



BRAQUITERAPIA PROSTATICA TRANSPERINEAL BAJO CONTROL ECOGRAFICO TRANSRECTAL CON SEMILLAS DE IODO 125 EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER LOCALIZADO DE PROSTATA**TRANSPERINEAL ULTRASOUND-GUIDED I125 PROSTATIC BRACHYTHERAPY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER**

Artículo original

Original article

Dres. Borghi, M. O.*; Montes de Oca, L. E.; Becher, E. F.; Dosoretz, B.; Ing. Arbiser, S.

RESUMEN: *Comunicamos nuestra experiencia preliminar y describimos la técnica quirúrgica de la braquiterapia prostática transperineal ecodirigida utilizando semillas de I125 para el tratamiento del cáncer de próstata localizado. Veinticuatro pacientes fueron tratados con esta técnica con un seguimiento mínimo de 6 meses (6-25). La tolerancia fue excelente, el PSA bajó a niveles de normalidad en el 91,6% y por debajo de 1 ng/ml en el 40,9%. Dos pacientes presentaron metástasis al año del implante. Nuestra experiencia preliminar a corto plazo nos estimula a seguir a estos pacientes para establecer el rol de esta técnica en el tratamiento del carcinoma de próstata localizado.*

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 63, N° 4, Pág. 134, 1998)

Palabras clave: Cáncer de próstata; Braquiterapia; I125.

SUMMARY: *We report our preliminary experience and describe the technique of transperineal ultrasound-guided I125 brachytherapy for the treatment of localized prostatic carcinoma. We treated 24 patients with a minimum follow-up of 6 months (6 to 25). Tolerability was excellent, the PSA reduced to normal values in 91.6% of the patients and below 1 ng/ml in 40.9%. Two patients developed bone metastases after a year from the procedure. This short term preliminary experience encourages us to a close follow-up this patients to assess the role of this treatment modality for the management of localized prostate carcinoma.*

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 63, N° 4, Pág. 134, 1998)

Key words: Prostate cancer; Brachytherapy; I125.

INTRODUCCION

El tratamiento del cáncer localizado de próstata continúa siendo una controversia a pesar de los avances en

el conocimiento de la biología de estos tumores. Además, existen grandes divergencias en el momento de la selección de los pacientes para los diferentes tratamientos existentes.

La utilización de implantes radiactivos en el tratamiento del cáncer localizado de próstata fue comunicado por primera vez en 1917 por *Barringer* utilizando como fuente radiante agujas de radium⁽¹⁾. De ahí en más el interés por la braquiterapia ha variado en el tiempo dependiendo de las tecnologías aplicadas y de las dife-

* Centro de Diagnóstico Urológico y Vid Centro Médico
Buenos Aires, Argentina

rentes modalidades en el tratamiento del cáncer prostático. Los informes de *Whitmore* en los años 70⁽²⁾ con la técnica retropúbica utilizando semillas de I125 abrieron la puerta de la braquiterapia prostática.

El primero en emplear la ecografía transrectal como método para planificar y verificar el implante dentro de la próstata fue *Holm* en 1983⁽³⁾. La posibilidad de planificar el implante previamente, de poder monitorear la colocación de las semillas y la factibilidad de poder realizar el procedimiento en forma ambulatoria, han sido las ventajas más salientes en la elección del método de implante guiado por ecografía transrectal sobre el tradicional implante por vía retropúbica. Este método permite la aplicación de más de 160 Gy en la periferia prostática con semillas de I125, con una radiación prácticamente nula sobre los órganos adyacentes a la próstata. La utilización de la ecografía transrectal ha sido utilizada y refinada en su técnica por *Blasko* en el *North-West Tumor Institute*⁽⁴⁾ y por *Grado y Larson* en la *Mayo Clinic*, quienes le agregaron la fluoroscopia⁽⁵⁾. El empleo del antígeno prostático específico (PSA) en el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata ha permitido un control más estricto y la posibilidad de descubrir tempranamente la presencia de una recidiva luego del tratamiento. El propósito de este informe es describir la técnica del implante de semillas de I125 bajo control ecográfico transrectal y fluoroscópico, evaluando la seguridad del método y los resultados iniciales, basados en los cambios del PSA, el tacto rectal y el postprocesamiento de la tomografía postimplante.

