



BRUNNO CEZAR FRAMIL SANCHES

**“IDENTIFICAÇÃO DE PREDITORES DE
RESULTADOS DA BRAQUITERAPIA COM IMPLANTE
DE SEMENTES PERMANENTES DE IODO 125 EM
PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA”**

CAMPINAS
2014
I



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

BRUNNO CEZAR FRAMIL SANCHES

**“IDENTIFICAÇÃO DE PREDITORES DE
RESULTADOS DA BRAQUITERAPIA COM IMPLANTE
DE SEMENTES PERMANENTES DE IODO 125 EM
PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA”**

Orientador(a): Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção do título de Mestre em Ciências

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE
DEFENDIDA PELO ALUNO BRUNNO CEZAR FRAMIL SANCHES
E ORIENTADOR PELA PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2014

iii

Ficha catalográfica Universidade Estadual de
Campinas Biblioteca da Faculdade de Ciências
Médicas Maristella Soares dos Santos - CRB
8/8402

F843i Framil Sanches, Brunno Cezar, 1984-
Identificação de preditores de resultados da
braquiterapia com implante de sementes permanentes de
iodo 125 em pacientes com câncer de próstata / Brunno
Cezar Framil Sanches. -- Campinas, SP : [s.n.],
2014.

Orientador : Leonardo Oliveira Reis.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias da próstata. 2. Antígeno prostático
específico. 3. Braquiterapia. I. Reis, Leonardo
Oliveira, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Psa-nadir at 1 year as a sound contemporary prognostic factor for
lowdose- rate iodine-125 seeds brachytherapy

Palavras-chave em inglês:

Prostatic neoplasms

Prostate-specific antigen

Brachytherapy

Área de concentração: Fisiopatologia Médica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Leonardo Oliveira Reis [Orientador]

Fernandes Denardi

Stenio de Cassio Zequi

Data de defesa: 16-04-2014

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

BRUNNO CEZAR FRAMIL SANCHES

Orientador (a) PROF(A). DR(A). LEONARDO OLIVEIRA REIS

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). LEONARDO OLIVEIRA REIS

2. PROF(A). DR(A). STÊNIO DE CÁSSIO ZEQUI

3. PROF(A). DR(A). FERNANDES DENARDI

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 16 de abril de 2014

Dedico esta obra a minha família.

Minha mãe Sidnéa que sempre me deu força e carinho.

Meu pai Alexis pelo apoio e exemplo.

Meu irmão Alexis Iury pelo companheirismo e amizade.

E a minha esposa Rosa pelo amor, motivação e incentivo.

Com dedicação e perseverança conseguimos atingir nossos objetivos. Com suporte das pessoas que nos amam obtemos o sucesso.

(Brunno Cezar Framil Sanches)

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis por todo o apoio, confiança e dedicação dispensada. Sua disposição e energia permitiram que tudo fosse possível.

Ao amigo Khaled Ahmed pelo companheirismo e pela oportunidade proporcionada.

Aos amigos Michael Cerqueira e Karen Ferrari. A partir do trabalho em equipe ampliamos nosso papel profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Monti que além de sua colaboração na composição de minha tese, foi de suma importância na qualificação e na defesa com orientações pertinentes que fortaleceram e amadurecem meu trabalho.

Aos componentes da qualificação Prof. Dr. Renato Nardi, Prof. Dr. André Meirelles, Prof. Dr. Antonio Gugliotta e aos componentes da banca de defesa Prof. Dr. Stenio Zequi e Prof. Dr. Fernandes Denardi pela contribuição e disponibilidade.

A Comissão de Pós Graduação, ao serviço de bioestatística da UNICAMP e ao Departamento de Fisiopatologia Médica.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xiii
Figuras	xv
Tabelas e Quadros.....	xvii
Resumo.....	xix
Abstract.....	xxi
1 – Introdução	23
1.1 Considerações Gerais Sobre Tumor de Próstata	23
1.2 Tratamentos do Câncer de Próstata Localizado	31
- Observação Vigilante	31
- Tratamento Minimamente Invasivo.....	32
- Prostatectomia.....	33
- Radioterapia	33
1.3 Mecanismos da Radiação Ionizante	34
1.3-1 Radioterapia Externa no Câncer de Próstata	34
1.3-2 Braquiterapia no Câncer de Próstata.....	36
A) Indicações.....	37
B) Técnica	38
C) Dose e Dosimetria	42
D)Complicações	45
E) Seguimento.....	45
2 – Justificativa e Objetivo.....	47
3 – Materiais e Métodos	48
3.1- Análise Estatística	49
4 – Resultados	52
5 – Discussão	64
6 – Conclusão	71
7 – Referências Bibliográfica.....	72
8 – Anexo	84

