

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CON BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA COMO MONOTERAPIA RESULTADOS PRELIMINARES

PERFECTO ABREU, ANDRÉS VERA, NELSON URDANETA, DORIS BARBOZA, MARÍA VILLEGAS

UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE DEL INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA

RESUMEN

OBJETIVO: La braquiterapia de próstata ha tomado en los últimos años un papel fundamental y de primera línea en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata con enfermedad confinada. En el presente reporte queremos mostrar la experiencia y resultado preliminar de la braquiterapia de alta tasa como mono-terapia en el tratamiento de cáncer de próstata de bajo riesgo, en pacientes tratados en la Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Médico la Floresta. **MÉTODO:** Un total de 58 pacientes han sido tratados desde septiembre de 2008, todos los casos con enfermedad localizada a la próstata, con valores de PSA alrededor de 10 ng, Gleason 7 o menor. Volumen prostático menor de 50 cm³, IPSS score menor de 15. **RESULTADOS:** La sobrevida global a los 3 años es del 100 %, con sobrevida libre de recurrencia bioquímica de 98,28 %. La principal complicación aguda fue la disuria 19 %. No hubo ningún caso de retención urinaria. Como complicación crónica lo más frecuentemente reportada fue la oligospermia 9 %. **CONCLUSIONES:** Aún es temprano para presentar conclusiones finales respecto a nuestra experiencia con braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en el tratamiento de cáncer de próstata de bajo riesgo. Sin embargo, el análisis preliminar predice un magnífico resultado del procedimiento, con un excelente control local, bioquímico, mínimas complicaciones y excelente tolerancia, similar a resultados de literatura internacional.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, próstata, braquiterapia, monoterapia, alta tasa, complicaciones.

SUMMARY

OBJECTIVE: The brachytherapy for prostate cancer has taken in the last years a critical role and front line in the treatment of patients with prostate cancer diagnoses with disease confined. In this report we want to show the experience and preliminary result of the high dose rate as mono-therapy in the prostate cancer treatment of low risk in the patients treated with the Unit of Radiation Oncology GURVE Medical Institute la Floresta. **METHOD:** A total of 58 patients have been treated since September 2008, all the cases with localized disease in the prostate cancer and values of prostatic antigen around 10 ng, Gleason 7 or less. The prostatic volume calculated with value less than 50 cm³, Ipss less than 15. **RESULTS:** The global survival rate at 3 years is 100 %, with free survival rate of biochemical recurrence of 98.28 %. The main complicated acute was dysuria 19 %. There was no case of urinary retention. As chronic complicated the most frequently reported was the oligospermia in 9 %. **CONCLUSIONS:** It is still early to provide final conclusions of our experience with brachytherapy high-dose rate as monotherapy for the treatment of prostate cancer patients with a low risk. However the preliminary analysis predicts a magnificent outcome of the proceedings with an excellent control local, bothersome biochemist, introauction complications and excellent tolerance, similar to results of international literature.

KEY WORDS: Cancer, prostate, brachytherapy, monotherapy, high rate, complications

Recibido: 09/10/2012 Revisado: 14/10/2012
Aceptado para publicación: 22/01/2013

Correspondencia: Dr. Perfecto Abreu. Av. Principal con calle Santa Ana. Instituto Médico La Floresta, Caracas.
Tel: +58212-2846346. E-mail: pabreu@radioterapia.com.ve.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata representa un verdadero problema de salud pública en EE.UU. En la actualidad, es el tumor maligno más frecuente en los hombres y constituye la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo masculino. En 1996, se reportaron más de 41 000 muertes por cáncer de próstata en EE.UU. (1). El cáncer de próstata es raro antes de la edad de 40 años, pero en estudios de autopsia se ha encontrado un aumento de la tasa de cáncer de próstata latente de aproximadamente 10 % a los 50 años y 80 % a los 80 años (2). La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico inicial es alrededor de 60 años en las series quirúrgicas y de 66 a 70 años en los estudios que han utilizado tratamiento radiante (3). La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata precoz son asintomáticos, el mejor programa de despistaje para la detección precoz incluye el examen rectal en conjunto con el antígeno prostático específico (APE). Una minoría de pacientes se presenta con enfermedad localmente avanzada o metastásica, pudiendo presentar obstrucción del tracto urinario bajo, dolor lumbar, dolores óseos o hipercalcemia.

