Experiencia con radioterapia externa y sobreimpresión con braquiterapia HDR y LDR en el tratamiento del cáncer de próstata

P. Fernández*, B. de Paula*, A. Ayala*, A. Guisasola**, J.L. Mincholé**, I. Pericás***

Introducción

La braquiterapia como técnica de tratamiento en el cáncer de próstata localizado ha recorrido un largo camino, desde que se comenzó a utilizar la vía transperineal con control ecográfico transrectal por Holm, en Dinamarca, en 1981. Actualmente está consolidada como técnica de elección al mismo nivel de la cirugía y la radioterapia externa conformada. Ello ha sido posible por la sucesiva aparición de largas series, con prolongados seguimientos, tanto de resultados como de toxicidad a corto y largo plazo.

Los resultados de estas largas series, sobre todo en EE.UU. (Seattle, M. Sinai²⁻⁷, Memorial, etc.), demuestran que en los cánceres de próstata localizados de pronóstico "favorable" los resultados a largo plazo son iguales o superiores a las de las series quirúrgicas y de radioterapia externa pero disminuyen notablemente los resultados cuando los cánceres son de pronóstico "intermedio" o "desfavorable", por lo que, en general, la braquiterapia, tanto con semillas de I125 o Pd103 como la HDR con Ir192, no se propone como tratamiento de elección cuando el cáncer de próstata presenta algún factor de pronóstico intermedio o desfavorable.

Los parámetros para clasificar los cánceres de próstata localizados como de bajo, intermedio o alto riesgo de recurrencia son tres, el TNM, el nivel de PSA y la puntuación de Gleason en la biopsia.

Adoptando el criterio de la NCCN, que es comúnmente aceptado, establecemos las categorías de riesgo de recurrencia en el cáncer de próstata localizado como:

- **Bajo riesgo:** T1 y T2a con puntuación de Gleason de 2 a 6 y PSA < 10 ng/ml.
- **Riesgo intermedio:** T2b y T2c o puntuación de Gleason 7 ó PSA entre 10 y 20 ng/ml.
- **Alto riesgo:** T3a o puntuación de Gleason entre 8 y 10 o PSA > 20 ng/ml.

Los buenos resultados a largo plazo, más de 10 años e incluso 15 (serie de Seattle), se refieren a los pacientes tratados con implantes permanentes de semillas como monoterapia, en los casos anteriormente definidos de bajo riesgo.

En los casos de riesgo intermedio y alto, las cifras son notablemente peores.

Otros trabajos confirman que el fallo local de un tratamiento de braquiterapia como monoterapia en un cáncer de próstata localizado con criterios de pronóstico intermedio, ocurre porque un implante como monoterapia no siempre es perfecto y en algunos casos no llega a cubrir las posibles penetraciones capsulares del tumor.

Potters⁸ compara en una serie la braquiterapia como monoterapia con la radioterapia externa más sobreimpresión con braquiterapia y observa que, si el D90 es correcto, los resultados son similares y, si el D90 es insuficiente, el resultado es mejor con radioterapia externa más braquiterapia.

Desde el punto de vista de la oncología radioterápica, nos planteamos el tratamiento de los cánceres de próstata localizados, de riesgo intermedio y alto que no consideramos como idóneos para el tratamiento de braquiterapia como monoterapia. En los de riesgo alto, nos inclinamos por la radioterapia externa conformada o IMRT, pero en los de riesgo intermedio surge la posibilidad de introducir la braquiterapia como sobreimpresión a un tratamiento previo de radioterapia externa a dosis y volumen limitados a la próstata y vesículas seminales con margen.

Los radioterapeutas conocemos que la radioterapia administrada a las dosis adecuadas consigue erradicar la mayoría de los tumores. Las limitaciones en cuanto a alcanzar las dosis adecuadas son los órganos y tejidos sanos vecinos con sus límites de tolerancia.

Consideramos también que dosis más elevadas administradas al tumor aumentan el control local y, asimismo, un mayor control local se debería traducir en una mayor supervivencia⁹⁻¹³.

En los tratamientos de radioterapia externa, conseguimos aumentar la dosis administrada a la próstata con la radioterapia externa conformada y, más recientemente, con la IMRT en sus diversas formas, llegamos a alcanzar dosis superiores a 80 Gy en el tumor, sin que la morbilidad en los órganos críticos (recto sobre todo) se dispare.