(As abreviaturas são traduzidas do inglês)

PSA: antígeno específico da próstata

HIFU: ultrassom de alta intensidade focado no tumor

EBRT: radioterapia por feixe externo

3D-CRT: radioterapia conformacional tridimensional

IMRT: radioterapia de intensidade modulada

IGRT (Radioterapia guiada por imagem)

Gy: unidades Gray (dose de irradiação)

AA : Ablação androgênica

ABS: Sociedade Americana de Braquiterapia

CSS: Sobrevida câncer específica

DFS: Sobrevida livre de doença

PSA-DT: Tempo de duplicação do PSA

OS: Sobrevida global

PSA-nadir: Menor valor do PSA (após um ano do tratamento – year PSA-nadir)

LUTS: Sintomas do trato urinário inferior

ASTRO: - American Society for Radiation Oncology

Figura 1. Classificação Histológica de Gleason	26
Figura 2. Sementes de Iodo 125	39
Figura 3. Planejamento cirúrgico.....	41
Figura 4. Sistema de reconstrução tridimensional do implante das sementes	43
Figura 5. Desenho do estudo	51
Figura 6. Curva ROC evidenciando a sensibilidade e especificidade do nadir do PSA	59
Figura 7. Análise de Kaplan–Meier para PSA-nadir em 1 ano e tempo recorrência bioquímica.....	61
Figura 8. Análise de Kaplan–Meier para escore de D’Amico e tempo de recorrência bioquímica.....	62

<u>Tabelas</u>	
<u>Tabela 1. TNM – Classificação Clínica</u>	28
<u>Tabela 2. Apresentação clínica dos pacientes</u>	53
<u>Tabela 3. Indicadores de qualidade dos implantes de braquioterapia</u>	55
<u>Tabela 4. Regressão Univariada e Multivariada para recorrência bioquímica</u>	57
<u>Quadros</u>	
<u>Quadro 1. Estadiamento segundo escore de D’Amico</u>	30
<u>Quadro 2. Classificação American Brachytherapy Society (ABS)</u>	44

INTRODUÇÃO: A identificação e refinamento dos fatores preditores de resultados e morbidade são fundamentais na seleção ideal dos pacientes que podem se beneficiar de braquiterapia exclusiva como modalidade de tratamento do câncer de próstata.

OBJETIVOS: Identificar preditores de resultados em pacientes com câncer de próstata localizado tratados com braquiterapia com iodo-125, em um estudo não controlado longitudinal.

MÉTODOS: Estudo retrospectivo utilizando banco de dados colhidos prospectivamente a partir de informações obtidas durante o tratamento de 560 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata e tratados com braquiterapia no período de 2000 a 2011. Destes, 305 foram selecionados para o estudo, pois apresentavam tumor localizado e tiveram mais de 24 meses de acompanhamento.

RESULTADOS: A idade média dos pacientes foi de 63,93 anos (44-88), a média pré-tratamento do PSA foi de 6,34 ng/ml (0,67-33,09), a média geral de acompanhamento foi de 75,35 meses (24-158,37), recorrência bioquímica ocorreu em 17 pacientes (5,57%), a sobrevida específica por câncer foi de 100% e a sobrevida global 98,03%. Na análise multivariada, apenas nadir de PSA em um ano e idade foram relacionadas à sobrevida livre de doença: a cada unidade de aumento do PSA- nadir, o risco de recorrência aumenta 87,3% (OR=1,87, $p < 0,001$; IC95%-1,31-2,67). O risco de recorrência foi 4,7 vezes maior para aqueles com menos de 50 anos em comparação com aqueles com mais de 70 anos (OR=4,69, ($p = 0,04$; IC95%-1,39-18,47). Melhor corte para nadir de PSA em um ano foi de 0,285 (AUC = 0,78, $p < 0,001$; IC95% - 0,68-0,89). Análise de Kaplan-Meier evidenciou nadir do PSA como fator preditor independente de prognóstico e sobrevida ($p < 0,001$), enquanto que a classificação de prognóstico D'Amico falhou neste quesito ($p = 0,24$). Nenhum grau 3 ou 4 de complicação foi relatada após o procedimento, e apenas 31,4% dos pacientes apresentaram grau 2 de toxicidade urinária ou retal. PSA

bounce $\geq 0,4$ ng/mL ocorreu em 18,4%, sem impacto sobre a recorrência bioquímica.

