

## **“La Brachiterapia nel trattamento del carcinoma prostatico.”**

**G. Casetta, U. Ricardi\***

Clinica Urologica 1, Università di Torino Direttore: prof. A. Tizzani

\*Radioterapia, Università di Torino, Direttore: prof. U. Ricardi

### **Introduzione**

I primi tentativi di brachiterapia prostatica risalgono agli inizi anni del secolo scorso quando Pasteau e Degrais (1) nel 1913 descrissero l'uso di sonde di radium transuretrali per il trattamento del carcinoma prostatico. Poi Flocks e colleghi (2) nel 1952 effettuarono i primi tentativi di terapia con aghi d'oro radioattivo mediante impianto transperineale permanente. La metodica fu poi abbandonata sino agli inizi degli anni '70 quando Whitmore e colleghi del Memorial Hospital di New York (3) svilupparono la tecnica d'impianto permanente di semi di Iodio<sup>125</sup> mediante un accesso chirurgico retropubico. La tecnica sembrava in grado di offrire una valida alternativa alla prostatectomia radicale, ma alla fine degli anni '80 anche essa fu in pratica abbandonata. La principale ragione del fallimento consisteva nel posizionamento manuale dei semi di Iodio, estremamente difficile da eseguire, cosicché il loro posizionamento era spesso subottimale con evidenti zone “calde” e “fredde” all'interno della ghiandola prostatica. Inoltre le prime tecniche di determinazione della distribuzione e della dose di Iodio<sup>125</sup> erano poco accurate ed utilizzavano dei nomogrammi creati appositamente ma non così precisi come gli algoritmi utilizzati dagli attuali computer. Il follow-up dei pazienti sottoposti alla terapia evidenziarono, oltre alla morbidità causata dalle zone “calde” e dalla tecnica chirurgica, frequenti recidive di malattia, che divennero ancora più frequenti con l'avvento del Prostate Specific Antigen (PSA).

## **Nuove tecniche di Brachiterapia**

Nel 1981 Holm e Gammelgaard (4) descrissero la tecnica transperineale ecoguidata con griglia che consentiva un accurato posizionamento degli aghi all'interno della ghiandola prostatica. La griglia era stata inizialmente concepita per la biopsia prostatica, ma divenne presto evidente che la stessa tecnica poteva essere utilizzata per posizionare accuratamente i semi radioattivi per via transperineale sotto controllo ecografico. Stock e colleghi nel 1995 (5) pubblicarono i loro risultati sulla brachiterapia prostatica con metodo in tempo reale, caratterizzata dalla realizzazione del planning dosimetrico in sala operatoria nella fase immediatamente precedente all'impianto stesso, mediante l'utilizzo di specifici nomogrammi che prevedevano un'attività totale del 75% in periferia e del restante 25% nella porzione interna della ghiandola prostatica. Radge e colleghi nel 1997 (6) affinarono ulteriormente la tecnica introducendo l'uso d'appositi software che consentono di ottenere in tempo reale una ricostruzione tridimensionale della ghiandola prostatica e quindi permettono il calcolo di un'omogenea distribuzione delle sorgenti radioattive.

## **Sorgenti Radioattive**

Iodio<sup>125</sup> (I<sup>125</sup>)

Questo radioisotopo presenta un'emivita di 60 giorni ed un'energia di 27-35 KV. La bassa energia comporta una ridotta penetrazione tessutale che associata alla legge dell'inverso del quadrato determina una riduzione inferiore al 50% della dose periferica minima nello spazio di pochi millimetri. Ciò comporta un vantaggio significativo in termini di riduzione di dose alle strutture critiche adiacenti come l'uretra, il retto ed i fasci neuro-muscolari, tuttavia rappresenta una limitazione per il trattamento di neoplasie che superano la capsula prostatica. La dose periferica minima somministrata è usualmente di 160 Gy. Il radionuclide viene commercializzato dalla ditta Nycomed Alersham sotto forma di semi denominati modello "6711", con un'attività apparente sino a 5 mCi e con un'energia media di 27,4 KV.

Lo Iodio<sup>125</sup> presenta una caduta di dose meno rapida nello spazio rispetto al Palladio<sup>103</sup>, limitando quindi le zone di sottodosaggio, “fredde”, dovute ad errata posizione delle sorgenti o a migrazioni delle stesse.