En los tratamientos de braquiterapia como monoterapia, el fallo local ocurre fundamentalmente porque la isodosis terapéutica en alguna zona no cubre la totalidad del tumor,

* Servicio de Oncología Radioterápica

** Servicio de Física Médica

*** Departamento de Investigación

Fig. 1.

bien por defecto del implante o porque el tumor ha sobrepasado la cápsula más lejos de lo que llega la dosis terapéutica. Dado que en los tumores de riesgo intermedio la posibilidad de que esto ocurra es mayor (Tablas de Partin)¹⁴, nos planteamos la posibilidad de combinar la radioterapia externa y la braquiterapia, mantener el alto nivel de dosis a nivel del tumor (próstata con su cápsula), extender el "margen terapéutico" efectivo a 1 cm. o más por fuera de la cápsula y, a su vez, mantener la baja irradiación de los órganos críticos, sobre todo el recto, aprovechando la técnica que ofrece la máxima posibilidad conformacional, que es la braquiterapia, tanto con semillas en implantes permanentes como con implantes temporales HDR con Ir192 (Fig. 1).

Hay series retrospectivas en la literatura¹⁵ que comparan diversos tratamientos en cáncer de próstata localizados de bajo, intermedio y alto riesgo, obteniéndose resultados similares para la cirugía, radioterapia externa a dosis mayores de 72 Gy, braquiterapia como monoterapia y braquiterapia como sobreimpresión, pero se observa que la mayor inclusión de casos (doble) con factores de riesgo intermedio y alto está en las series de radioterapia externa y en las de braquiterapia como sobreimpresión.

Después de estas consideraciones, pensamos que tratando los cánceres de próstata localizados con factores de riesgo intermedio con radioterapia externa más braquiterapia como sobreimpresión obtendríamos las siguientes ventajas:

- *Sobre la cirugía:* aumentar el margen de seguridad a nivel de la cápsula prostática.
- *Sobre la radioterapia externa a dosis convencional:* aumentar la dosis en el tumor.
- *Sobre la radioterapia externa conformacional a dosis >74 Gy o IMRT:* disminuir el volumen de irradiación y la dosis en órganos críticos.
- *Sobre la braquiterapia como monoterapia:* aumentar el margen de seguridad terapéutico.
- *La dosimetría del tratamiento:* es más segura que con cualquier técnica de radioterapia externa de escalada de dosis, ya que está menos influenciada por incertidumbres, sobre todo intra e interfacciones.

Material y métodos

El método de tratamiento del cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio con radioterapia externa más bra-

quiterapia con semillas de I125 como sobreimpresión, se inició en el Instituto Oncológico de Guipúzcoa en junio de 2001 y desde entonces hasta abril de 2004 (34 meses) han sido tratados consecutivamente 142 pacientes. La serie de pacientes tratada presenta las siguientes características:

Criterios de inclusión

Pacientes afectos de carcinoma de próstata órgano-confinado, con biopsia de adenocarcinoma y que cumplen los criterios de riesgo intermedio anteriormente definido con uno o dos factores de riesgo. Los de bajo riesgo fueron tratados con braquiterapia, con implantes permanentes de I125 como monoterapia y los de alto riesgo se trataron con radioterapia externa conformada.

Se excluyeron de esta serie los pacientes con esperanza de vida menor de 10 años, IPSS elevado (>15), próstatas mayores de 60 c.c. de volumen y pacientes con antecedentes de RTU, con gran pérdida de volumen prostático (valorado por ecografía transrectal).

Técnica de tratamiento

- 1) *Radioterapia externa* – dosis 46 Gy.
- 2) *Braquiterapia con semillas de I125 como sobreimpresión* – dosis 108 Gy – una o dos semanas después.

Radioterapia externa

Radioterapia externa conformada sobre próstata, con margen de 1,5 cm, incluyendo en el PTV la mitad proximal de las vesículas seminales. Fotones de 6 ó 18 MV, con 4 campos conformados isocéntricos 2 Gy/día, hasta una dosis de 46 Gy.

Braquiterapia como sobreimpresión

Empleamos la técnica "Preplaning", tal como la describieron Grimm, Blasko y Radge¹⁶ en Seattle, realizando el implante por vía transperineal controlada por ecografía transrectal. Se realiza con estudio volumétrico previo, para realizar la dosimetría previa y, posteriormente, la dosimetría definitiva 4 semanas después del implante, sobre las imágenes de la próstata y las semillas adquiridas por TAC en cortes separados 5 mm.

Utilizamos semillas de I125 unidas "Rapid-Strand", con una actividad por semilla entre 0,39 y 0,50 U.K.

El sistema de distribución de las semillas es el "Periférico Modificado" para preservar la uretra y producir los puntos calientes en los lóbulos periféricos.