CONCLUSÕES: Metade (50,49%) dos pacientes no cenário do câncer de próstata localizado tratados com braquiterapia com iodo -125 alcançaram PSA nadir em um ano $< 0,285$, e este foi reconhecido como um fator prognóstico independente.

Introduction: The identification and refinement of outcome predictors and morbidity are critical in the optimal selection of patients who can benefit from exclusive brachytherapy as a treatment modality for prostate cancer.

Objectives: To identify predictors of outcomes in patients with localized prostate cancer treated with iodine-125 brachytherapy in a longitudinal uncontrolled study.

Methods: Between 2000 and 2011, 560 histologically confirmed patients were treated with brachytherapy of whom 305 with >24-month follow-up and localized tumor were evaluated after exclusion of those locally advanced and under androgen ablation.

Results: Patients' mean age was 63.93 years (44–88), mean pretreatment prostate-specific antigen (PSA) was 6.34 ng/mL (0.67–33.09), overall median follow-up was 75.35 months (24–158.37), biochemical recurrence occurred in 17 patients (5.57%), cancer-specific survival was 100%, and overall survival was 98.03%. At multivariate analyses, only PSA-nadir at 1 year and age were related to disease-free survival: To each unit of PSA-nadir, the risk increases 87.3%—OR 1.87 ($p < 0.001$; 95% CI 1.31–2.67), and risk was 4.7 times higher for those under 50 years (vs. [70])—OR 4.69 ($p = 0.04$; 95% CI 1.39–18.47). Best cutoff for PSA-nadir at one year was 0.285 (AUC=0.78; $p < 0.001$; 95 % CI 0.68–0.89). Kaplan–Meier analysis confirmed PSA-nadir ($p < 0.001$) as prognostic, while D'Amico's classification failed ($p = 0.24$). No grade 3 or 4 complication was reported, and only 31.4% of patients had grade 2 urinary or rectal toxicity. PSA bounce ≥ 0.4 ng/mL occurred in 18.4% with no impact on biochemical recurrence.

Conclusions: Half (50.49%) of patients in the scenario of localized prostate cancer treated with iodine-125 brachytherapy reach PSA-nadir at 1 year ≤ 0.285 , recognized as a key independent prognostic factor.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais Sobre Tumor de Próstata

O câncer de próstata é a neoplasia de órgão sólido mais prevalente no homem. Em nosso país, retirando o câncer de pele, o tumor de próstata é o mais prevalente no homem em todos os estados. No Brasil, segundo dados do DATASUS, em 2011 foram registradas 13.129 mortes, e a previsão para 2014 é de 68.800 casos novos (1,2).

No mundo, o câncer de próstata se apresenta como o segundo tipo mais frequente em homens, correspondendo a aproximadamente 1,1 milhão de casos novos em 2012. Câncer que atinge predominante a terceira idade e sua maior taxa de acometimento por volta dos 65 anos (2).

O diagnóstico da neoplasia de próstata se aprimorou com o advento do marcador tumoral denominado PSA (antígeno prostático específico). Este antígeno promoveu aumento considerável na detecção precoce da doença.

O PSA, antígeno prostático específico, é uma proteína prostática e o aumento no seu valor pode ser consequência de alguma anormalidade na glândula. Dentre elas podemos citar o aumento de seu volume, infecção, traumas ou tumores. O uso rotineiro desta proteína proporcionou o diagnóstico precoce do tumor de próstata, tempo no qual se pode instituir terapêutica curativa (3).

O ponto de corte do PSA foi definido com o valor de 4,0 ng/ml, apresentando sensibilidade de 70-80% e especificidade de 60-70% (4). A estratificação do PSA tem sido estudada constantemente e refinamento nesta medida já foi proposto. A estratificação por idade é uma forma contemporânea de interpretar a dinâmica do PSA, juntamente com o uso de outros parâmetros como a densidade de PSA (baseado na proporção do PSA com o volume da glândula), velocidade de crescimento do valor do PSA e a proporção livre pela total deste antígeno (5).

Mais recentemente, estudos vêm demonstrando a necessidade de aprimoramento do ponto de corte do PSA para níveis de melhor detecção do câncer em fases mais precoces. A tendência atual para indicar biópsia de próstata se baseia nos seguintes parâmetros: PSA total acima de 2,5, densidade de PSA $>0,15$, relação de PSA livre pela total $<15\%$ ou velocidade do aumento do PSA $>0,4$ ano (6).