La braquiterapia puede ser empleada como modalidad única (monoterapia) o asociada a la radioterapia externa (RTE) para el tratamiento de cáncer de próstata, esta modalidad de tratamiento radiante inicialmente fue realizada con implantes permanentes, a partir de la década de los 90 se empezó a emplear el método de braquiterapia de alta tasa de dosis o HDR. Los implantes pueden ser temporales (alta tasa de dosis) o permanentes (baja tasa de dosis) (4,5).

La braquiterapia de alta tasa de dosis es un tipo de radiación en la cual la fuente y el material radioactivo emiten una alta cantidad de radiación por unidad de tiempo. Según el ICRU, la actividad debe ser mayor de 12 Gy por hora. En nuestro caso utilizamos una pequeña

fente de iridio192 que tiene una longitud de aproximadamente 5 mm (5).

Existen muchas controversias en el manejo del cáncer de próstata con enfermedad confinada a la glándula. Se menciona la cirugía, RTE, hormonoterapia, braquiterapia e incluso la observación (6).

En relación con la braquiterapia, puede usarse como tratamiento único (monoterapia) en pacientes de bajo riesgo o como complemento a la RTE en pacientes de riesgo intermedio-alto y riesgo alto. La tecnología novedosa que permite planificar tratamientos tridimensionales, basado en imágenes ecográficas y con mínima morbilidad ha promovido aun más el método (7).

MÉTODO

En nuestra institución se trató el primer caso de carcinoma de cuello uterino, con tratamiento de radioterapia radical que incluye la braquiterapia de alta tasa de dosis por primera vez el 17/03/2000, desde entonces, esta modalidad de tratamiento sustituyó a la braquiterapia de baja tasa de dosis en nuestro centro. En general, desde el inicio de la braquiterapia de alta tasa de dosis hasta la fecha se han tratado más de 800 pacientes, alrededor de 3 000 procedimientos realizados en este intervalo en general con unos excelentes resultados.

La braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en el tratamiento del carcinoma de próstata lo implementamos como modalidad a partir del 01/09/2008. Desde entonces y hasta la fecha se han tratado un total de 58 pacientes.

SELECCIÓN DE PACIENTES

La Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS) recomienda el uso de braquiterapia como monoterapia en pacientes con estadios clínicos T1-T2a, con un Gleason igual o menor a 6 y un APE igual o menor a 10 ng/mL (8). Nosotros hemos seguido esta recomendación. A todos

los pacientes se realizó estudios de extensión completos que incluyen, tomografía de abdomen y pelvis, Rx de tórax, gammagrama óseo y en caso de duda se complementó con RMN de columna. El examen clínico tanto del urólogo como del radioterapeuta oncólogo evalúa la categoría T, en casi todos los casos se confirmó el valor de APE en otro laboratorio y en cuanto a la determinación del Gleason, este es el criterio más difícil de establecer. Se estipuló que todas las muestras fueran revisadas por un patólogo experto. En muchas ocasiones encontramos que al ser revisado el material el resultado descalificó al paciente para ser sometido a este procedimiento.

Recientemente se ha decidido aceptar también a ser manejado con esta técnica de tratamiento aquellos pacientes que son calificados como de riesgo intermedio bajo, que esencialmente se refiere a los que tienen un reporte de Gleason VII, pero este Gleason VII, debe ser la sumatoria de III + IV, aquellos pacientes con un Gleason igualmente VII, pero no III + IV, no serían apropiados para este tratamiento.