Palladio<sup>103</sup> (Pd<sup>103</sup>)

L'emivita del Palladio è di 17 giorni, con un'energia di 20-23 KV. Le stesse considerazioni svolte sulla bassa energia dello Iodio<sup>125</sup> valgono anche per il Palladio<sup>103</sup>. La dose periferica minima somministrata è di 115 Gy. Alcuni Centri utilizzano il Palladio nella brachiterapia di tumori a Gleason elevato, > 7, perché considerati a maggior velocità di proliferazione. Allo stato attuale non esistono ancora dati certi sulla velocità di proliferazione dei tumori prostatici e su una maggior efficacia del Palladio nelle neoplasie di Gleason elevato. Il radionuclide è commercializzato dalla Theragenic Corporation sotto forma di semi denominati modello “200”, con attività apparente di 2 mCi e con energia media di 21 KV.

Il Palladio<sup>103</sup> rilascia la dose più velocemente dello Iodio<sup>125</sup>, il dose rate iniziale è, infatti, di circa tre volte superiore. Il Palladio risulterebbe quindi più vantaggioso quando occorre ottenere un'alta dose rate. Dal punto di vista protezionistico il Palladio<sup>103</sup> ha un'energia media ed un tempo di emivita più bassi rispetto allo Iodio<sup>125</sup>, pertanto il rischio associato all'uso del Palladio è leggermente inferiore.

L'American Brachitherapy Society non raccomanda l'utilizzo di un radionuclide rispetto all'altro, poiché studi clinici controllati e randomizzati non hanno ancora evidenziato alcuna differenza sui risultati terapeutici (7).

### **Selezione dei Pazienti**

Criteri clinici d'esclusione:

- Aspettativa di vita inferiore a 5 anni

- Ampi esiti di resezione prostatica transuretrale (TURP). In questo caso è più frequente la perdita di semi che altera significativamente la dosimetria. Inoltre in questi pazienti sono più frequenti le necrosi, le stenosi uretrali e l'incontinenza urinaria da lesione sfinteriale.
- Rischio operatorio troppo elevato
- Metastasi

Controindicazioni relative alla Brachiterapia

Questi pazienti non sono candidati ideali per la brachiterapia, tuttavia in Letteratura sono riportati impianti con esito favorevole.

Pazienti a rischio di complicanze:

- Voluminoso lobo medio
- Precedente Radioterapia pelvica. Non esistono dati sufficienti sull'interazione delle due terapie.
- Elevato punteggio sintomatico (AUA score, IPSS). Questi pazienti presentano un elevato rischio di ritenzione urinaria post trattamento, che può richiedere un drenaggio temporaneo sovrapubico delle urine.
- Diabete poco controllato

Difficoltà tecniche che possono determinare un'insufficiente distribuzione di dose:

- Precedenti resezioni transuretrali della prostata (TURP). L'impianto deve essere eseguito almeno dopo 2-3 mesi dalla resezione per consentire una migliore riepitelizzazione della loggia prostatica. Allo stato attuale manca un adeguato follow-up per valutare gli esiti sul controllo neoplastico e sulla morbilità.
- Volume prostatico > 60 ml (un'ormonoterapia neoadiuvante può ridurre significativamente il volume prostatico). L'interferenza dell'arco pubico e l'elevato numero di semi rappresentano i problemi maggiori posti da questi pazienti.
- Lobo medio con oggetto endovescicale. La distribuzione dosimetrica non ottimale rappresenta il limite.

- Infiltrazione vescicole seminali. Rappresenta un fattore prognostico sfavorevole, con elevata incidenza di metastasi linfonodali e a distanza che espongono il paziente ad un elevato rischio di fallimento.