La dosis prescrita al PTV es de 108 Gy (T.G. 43)¹⁷ y consideramos como parámetros dosimétricos aceptables en la dosimetría definitiva al mes del implante:

- V100: > 85%.
- V150: ≈ 60%
- D90: igual o superior a 100 Gy=92% de la dosis prescrita.
- Uretra: debe estar cubierta por el 100% de la dosis y no superar el 150% de la dosis prescrita en ningún punto.
- Recto: debe ser irradiado por la dosis prescrita en menos de 2 cc.

Los controles sucesivos de la cifra de PSA y la toxicidad temprana y tardía son realizados trimestralmente los dos primeros años y semestralmente a partir de esa fecha.

Se prescribieron α -bloqueantes (alfuzosina o tamsulosina) desde 15 días previos al implante hasta al menos seis semanas después.

Resultados

Las características clinicopatológicas de los pacientes de la serie analizada son las siguientes:

Edad: la media de edad fue de 67,5 años, con una mediana de 69,25 años, variando entre 83 y 44 años.

TNM: fue determinado por tacto rectal y/o imagen de ecografía, TAC o RMN, siendo T1c 82, T2a 31, T2b 21 y T2c 8.

Puntuación Gleason: fue de 7 en el 43,7%, 6 en el 38,7% y < 6 en el 17,6% de los casos.

PSA: el PSA medio inicial fue de 10,25 ng/ml. de media, oscilando entre 1,7 ng/ml. y 20 ng/ml.

De los 142 pacientes incluidos en la serie, 133 presentaban 1 factor de riesgo intermedio (T, Gleason o PSA) y solamente 9 presentaban 2 de estos factores.

Volumen prostático: en cuanto al volumen prostático de los pacientes de la serie, la media fue de 36,7 cc., con una mediana de 35,5 cc., mínimo de 9 cc. y máximo de 61 cc.

Número de semillas: el número de semillas utilizadas por implante osciló entre un mínimo de 39 y un máximo de 115, con una media de 79,8 y mediana de 78.

Dosimetría definitiva: fue realizada por el análisis de imágenes de TAC obtenidas a las 4 semanas del implante. Los histogramas D/V analizados fueron:

- D90: Media de 119,3 Gy=110,5% de la dosis prescrita, con un máximo de 156,3 Gy=145% y un mínimo de 80,1 Gy= 74%.

- V100: Media de 93,5%, con un máximo del 100% y un mínimo del 76%.

- V150: Media del 59,7%, con un máximo del 88% y un mínimo del 22%.

- V200: Media del 29%, con un máximo de 68% y un mínimo del 8%.

Supervivencia acumulada: ha sido calculada respecto a la progresión de la enfermedad; ha habido 2 casos, uno con metástasis óseas y otro ganglionares en pelvis, resultando de un 97,24% a los 30 meses, y respecto al fallo bioquímico, que ha sido definido según el Criterio ASTRO de 3 elevaciones consecutivas, tomando como fecha del evento la 1ª elevación, ha habido 4 pacientes, con lo que la supervivencia acumulada libre de recidiva bioquímica a los 30 meses es de 94,93%. Debido al corto tiempo de seguimiento, estos datos de supervivencia acumulada no son significativos y habrá que esperar a 5 o más años para que comiencen a tener algún valor.

Evolución del PSA: en el corto tiempo de seguimiento de 30 meses, es más importante cuantificar y seguir atentamente los picos o rebotes benignos de PSA que se producen en los primeros años después del tratamiento, que se han cuantificado entre un 17-35% según los autores¹⁸⁻²⁰, que no son predictivos de fallo bioquímico futuro y que en esta serie han sido del 13%, si bien es cierto que esta cifra aumentará algo en los años sucesivos.

Un factor pronóstico importante en cuanto a predecir el posible fallo bioquímico o la progresión de la enfermedad es el "nadir" alcanzado por los pacientes²¹, que algunos autores asocian al nivel de 0,2 ng/ml. o más frecuentemente a 0,5 ng/ml., para predecir una evolución favorable. En esta serie, 18 pacientes han alcanzado los 2 años de seguimiento y la media de PSA es de 0,59 ng/ml. y una mediana de 0,5 ng/ml., aunque esta cifra puede variar con los años, ya que el nadir puede alcanzarse a los 5 años y además en esta cifra están incluidos los picos o rebotes benignos de PSA.

Complicaciones precoces y tardías: también son evaluables, a pesar del corto tiempo de seguimiento, las complicaciones precoces (antes de los 6 meses) y tardías (después de 6 meses), aunque estas últimas no estén todavía establecidas.