MATERIAL Y METODOS

Desde abril de 1996 a noviembre de 1997, 24 pacientes con carcinoma de próstata estadios T1c (5), T2a (7), T2b (6) y T3a (6) fueron sometidos a implantes de semillas de I125 transperineales bajo control ecográfico transrectal y fluoroscópico. El rango de edad de los pacientes fue 57 a 78 con un promedio de 69 años. El rango de PSA fue de 5,4 a 150 ng/ml con una mediana de 15,1 ng/ml. La anatomía patológica demostró la presencia de adenocarcinoma bien diferenciado (*Gleason* 2 a 4) en 4 pacientes y moderadamente diferenciado (*Gleason* "score" 5 a 6) en 14. Seis pacientes presentaron un "score" de 7. Todos los pacientes presentaban centellograma óseo corporal total normal antes del procedimiento. La estadificación ganglionar y la biopsia de las vesículas seminales no se realizaron rutinariamente. A tres pacientes con PSA mayor de 30 ng/ml se les efectuó linfadenectomía previa al implante que resultó negativa. Con la finalidad de realizar la planificación del implante se efectuó días previos al procedimiento una ecografía transrectal con la misma metodología a utilizar durante el futuro implante, obteniendo cortes axiales de la próstata cada 5 mm desde la base al pico prostático. Se contornea la periferia de la próstata en cada imagen y se determina el volumen con la sumación de todas las áreas realizando

la planificación de las isodosis a aplicar bajo un sistema computarizado diseñado *ad hoc*. De esta manera se puede precisar la cantidad de semillas y su posición en los diferentes planos de la próstata.

Técnica quirúrgica

Bajo anestesia general o peridural se coloca el paciente en posición de litomía. Se coloca un catéter *Foley* intravesical y se instilan 200 cc de solución fisiológica con sustancia de contraste para facilitar el control fluoroscópico. Se fija una grilla con múltiples perforaciones marcadas alfanuméricamente coherentes con la grilla electrónica del ecógrafo inmediatamente por detrás del periné para la exacta colocación de las agujas. Esta grilla queda fijada al transductor de ultrasonido transrectal que se encuentra fijo a un "stepper" diseñado específicamente para cada transductor que permite el desplazamiento del mismo en forma longitudinal en intervalos de 5 mm. Luego de establecido el plano correcto reproduciendo el obtenido durante la medición previa, se colocan dos agujas estabilizadoras para fijar la próstata durante el implante. Se introducen las agujas en la próstata de acuerdo con la planificación bajo control ecográfico transrectal y fluoroscópico, comenzando con las filas anteriores. La profundidad de la aguja se determina bajo visualización directa a través de la imagen ecográfica visualizándose un destello hiperecogénico en las coordenadas establecidas. Se confirma también la ubicación de las agujas, especialmente en su relación con la base prostática mediante la fluoroscopia. Las semillas de I125 se colocan a través de las agujas con un aplicador de *Mick*. Finalizado el procedimiento se realiza una uretrofibroscopia para descartar migración de semillas a la vejiga.

Los pacientes son dados de alta a la recuperación anestésica o a la mañana siguiente, con sonda vesical por 48 horas.

Se realiza una tomografía con contraste EV, generalmente a la semana del procedimiento, realizando cortes cada 5 mm desde la base prostática hasta el pico para evaluar al postprocesar y digitalizar las imágenes, la distribución de las semillas y efectuar la dosimetría final del implante.