Brachiterapia come monoterapia:

- adenocarcinoma prostatico di stadio T1 e T2, grado di Gleason < 7 e PSA < 10 ng/ml

Brachiterapia e successivo boost con acceleratore lineare:

- adenocarcinoma prostatico di stadio T2b, T2c *oppure* grado di Gleason > 7 *oppure* PSA > 20ng/ml

Altre possibili indicazioni alla Brachiterapia e successivo boost con acceleratore lineare:

- invasione perineurale
- biopsie multiple positive
- biopsie bilaterali positive
- Risonanza Magnetica positiva per invasione delle vescicole seminali

Brachiterapia preceduta da ormonoterapia neoadiuvante:

- pazienti con prostata inizialmente > 60 ml, ridotta dopo ormonoterapia

## **Risultati**

Quando si valutano i risultati di un trattamento per il tumore prostatico è importante avere informazioni adeguate sui fattori prognostici della popolazione trattata e disporre dei dati sulla sopravvivenza, sul controllo locale, sull'incidenza di metastasi e sul periodo di risposta biochimica.

I dati delle pubblicazioni più consistenti sono riportati nella tabella 1.

Tabella 1

Autore	N° pazienti	Stadio	Trattamento	% NED	Controllo PSA	Follow-up
Wallner et al (8)	62	T1b-T2b	I <sup>125</sup>	90	83	3
Kaye et al (9)	45	T1-T2	I <sup>125</sup>	-	98	2
Porter et al (10)	97	T1b-T2b	Pd <sup>103</sup>	95	86	4
Blasko et al (11)	197	T1b-T2b	I <sup>125</sup>	95	93	5
Stock et al (12)	97	T1b-T2b	I <sup>125</sup> /Pd <sup>103</sup>	-	76	2
Beyer e Priestley (13)	465	T1-T2	I <sup>125</sup> /Pd <sup>103</sup>	83	79	5

Questi dati dimostrano risultati incoraggianti come numero di pazienti che rimangono NED con un follow-up sino a 5 anni. Il controllo del PSA a 2-5 anni varia dal 76 al 98%. In tutte le pubblicazioni, i fattori prognostici pre-trattamento come il PSA alla diagnosi, il grado di Gleason e lo stadio della neoplasia rappresentano fattori predittivi per il successivo decorso della malattia. Recentemente al congresso della Società Americana d'Urologia svoltosi ad Atlanta, maggio 2000, Radge (14) ha riportato i suoi dati con un follow-up di 12 anni: su 229 pazienti vi è una sopravvivenza libera da malattia del 66% nel gruppo trattato con Brachiterapia in monoterapia e del 79% nel gruppo trattato con Brachiterapia e boost con acceleratore lineare. Complessivamente, un 70% di controllo della malattia a 12 anni è un dato assolutamente comparabile con i dati delle migliori pubblicazioni riferite a pazienti sottoposti a prostatectomia radicale e depone quindi per un reale valore terapeutico della brachiterapia.

Nella tabella 2 sono riportati i dati dei lavori più significativi apparsi in Letteratura negli ultimi 10 anni relativi alla prostatectomia radicale, alla radioterapia con acceleratore lineare ed alla brachiterapia.

Tabella 2

Trattamento	NED 5 anni	NED 10 anni
Prostatectomia Radicale 6764 pazienti	76%	61%
Radioterapia 1793 pazienti	52%	26%
Brachiterapia 990 pazienti	80%	75%

Il PSA nadir raggiunto 12 mesi dopo il trattamento correla con il decorso della malattia. Allo stato attuale esistono ancora delle controversie se il PSA nadir debba raggiungere valori di 1.0, 0.5 o addirittura 0.2 ng/ml per consentire un ottimale controllo della neoplasia.

### **Complicazioni**

- **Immedieate**

Sono correlate al posizionamento dei semi e sono rappresentate dall'ematoma del perineo, facilmente dominabile con applicazione di borse di ghiaccio per alcune ore, e la migrazione dei semi in vescica (evento non rarissimo) nel perineo, nel tessuto adiposo peri prostatico ed a livello polmonare (15). Quest'ultima evenienza, meno frequente utilizzando semi legati con filo di vicryl, non presenta alcuna sintomatologia.