Como *complicaciones precoces* hemos tenido:

- Ninguna -> 19,7%: G0
- Síndrome urinario -> 65,5%: G1-71=50%
G2-22=15,5%
- Síndrome rectal -> 1,4%: G1-2=1,4%
G2-0=0%
- Síndrome urinario y rectal -> 9,2%: G1-10=7%
G2-3=2%
- Retenciones agudas precoces->5=3,5%

La duración media del cateterismo en las retenciones fue de 13 semanas, máximo de 6 meses y mínimo de 3 semanas.

Las *complicaciones tardías*, aunque no se pueden considerar definitivas por estar en evolución, tenemos recogidas:

- Ninguna -> 85%
- Disuria persistente -> 5,5%
- Disuria más rectitis -> 1,8%
- Proctitis rádica -> 5,5%
- Retenciones -> 1,8%

Como tratamiento de estas complicaciones tardías se han realizado 6 RTU, 4 para resolver problemas de disuria y estranguria persistente y 2 en retenciones, todas ellas con buen resultado clínico y funcional.

En esta serie no se ha podido evaluar correctamente la incidencia de la disfunción eréctil.

Sólo un paciente de la serie no ha podido ser evaluado en cuanto a la morbilidad tardía y 2 pacientes han fallecido por enfermedad intercurrente, ninguno por progresión de la enfermedad.

Conclusiones

Aunque el período de seguimiento es demasiado corto para establecer unas conclusiones más definitivas, en el tiempo transcurrido observamos que la técnica de tratamiento es fácil de realizar pero tiene el inconveniente de que se prolonga en el tiempo 5-6 semanas. La morbilidad inmediata y precoz es baja, muy similar a la que se obtiene en las series de braquiterapia como monoterapia, con una incidencia algo superior en cuanto a la toxicidad rectal, que sólo en el 2% de los casos fue G2 de la E.O.R.T.G. La incidencia de retenciones agudas fue similar o algo inferior a las de la braquiterapia como monoterapia.

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad o de fallo bioquímico, no es evaluable y habrá que esperar varios años más, pero esperamos que se aproxime a la que se obtiene en los casos de pronóstico favorable tratado con braquiterapia como monoterapia y, debido a la mayor dosis del tumor con sus márgenes externos, supere a la obtenida con otras técnicas de tratamiento, disminuyendo a la vez la morbilidad precoz y tardía, por la menor irradiación de los órganos vecinos.

Bibliografía

1. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983, Aug; 130(2):283-6.
2. Blasko JC, Mate T, Sylvester JE, Grimm PD, Cavanagh W. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: techniques, patient selection, and clinical outcomes. *Semin Radiat Oncol* 2002, Jan; 12(1):81-94.
3. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125I) brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, Sep 1; 51(1):31-40.
4. 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.
5. 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.
6. 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, Apr 1; 47(1):129-36.
7. Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. Long-term results of retropubic permanent 125iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1997, Jul; 158(1):23-9; discussion 29-30.
8. Potters L, Fearn P, Kattan MW. External radiotherapy and permanent prostate brachytherapy in patients with localized prostate cancer. *Brachytherapy* 2002, Jan 15; 1(1):36-41.
9. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez AA. Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, Dec 1; 51(5):1200-8.
10. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, Aug 1; 53(5):1097-105.
11. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, Oct 1; 54(2):427-35.
12. Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, Begg CB, Fair WR, Anderson LL, Hilaris BS, Whitmore WF. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125I implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, Aug; 21(3):537-47.
13. Suit HD. Local control and patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(3):653-60.
14. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997, May 14; 277 (18): 1445-51.
15. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jan 1; 58(1):25-33.
16. Grimm D, Blasko JC, Ragde H. Ultrasound-guided transperineal implantation of iodine-125 and palladium-103 for the treatment of early stage prostate cancer. *Atlas of the Urologic Clinics of North America* 2 (October 1994)113-25.
17. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1995, Feb; 22(2):209-34.
18. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, Jun 1; 56(2):448-53.
19. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL. Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, Oct 1; 54(2):450-6.
20. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, Schnell FJ Jr, Maxa LS, Shrake PD. Post-treatment PSA < or = 0.2 ng/mL defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology* 1999, Dec; 54(6):968-71.
21. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, Schnell FJ Jr, Maxa LS, Shrake PD. Post-treatment PSA < or = 0.2 ng/mL defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology* 1999, Dec; 54(6):968-71.