Adicionalmente, se determinó el volumen de la glándula por ultrasonido, no debiendo ser este mayor de 55 cm³. Al momento de realizar el ultrasonido debe evaluarse el ángulo del pubis, porque en casos de ser muy agudo o cerrado y en especial si se trata de una próstata grande podría limitar la colocación de agujas en la parte más externa de la glándula, lo cual constituiría un procedimiento no adecuado. En 1 paciente se usó hormonoterapia 2 meses previo al procedimiento con la finalidad de disminuir el volumen el cual bajó de 67 cm³ a 35 cm³. En casi todos los pacientes usamos el IPSS score con la finalidad de evaluar lo más objetivamente posible los síntomas urinarios obstructivos, no debiendo ser este mayor de 15. La importancia de este score está relacionada con la aparición de retención urinaria aguda en el posoperatorio. Mayor IPSS mayor riesgo.

El antecedente de resección transuretral

(RTU) previa por hiperplasia, no fue una contraindicación para realizar el procedimiento, sin embargo, se evaluó ecográficamente la magnitud de la resección. La obesidad que en muchos casos, puede ser una contraindicación para cirugía e incluso para RTE tampoco fue limitante para el procedimiento. La edad tampoco fue limitante sin embargo, se debe considerar que el paciente debe tener una expectativa de vida mayor a 5 años.

TÉCNICA DE BRAQUITERAPIA

La colocación de las agujas requiere de anestesia peridural más sedación. Se hace una evaluación por el médico anesthesiólogo del equipo el día previo al procedimiento con la finalidad de realizar la encuesta pre-anestésica, revisar exámenes, antecedentes, evaluación cardiovascular, etc. Pero especial tranquilizar al paciente al conocer a su anesthesiólogo previamente.

Preparación del colon con laxante se realiza 18 h previos al procedimiento, antibiótico intramuscular 12 h antes y dieta baja en residuos.

Posición de litotomía es requerida, con máxima elevación para exponer la glándula por detrás de las ramas isquiopúbicas. Colocación de sonda vesical. Asepsia y antisepsia con uso de campos estériles. Visualización ecográfica de la próstata por vía transrectal con transductor adosado a *steper* y fijación de plantilla guía a la piel del paciente.

Se realiza una primera adquisición de imágenes sin agujas para posteriormente evaluar y comparar volumen con las imágenes con agujas. La inserción de agujas se hace por vía transperineal orientadas por una grátula de coordenadas en pantalla que es similar a la plantilla guía física. La inserción de cada aguja debe superar como mínimo por 3 mm el límite superior o base prostática. La visualización ecográfica nos permite saber con toda precisión donde debemos colocar las agujas y la profundidad hasta la cual deben llegar las

mismas, de manera tal, que con esta visión directa, no existe riesgo de lesionar algún órgano en especial la vejiga y el recto. El número de agujas está en relación con el tamaño y disposición del órgano. Una vez finalizada la inserción, se realiza una nueva adquisición de imágenes que son importadas desde el sistema de planificación VITESSE, en la misma área quirúrgica. En este momento delineamos las imágenes de la próstata con la posterior reconstrucción 3D e igualmente se identifican cada una de las agujas en conjunto con el grupo de físicos médicos sin los cuales sería imposible realizar este procedimiento.

A continuación, las imágenes se exportaron las imágenes al sistema Brachy-Vision® donde se completa la planificación de la terapia. Se localiza y delinea la uretra, el recto y la vejiga. Se define un PTV (*portal tumor volume*) que incluye toda la glándula prostática + 3mm de margen. A nivel del recto y vejiga fue de 0. El fraccionamiento empleado es de 950 cGy. Utilizando la técnica de planificación inversa se establece que el 90 % de la próstata debe recibir como mínimo 9 Gy y el 33 % 14,3 Gy. A nivel del CTV (*clinical tumor volume*), el 85 % del mismo debe recibir 8,1 Gy y el 33 % 14,3 Gy. Uretra, el 0 % debe recibir máximo 14,3 Gy y recto 1 cm³ máximo el 75 % de la dosis. Una vez aprobado por el médico y por el físico el plan de tratamiento, se procede a la ejecución del mismo.