RESULTADOS

El seguimiento de los pacientes oscila entre los 6 y los 25 meses, con una media de 10,9 meses. De los 24 pacientes, 22 (91,6%) han disminuido su PSA dentro del rango de la normalidad y 9 (40,9%) lo han reducido por debajo de 1,0 ng/ml. En 2 pacientes se demostró una elevación del PSA luego de 1 año de tratamiento que coincidió con metástasis generalizada y fallecimiento de un paciente y centellograma positivo asintomático en el otro. El tacto rectal se modificó en todos los casos donde el tumor era palpable.

El promedio de internación fue de 1 día y 6 pacientes fueron tratados en forma ambulatoria. El tiempo promedio de sonda vesical fue de 2 días. Un paciente requirió la recolocación de la sonda vesical por otras 48 horas. La mayoría de los pacientes refirió disuria y frecuencia que se resolvió dentro de la semana con alfabloqueantes. Un paciente presentó uretrorragia leve al mes del procedimiento que cedió espontáneamente. Un solo paciente manifestó urgencia miccional marcada que requirió mantenimiento con anticolinérgicos. No existió ninguna complicación severa y la mayoría de los pacientes se reintegró a su actividad laboral a la semana del procedimiento. En ningún caso se modificó la actividad sexual previa al procedimiento. Ningún paciente presentó incontinencia urinaria.

DISCUSION

Existe una gran controversia en cuanto al tratamiento adecuado del carcinoma de próstata localizado. Si bien los efectos adversos y las complicaciones de la braquiterapia prostática son mucho menores que los de la prostatectomía radical, no puede demostrarse hasta el momento que los resultados del implante de semillas de I125 sean comparables, ya que no existe el seguimiento a largo plazo de rigor que esta patología requiere. Incluso con largo seguimiento es probable que no se pueda obtener una conclusión valedera por los diferentes criterios de inclusión adoptados por las distintas instituciones, por lo que se requiere un estudio prospectivo randomizado para poder determinar cuál es el tratamiento recomendado para un paciente en particular.

Existen estudios donde los resultados basados en las determinaciones de PSA a tres años son similares a los de la prostatectomía radical. *Blasko* refiere una falla bioquímica en el 7% de los casos con 5 años de seguimiento⁽⁶⁾. Estos datos son alentadores, ya que la recurrencia bioquímica postprostatectomía radical en estadios T1 y T2 varía de 15 a 33% a los 3 años⁽⁷⁾. No existen datos comparativos entre braquiterapia y radioterapia externa. El implante por vía retropúbica ha sido utilizado desde hace varios años, especialmente en el período 1960 a 1980, donde varios centros adquirieron gran experiencia en esta metodología. *Scardino* demostró una aceptable sobrevida a 15 años en tumores de bajo volumen y ganglios negativos utilizando semillas de oro radiactivo⁽⁸⁾. El informe más extenso de implante de semillas de I125 en forma retropúbica fue liderado por *Whitmore* en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*⁽²⁾. En nuestro medio, *Scorticari* y *colaboradores* informaron un control local de la enfermedad en 37 de 40 pacientes seguidos en un promedio de 36 meses combinando braquiterapia con radioterapia externa⁽⁹⁾.

Luego de evaluar los resultados a largo plazo, *Zelevsky* y *Whitmore* concluyen que el implante por vía suprapúbica no es una buena alternativa, ya que la inci-