Os sintomas relacionados ao tumor são muito frustrados, aparecendo principalmente em fases mais avançadas. A detecção do tumor tem sido feita através do exame físico com o toque retal, e a dosagem do PSA. A presença de um destes testes alterados deve ser indicada a biópsia da glândula para confirmação histopatológica (7).

A biópsia consiste no principal método de diagnóstico para neoplasia de próstata. Pode ser realizada por via perineal ou transretal, guiado por ultrassom. A realização deste exame fornece informações histológicas que seguem a classificação de Gleason. Este escore classifica o tumor em cinco subtipos de acordo com o grau de diferenciação (8) (Figura 1).

Ao avaliar a peça, o patologista identifica os dois tipos mais frequentes de acometimento e a soma destes configura o valor final do escore de Gleason. Como exemplo temos uma amostra na qual o tipo mais frequente é o três, e segundo mais

frequente é quatro, neste caso temos o escore final de Gleason igual a sete. Como foi exposto, o escore de Gleason final varia de dois a 10 pontos. Quanto maior o valor deste escore, mais agressivo se apresenta o tumor, e pior o prognóstico (9) (Figura 1).

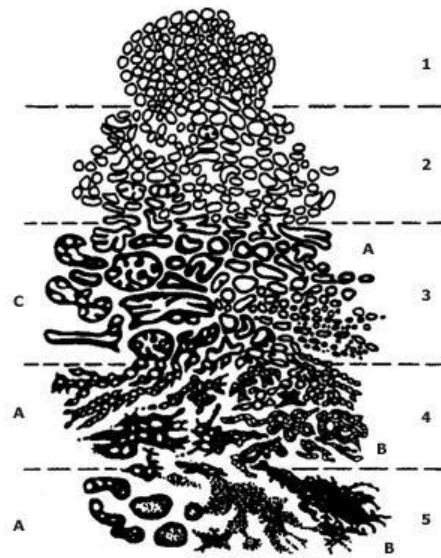


Figura 1. Classificação Histológica de Gleason (10)

Esta figura ilustra o perfil histológico segundo a classificação de Gleason para neoplasia de próstata. A classificação se faz em cinco grupos de acordo com o grau de diferenciação histológica evidenciada.

Uma vez com o diagnóstico de neoplasia de próstata, o objetivo será o estadiamento, para que se possa definir a melhor forma de tratamento para o paciente em questão. Para tanto, lançamos mão do exame físico e exames laboratoriais. O padrão atual de estadiamento segue a classificação internacional TNM (11) (Tabela 1). Neste, o T corresponde ao acometimento Tumoral, o N corresponde ao acometimento Linfonodal e o M a presença de Metástases.

Tabela 1. TNM - Classificação Clínica (2010)

T - Tumor Primário	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exame de imagem T1a Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado T1b Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado T1c Tumor identificado por biópsia por agulha (p. ex., devido a PSA* elevado) *NT: Por seu uso difundido, foi mantida a sigla em inglês de Antígeno Prostático Específico.
T2	Tumor confinado à próstata ¹ T2a Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos T2b Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos T2c Tumor que envolve ambos os lobos
T3	Tumor que se estende através da cápsula prostática ² T3a Extensão extracapsular (uni- ou bilateral) T3b Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais)
T4	Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus ou parede pélvica
Notas: 1. Tumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável ou visível por exame de imagem, é classificado como T1c. 2. A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2 e não como T3.	

N- Linfonodos Regionais

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em linfonodo regional
Nota: Metástase não maior que 0,2 cm pode ser designada pN1mi.	

M - Metástase à Distância

MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância M1a Linfonodo(s) não regional(ais) M1b Osso(s) M1c Outra(s) localização(ões)

Baseado nas características do tumor, podemos realizar uma estratificação de risco para o paciente. Esta classificação nos orienta sobre o grau de agressividade do tumor e da possibilidade de prever se a doença encontra-se localizada na glândula ou se há possibilidade de acometimento extra prostático e de recorrência bioquímica. Dividimos os pacientes em três níveis de acordo com D'Amico: baixo risco, risco intermediário e alto risco. Esta classificação consiste em uma das principais medidas de estratificação dos pacientes e segue as seguintes características de acordo com o quadro 1 (12).