Se conectan cada una de las agujas a la fuente de radiación y se autoriza el tratamiento. La duración aproximada es de 15 a 20 min según la actividad de la fuente. Se repite el procedimiento luego de un mínimo de 6 h del primero y previa revisión ecográfica de la posición de las agujas. En caso de ser necesario, en el segundo tratamiento se hace una re- planificación del tratamiento con el nuevo volumen porque puede haber variaciones por edema inducido por la colocación de las agujas. Se repiten los mismos pasos previos y una vez aprobado se ejecuta el segundo tratamiento. El paciente pernocta una noche en nuestro servicio, durante esta noche, se

mantiene con una bomba de infusión peridural, de manera tal que el paciente no tiene ningún tipo de dolor. Aproximadamente 31 a 32 h de haber iniciado la braquiterapia se administra la última sesión de tratamiento y se retiran en bloque todas las agujas y la sonda vesical. Se mantiene presión sostenida por 5 min a nivel del periné. Se retira catéter peridural y después de deambular y orinar espontáneamente el paciente egresa con antibióticos por 10 días.

LA POBLACIÓN

Un total de 58 pacientes fueron tratados con esta técnica, el promedio de edad fue de 66,7 años con un rango de edad de 54 a 83 años, el promedio de APE fue de 6,9 ng/mL con un rango de 2,5 a 16 ng/mL. En relación con la anatomía patológica encontramos que el Gleason originalmente reportado al momento de la evaluación fue de 6 o menos en el 64 % de los pacientes con un 36 % de Gleason 7 (3+4) después de la revisión del material que se realizó en 54 % (31) de la muestra encontramos concordancia en 48 % y el 52 % restante el Gleason fue reportado mayor. La distribución TNM se muestra en el Cuadro 1.

El volumen promedio de la glándula fue de 32 cm³, con un mínimo de 15 y un máximo de 53 cm³. El IPSS score en promedio fue de 7. En promedio se usaron 15 agujas por procedimiento, con un mínimo de 11 y un máximo de 19. Hormonoterapia, no fue indicada como parte de tratamiento, sin embargo, aproximadamente el 10 % de los pacientes ya la tenían indicada al momento de la evaluación.

RESULTADOS

Cuadro 1.

	TNM	
T1A	T1C	T2A
3 %	76 %	21 %

Seguimiento promedio fue de 13,9 meses. Complicaciones agudas, ningún caso de retención urinaria. Disuria fue el síntoma más frecuentemente reportado en el 19 % de los casos, polaquiuria en 7 %, tenesmo rectal y vesical en 3 % respectivamente. Hematospermia, hipoestesia en glande y hemorroides fueron reportadas en 1 %.

Complicaciones tardías, hasta la fecha con apenas 14 meses de seguimiento medio se han reportado oligospermia es el síntoma más frecuentemente observado en el 9 %, estenosis ureteral se ha reportado en 3 pacientes, pero aun no han requerido dilatación. Disfunción eréctil ha sido reportada en 3 % (2 pacientes) pero se encontró que ambos presentan cifras de testosterona en rango de castración. Ambos recibieron hormonoterapia.

La sobrevida global es del 100 %, con sobrevida libre de recaída bioquímica de 98,28 % (1 paciente) este caso se encuentra completamente asintomático, tiene 3 años de tratado, ha venido en ascenso de APE desde marzo de 2011, cuatro elevaciones sucesivas, la última de ella con un valor de 6,47. Tacto normal, estudios de extensión negativos. Biopsia prostática negativa. Continúa en observación.

DISCUSIÓN

Datos actuales han establecido que la braquiterapia de alta tasa de dosis es un método efectivo para el tratamiento de cáncer de próstata con enfermedad localizada.

Existen ventajas de este método que lo destacan al compararlo con las otras técnicas descritas para el tratamiento de la enfermedad localizada ⁽⁹⁾.

