M, Guhring P, Mulhall JP. The efficacy of sildenafil citrate following radiation therapy for prostate cancer: temporal considerations. *J Urol.* 2005 Jul; 174(1): 258-62; discussion 262.
37. Shemtov OM, Radomski SB, Crook J. Success of sildenafil for erectile dysfunction in men treated with brachytherapy

- or external beam radiation for prostate cancer. *Can J Urol*. 2004 Dec; 11(6):2450-5.
38. Jani AB, Gratzle J, Myers M. Impact of hormone therapy on acute radiotherapy toxicity in the treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005;8(3):224-8.
 39. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 1; 46(4): 839-50.
 40. Prada PJ, Hevia M, Juan G, Abascal JM, de la Rúa A, Abascal R, Fernandez J, Rodriguez R. [1125 low dose rate brachytherapy in localized prostate cancer. Preliminary results after 5 years] *Arch Esp Urol*. 2005 Apr;58(3):213-26; discussion 224.
 41. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, Korb LJ. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer*. 1998 Sep 1;83(5):989-1001. Review.
 42. Stock RG, Cahlon O, Cesaretti JA, Kollmeier MA, Stone NN. Combined modality treatment in the management of high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Aug 1;59(5):1352-9.
 43. Copp H, Bissonette EA, Theodorescu D. Tumor control outcomes of patients treated with trimodality therapy for locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2005 Jun; 65(6): 1146-51.
 44. Matzkin H, Mabjeesh N, Stenger A, Agai R, Chen J, Inbar M. [Brachytherapy combined with external beam radiation in localized prostate cancer] *Harefuah*. 2006 Jan; 145(1):8-12, 80.
 45. Pickles T; British Columbia Cancer Agency Prostate Cohort Outcomes Initiative. Prostate-specific antigen (PSA) bounce and other fluctuations: which biochemical relapse definition is least prone to PSA false calls? An analysis of 2030 men treated for prostate cancer with external beam or brachytherapy with or without adjuvant androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 5
 46. Tuma NJ, Izawa JI, Chin JL. Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer. *J Urol*. 2005 Feb; 173(2):373-9.
 47. Review Shipley WU, Desilvio M, Pilepich MV, Roach M 3rd, Wolkov HB, Sause WT, Rubin P, Lawton CA. Early initiation of salvage hormone therapy influences survival in patients who failed initial radiation for locally advanced prostate cancer: A secondary analysis of RTOG protocol 86-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1162-7.