Quadro 1. Estadiamento segundo escore de D'Amico (12)

Grupo de Risco	Estadiamento Clínico	Escore de Gleason	PSA
Baixo	<T2b	< 7	<10
Intermediário	T2b	7	10-20
Alto	>T2b	>7	>20

1.2 Tratamentos do Câncer de Próstata Localizado

Os tratamentos para os pacientes com câncer de próstata localizado são variados e dependem do seu estadiamento, estado clínico, expectativa de vida e interesse do paciente. Dentre as opções terapêuticas temos a observação, prostatectomia radical, terapia radioativa, e uma combinação destes métodos (13). O tratamento dos pacientes em risco intermediário ainda deixa dúvida sobre a melhor forma de abordagem nestes casos. Vários estudos tentaram avaliar a melhor terapêutica entre radioterapia, prostatectomia e braquiterapia, mas todos falharam nesta resposta (14).

- Observação Vigilante

A observação vigilante consiste numa proposta de se evitar tratamentos invasivos em paciente com doença indolente. Com o advindo do PSA, o diagnóstico precoce dos tumores tornou-se uma realidade. Estes por sua vez, podem não gerar repercussão clínica e não necessitarem de tratamento imediato. Por conta da lenta evolução das neoplasias prostáticas, muitos pacientes com tumores indolentes podem se beneficiar em acompanhar a evolução da doença. Os candidatos principais são os pacientes jovens, com vida sexual ativa e com doença mínima.

Critérios importantes para a inclusão de pacientes nesta forma de acompanhamento são: escore de Gleason 6, menos de três fragmentos comprometidos na biópsia, com 50% ou menos de envolvimento tumoral em cada fragmento, e lenta evolução do PSA sérico (15).

O paciente deve ser acompanhado periodicamente com o uso de anamnese, exame físico (toque retal), dosagens periódicas do PSA e biópsias anuais (16).

O National Comprehensive Cancer Network evidencia que os pacientes com baixo risco e aqueles com expectativa de vida inferiores a 10 anos possam ser bons candidatos para a observação vigilante (17). Durante o acompanhamento, qualquer evidência de piora, ou progressão da doença, indica-se alguma forma de tratamento com potencial curativo. Esta abordagem vem trazendo novas perspectivas para os pacientes, mas junto, traz certa ansiedade e um desconforto por conta da realização de biópsias anuais e o fato de ter um câncer e este não ser tratado (18).

- Terapia minimamente invasiva

Devido a grande disseminação dos métodos de rastreamento do câncer de próstata, cada vez mais o diagnóstico precoce aparece na prática clínica. Pelo fato de muitos destes tumores se apresentarem de forma indolente e por conta do risco de efeito colaterais associado aos tratamentos convencionais dos tumores, novas técnicas de intervenção minimamente invasivas com o intuito de tratar a doença e diminuir o impacto da propedêutica na qualidade de vida dos pacientes vem ganhando espaço na prática clínica.

Existem hoje vários métodos para tal fim, tais como o uso de crioterapia (congelamento da glândula), HIFU (ultrassom de alta intensidade focado no tumor), ablação a laser, radiofrequência ablativa e terapia fotodinâmica (19). Seu uso vem crescendo com o tempo junto com a experiência do método e a melhora das técnicas operatórias.

No entanto, muitas destas terapêuticas ainda são recentes e mais estudos são necessários para melhor avaliar suas respostas e comparar adequadamente com outras formas de tratamento.

- Prostatectomia Radical

A cirurgia radical de próstata continua sendo uma das principais formas de tratamento curativo para a neoplasia de próstata. Geralmente indicada para os casos de baixo e médio risco. Consiste na forma mais frequente de tratamento para tumores localizados de próstata e com expectativa de vida maior de 10 anos (20).

Sua técnica padrão segue as orientações descritas por Walsh e vem sendo constantemente aprimorada na tentativa de se reduzir seus efeitos adversos próprios do método, em destaque especial a incontinência urinária e a impotência sexual (21). A sobrevida global livre de recidiva bioquímica em 10 anos gira em torno de 85%. Este fato se consegue quando se seleciona pacientes com alta chance de doença restrita a próstata (22).

Para a indicação cirúrgica dos pacientes se usa o “*performance*” global do paciente e os critérios de D’Amico. Este é um importante parâmetro de decisão terapêutica e importante preditor de resultado para os pacientes operados. Após o tratamento radical considera-se que o valor do PSA se aproxime a indetectável, já que a glândula foi retirada por completo (23). Considera-se recidiva bioquímica quando o valor do PSA for $>0,2$ (24).