- **Tardive**

Sono correlate agli effetti delle radiazioni e possono manifestarsi in modo precoce o più tardivamente. Le prime si verificano entro 30 giorni dall'impianto e sono rappresentati da macroematuria, dolore perineale o scrotale, disuria (90% dei pazienti), ritenzione urinaria (dal 3 al 6%), proctiti (30%). La ritenzione urinaria è direttamente correlabile con il volume prostatico e con la sintomatologia ostruttiva. I pazienti devono essere trattati con terapia alfa-litica per almeno 30 giorni dopo il trattamento, mentre in caso di necessità è preferibile ricorrere al drenaggio sovrapubico delle urine piuttosto che al cateterismo a dimora o ad intermittenza. Le complicanze

più tardive possono manifestarsi dopo tre mesi o più dal trattamento e sono rappresentate da disuria (dal 10 al 30%) e stenosi uretrali (8-10%) (16).

I dati relativi al deficit erettivo sono di più difficile analisi, sono riportati deficit variabili dal 20 al 22% a due anni e dal 40 al 43% a cinque anni (17). La percentuale d'incontinenza varia dall'1 al 4%, con un incremento rilevante del rischio nei pazienti sottoposti a precedente TURP o a chirurgia prostatica (18).

### **Analisi comparativa dei costi**

Nelle tabelle 3 e 4 sono riportati i costi dell'intervento di prostatectomia radicale e dell'impianto di semi radioattivi. La differenza di 8.025.100 lire (4144,62 Euro) a sfavore della brachiterapia è dovuta al costo dei semi radioattivi, ma è compensato dalla minore degenza media, 3 verso 8 giorni.

Un'analisi dei costi fornita dall'American Health Insurance dimostra che la brachiterapia costa complessivamente il 25% in meno rispetto alla radioterapia con acceleratore lineare ed il 50% in meno rispetto alla prostatectomia radicale.



## **Bibliografia**

- 1) Pasteau O., Degrais P. De l'emploi du radium dans le traitement des cancer de la prostate. J. Urol. Med. Chir. 1913;4:341-366
- 2) Flocks RH., Ker HD., Elkins HB. Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold-198; a preliminary report. J. Urol. 1952;68:510-522
- 3) Whitmore WF., Hilaris BS., Grabstald H. Retropubic implantation of Iodine-125 in the treatment of prostate cancer. J. Urol. 1972;108:918-920
- 4) Holm HH., Juul N., Pedersen JF. Transperineal 125-Iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. J. Urol. 1983;130:283-286
- 5) Stock RG., et al. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachitherapy for early stage prostate carcinoma. Cancer 1996;77(11):2386-2392
- 6) Radge H., Blasko JC., Grimm PD., Kenny GM., Sylvester JE: Brachitherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. Sem. Surg. Oncol. 1997;13:438-443
- 7) Subir N., Beyer D., Friedland J., Grimm P., Nath R. American Brachitherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachitherapy of prostate cancer. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phy. 1999;44:789-799
- 8) Wallner K. Et al. Short-term freedom from disease progression after I-125 prostate implantation Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phy. 1994;30:405-409
- 9) Kaye KW., Olson DJ., Payne JT: Detailed preliminary analysis of 125-Iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. J. Urol. 1995;153:1020-1025
- 10) Porte AT. et al. Brachitherapy for prostate cancer. Cancer J. Clin. 1995;45:165-178
- 11) Blasko JC., Grimm PD., Radge H. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound-guided I-125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. J. Urol. 1995;154:1097-1097

- 12) Stock RG. Et al. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachithery for early stage prostate carcinoma. *Cancer* 1996;77(11):2386-2392
- 13) Beyer DC., Priestley JB. Biochemical disease-free survival following I-125 prostate implantation. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phy.* 1997;37(3):559-563
- 14) Radge H., Korb LJ., Elgamal AA., Grado GL. 12-years follow-up after transperineal brachithery of localized prostate cancer. *J. Urol. Suppl.* 2000:1493
- 15) Older RA., Krupski LJ., Glembocki DS., Gillenwater YJ. Pulmonary migration of seeds afetr prostate brachithery *J. Urol. Suppl.* 2000:1390
- 16) Zelefsky M., Hollister T., Raben A., Matthews S., Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxixity with transperineal ct-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phy.* 2000;47:1261-1266
- 17) Kao J., Stock RG., Stone NN. Long-term erectile function folowing real time ultrasound-guided brachithery for prostate cancer. *J. Urol. Suppl.* 2000:1276
- 18)** Wallner K. Low risk of urinary incontinence following prostate brachithery in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phy.* 1997;37(3):565-569