dencia de falla local fue muy alta en su extensa serie, considerando que la distribución del isótopo dentro de la próstata es subóptima⁽¹⁰⁾ por la falta de un monitoreo preciso del implante. *Schellhammer* informó una falla bioquímica elevada utilizando la técnica retropúbica que llegó al 35% a los 5 años en tumores bien diferenciados⁽¹¹⁾. Probablemente los resultados adversos de este informe se deban a que existía un importante número de estadios T3. Estas experiencias abren una nueva dirección en el tratamiento con las técnicas de implante bajo control ecográfico. Indudablemente, el éxito de esta terapéutica requiere una correcta selección de pacientes, ya que aquellos con importante invasión extracapsular no son buenos candidatos para esta práctica. El seguimiento de nuestros casos es muy corto, por lo que no puede obtenerse una conclusión valedera. Puede demostrarse que el procedimiento es efectivo, ya que la mayoría de los pacientes normalizaron su PSA en el primer control a los 3 meses independientemente de los valores iniciales. Existe un paciente con valor inicial de 100 ng/ml con tumor no palpable, cuyo PSA a los 18 meses de seguimiento es de 1,4 ng/ml con tacto rectal absolutamente normal sin tratamiento hormonal. En un caso se realizó el implante en un paciente de 54 años con un PSA de 150 ng/ml con centellograma óseo y tomografía computada normal, portador de una obesidad mórbida, con el fin de proveer control local de la enfermedad.

Los efectos adversos son leves, especialmente disuria y frecuencia miccional y no se registró ninguna complicación mayor. El procedimiento puede realizarse en forma ambulatoria, como ha sido la tendencia en nuestros últimos casos. La recuperación del paciente es rápida y se reintegra a sus tareas laborales a corto plazo. En el grupo de pacientes potentes o con disfunción eréctil leve no existieron diferencias apreciables luego del procedimiento. Ningún paciente presentó incontinencia urinaria.

De acuerdo con nuestro informe podemos afirmar que es un procedimiento de bajos efectos adversos y complicaciones, pasible de ser realizado en forma ambulatoria, con una recuperación rápida del paciente. Los estudios tomográficos revelan una buena distribución de las semillas en forma homogénea con la presente técnica. El control con tacto rectal y PSA demuestra una buena efectividad inicial. Estos datos estimulan el seguimiento de estos pacientes para poder evaluar los resultados a largo plazo con el fin de obtener conclusiones valederas y poder comparar con las otras alternativas terapéuticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Barringer, B. S.: Radium in the treatment of carcinoma of the bladder and prostate. *JAMA*, 68: 1227, 1917.
2. Whitmore, W. F. Jr.; Hilaris, B. y Grabstald, H.: Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *J. Urol.*, 108: 918-922, 1972.

3. Holm, H. H.; Juul, N.; Pedersen, J. F.; Hansen, H. y Srajer, I.: Transperineal 125-iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J. Urol.*, 130: 283, 1983.
4. Blasko, J. C.; Grimm, P. D. y Ragde, H.: Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Sem. Rad. Oncol.*, 3: 240, 1993.
5. Grado, G. L.; Larson, T. R. y Collins, J. M.: Fluoroscopic and ultrasound guided prostate implant: Technique and experience at Mayo Clinic Scottsdale (abstract). Presentado en el 18th Annual Meeting of the American Brachytherapy Society, 1995, p 10.
6. Blasko, J. D.; Kent, W.; Grimm, P. D. y Radge, H.: Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125 iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 154: 1096, 1995.
7. Wallner, K.; Roy, J.; Zelefsky, M.; Fuks, Z. y Harrison, L.: Short term freedom from disease progression after I 125 prostate implantation. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 30: 405, 1994.
8. Carlton, C. E. Jr. y Scardino, P. T.: Long term results after combined radioactive gold seed implantation and external beam radiotherapy for localized prostatic cancer. En: Karr, J. P. (ed.): *A Multidisciplinary Analysis of Controversies in the Management of Prostate Cancer*. New York, Plenum Press, 1988; 109-121.
9. Scorticati, C. H.; Latour, R.; Bellora, O. y col.: Braquiterapia en el adenocarcinoma de próstata. *Rev. Arg. de Urol.*, 58 (3): 97-109, 1993.
10. Zelefsky, M. J. y Whitmore, J. R.: Long term results of retropubic permanent 125 iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. *J. Urol.*, 158: 23, 1997.
11. Schellhammer, P. F.; el-Mahdi, A. M.; Wright, G. L.; Kolm, P. y Ragle, P.: Prostate-specific antigen to determine progression-free survival after radiation therapy for localized carcinoma of prostate. *Urology*, 42: 13, 1993.