1. Tratamiento ambulatorio.
2. Evita riesgos de anestesia general.
3. Colocación de agujas bajo ecografía.
4. Dosis optimizadas mediante planificación

inversa (braquiterapia de intensidad modulada de dosis).

5. Elimina del riesgo de exposición a radiación para el personal médico y paramédico que labora en la unidad de braquiterapia.

Este método supera otras modalidades de tratamiento radiante como la RTE y la braquiterapia de baja tasa de dosis. En relación con la primera, se logra administrar una dosis mayor a nivel del tumor logrando una caída muy rápida en el gradiente de dosis y minimizando la dosis a órganos críticos como la vejiga y recto. El tiempo es mucho menor, aproximadamente 2 meses vs. 36 h. Adicionalmente el volumen a tratar se encuentra fijo a las agujas durante el tratamiento y no existe el movimiento interfracción. Como desventaja podría señalarse ser mínimamente invasivo.

En relación con la braquiterapia de baja tasa de dosis, son procedimientos que guardan alguna similitud, pero con ventajas favorables a la alta tasa. No se requiere importar material radiactivo para cada paciente, lo cual muchas veces retarda el procedimiento y conlleva al uso de hormonoterapia no requerida. No queda material radiactivo en el paciente. La planificación es más óptima, y no depende de la colocación de las semillas. La curva de aprendizaje es más rápida. Como desventaja, existe mayor experiencia con baja tasa ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Más de 3 años han transcurrido de iniciado el procedimiento, aunque es muy temprano para sacar conclusiones, la experiencia preliminar nos ha demostrado que clínicamente, los pacientes han tenido una excelente evolución, con muy poca morbilidad asociada. La evolución del APE ha mostrado valores en franco descenso, no hemos tenido ninguna reactivación ni local ni a distancia, ninguna complicación tardía severa. Consideramos que hasta ahora los resultados son excelentes.

Pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo pueden ser tratados de manera satisfactoria y segura con braquiterapia de alta tasa de

dosis como monoterapia, con resultados de supervivencia global, supervivencia libre de

recada bioquímica y complicaciones similares a las reportadas en la literatura internacional⁽¹⁰⁻¹²⁾.

REFERENCIAS

1. Keeley FX, Gomella LG. Epidemiology of prostate cancer. En: Ernstoff MS, Heaney JA, Peschel RE, editores. *Prostate Cancer*. Cambridge, Massachusetts and Oxford, England: Blackwell Science; 1998.p.1.
2. Bostwick DG. Pathology of prostate cancer. En: Ernstoff MS, Heaney JA, Peschel RE, editores. *Urologic Cancer*. Cambridge, Massachusetts and Oxford, England: Blackwell Science; 1997.p.15.
3. Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(1):129-136.
4. Middleton RG, Thomson IM, Austenfield MS, Cooner WH, Correa RS, Gibbons RP, et al. Prostate cancer clinical guide-lines: Panel summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol*. 1995;154:2144-2148.
5. ICRU Report 58. Dose and volume specification for reporting interstitial brachytherapy, International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU, Bethesda, Maryland, EE.UU; 1997.
6. Vicini FA, Hoorwitz EM, Gonzalez J, Martinez AA. Treatment options for localized prostate cancer based on pretreatment serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1997;158(2):319-325.
7. Nag S. Brachytherapy for prostate cancer: Summary of American Brachytherapy Society recommendations. *Semin Urol Oncol*. 2000;18(2):133-136.
8. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):20-32.
9. Mate TP, Gottesman, JE, Hatton J, Gribble M, Van Hollebeke L. High dose rate afterloading 192-iridium prostate brachytherapy: Feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:525-533.
10. Purdy JA, Michalski JM. Does the evidence support the enthusiasm over 3D conformal Radiation therapy and dose escalation in the treatment of prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:817-870.
11. Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS, Gonzalez JA, Wallace M, Gustafson GS, et al. Interim report of image-guided conformal high-dose rate brachytherapy for patients with unfavorable prostate cancer: The William Beaumont Phase II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(2):343-352.
12. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: A feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(1):61-69.