COMENTARIO EDITORIAL

En primer término deseo agradecer a la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Urología el haberme designado comentarista de esta presentación. Considero que dicha elección ha recaído sobre mí debido a la experiencia adquirida con nuestro grupo de trabajo durante los últimos 14 años en distintas técnicas utilizadas para realizar braquiterapia en cáncer de próstata.

Es por ello que, más que hacer un comentario, deseo humildemente enriquecer el conocimiento con el aporte de algunos datos que surgen de la experiencia personal.

Comenzamos realizando braquiterapia a cielo abierto, utilizando múltiples agujas que se colocaban sobre la próstata guiadas por tacto rectal. Se eyectaban las semillas radiactivas utilizando un propulsor de *Mick*. Durante este acto quirúrgico se realizaba la linfadenectomía ilio-obturatriz.

Tiempo después comenzamos a utilizar la ecografía transrectal. Realizábamos el estudio previo y sobre la

base de los diámetros, el volumen y la forma de la próstata, se planificaba la cantidad y ubicación de las semillas a implantar. Esta preplanificación se hacía con un *software*, utilizando un sistema de coordenadas adosado al transductor rectal del ecógrafo. Nunca utilizamos la fluoroscopia como elemento complementario.

Cuando iniciamos esta práctica no contábamos con los equipos adecuados (transductores bidimensionales y dinámicos), con lo cual la preplanificación era correcta en los planos frontales, pero fallaba en profundidad. Esto hacía que la ubicación de las semillas en el diámetro anteroposterior se diagramaba en el momento del implante y bajo visión ecográfica directa, convirtiéndose en un procedimiento casi artesanal.

Por esta razón desde hace aproximadamente 4 años utilizamos la tomografía axial computada en lugar de la ecografía. Es cierto que dicho estudio no permite distinguir la zona intraprostática de localización neoplásica, pero en estos procedimientos el implante radiactivo se realiza en forma homogénea sobre toda la glándula. Los límites y el volumen prostático se visualizan con óptima definición, y esto facilita la preplanificación. Debemos reconocer que la tomografía axial computada no es un estudio dinámico, por lo cual luego de colocar una línea de agujas se debe verificar su posición, según la imagen obtenida, y esto hace que se transforme en un procedimiento tedioso.

Otro elemento a tener en cuenta es el *Mick*. Este es un disparador que eyecta una semilla cada 1 cm. En la actualidad también se utilizan agujas cargadas con semillas radiactivas separadas por otras inertes y que de acuerdo con la preplanificación tienen adjudicada una ubicación en la grilla del *Template*, o sea, a cada una le corresponde un lugar preciso en la grilla alfanumérica, con lo cual se conseguiría una distribución más homogénea del material radiactivo.

La selección del paciente debe ser la adecuada para que el procedimiento sea exitoso. Por ello incorporamos sólo a enfermos con un *Gleason* no mayor de 7 y cuyo PSA no supere los 30 mg/ml.

En los últimos tiempos adoptamos la postura de tratar a todos los pacientes, previo al implante de semillas, con bloqueo hormonal, para favorecer la apoptosis celular. Creemos que en esta forma la progenie es menos activa y los resultados a largo plazo son mejores.

La dosimetría realizada posteriormente al implante es de suma importancia, dado que en algunas ocasiones puede ser necesario agregar radioterapia externa.

Sólo me resta felicitar a los autores, quienes con su presentación demuestran la vigencia del método a través de los buenos resultados obtenidos en el corto plazo.

Dr. Leonardo Jorge Pasik
 Médico de Planta del
 Instituto de Oncología "Angel H. Roffo"
 Armenia 2374, (1425) Buenos Aires, Argentina
 Tel.: 832-6622. Fax: 833-2119