- Radioterapia

Esta proposta terapêutica consiste uma das principais formas de abordagem dos pacientes com tumor de próstata e a cada dia passa por transformações em sua técnica com o intuito de aprimorar resultados e minimizar efeitos adversos. A seguir, se inicia uma discussão sobre o mecanismo de ação, técnicas e resultados desta modalidade terapêutica, foco de nosso estudo.

1.3 Mecanismos da Radiação Ionizante

A radiação como uso terapêutico se iniciou desde o século XIX, quando foram então descobertos os raios-X. A interação dos raios com os tecidos provoca dois efeitos básicos na célula: Alteração estrutural (ação direta – 30%) e produção de radicais livres (ação indireta – 70%) (25).

Radiação induz quebra irreparável do DNA celular com excitação dos elétrons. Com a presença de oxigênio há a formação de radicais livres e então lesão das cadeias do DNA. Geralmente a lesão se apresenta no momento da duplicação da célula. Tumores de rápido crescimento e alta taxa de mitoses, a resposta geralmente ocorre de forma mais rápida. A radiação também acelera a morte celular programada e lise tumoral (26).

Radiação é uma importante modalidade de tratamento para câncer de próstata e existem diversas estratégias de radioterapia para tratar a doença, incluindo a radioterapia convencional externa e braquiterapia (baixa ou alta taxa de dose respectivamente). Historicamente, foi um desafio empregar doses elevadas de radiação à próstata sem incorrer em toxicidade significativa, uma vez que a glândula está situada em íntima relação com a bexiga e o reto.

1.3-1 Radioterapia Externa

A radioterapia externa é uma grande alternativa para o tratamento de câncer de próstata. A doença pode ser controlada de forma comparativa com a prostatectomia radical. A taxa de controle bioquímico chega a cerca de 90% com doses de 78 Gy. Esta forma de tratamento com altas doses gera melhor controle, contudo, há maior risco de toxicidade. A forma de amenizar tal fato é através da radioterapia tridimensional (27).

Pode ser utilizada na forma de irradiação externa com as seguintes técnicas: Standard External Beam Radiotherapy (EBRT), Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT), Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) e IGRT (Radioterapia guiada por imagem). A primeira (EBRT) consiste na radioterapia externa convencional com a aplicação de radiação através de sessões repetidas diariamente com dose de 1,8 a 2,0 Gy até se atingir a dose final de cerca de 70Gy.

Já a 3D-CRT vem com a proposta de diminuir a toxicidade aos órgãos vizinhos e concentrando a radiação na glândula. Ela é obtida com a emissão da radiação através de mais de uma fonte. Com isso possibilita que a dose da radiação seja maior e que se obtenha maior controle do tumor sem aumentar a toxicidade.

Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é uma melhoria na radioterapia 3D-CRT que permite a aplicação da radiação mais direcionada para o volume alvo e preservação dos tecidos normais. Usa-se um moderno sistema de planejamento e direcionamento da radiação através de cinco a nove entradas ao redor do paciente, e a precisão é conseguida através de programa computacional (28).

O IGRT (Radioterapia guiada por imagem) vem aumentar a acurácia no direcionamento da radiação principalmente a órgãos com movimentação constante, como os tumores de pulmão e tumor de próstata (variação fisiológica do reto e da bexiga). Este método permitir intensificar a ação da radiação, calculando a posição do tumor a ser irradiado a cada momento (29).

O uso de forma exclusiva da radioterapia pode ser indicado para casos de baixo risco e intermediário. Já no alto risco o uso da radiação em associação com a hormonioterapia se mostrou mais vantajoso e com melhores resultados de sobrevida e recorrência local (30).

Comparado á prostatectomia radical, a radioterapia externa tem maior risco de lesões retais e entéricas, podendo chegar a 10% de acometimento. Retites, urgência miccional são frequentes. Com a evolução de 3 a 5 anos, a impotência sexual pode chegar a cerca de 40 a 50% e a incontinência urinária grave atinge aproximadamente 2% dos casos (31).

Outro fator limitante do procedimento consiste no volume da próstata. Glândulas de grande volume não respondem bem a radiação e há aumento do índice de morbidade do método por conta do maior acometimento do reto e bexiga. Uma opção seria a introdução de bloqueio hormonal anterior à radioterapia. Este fato reduz um cerce de 30 a 70% do volume da próstata e otimiza os resultados (32).

Após a terapêutica precisa-se mensurar sua reposta. A queda do PSA esperada ocorre de forma mais lenta comparada a prostatectomia radical, já que a glândula persiste no paciente.

1.3.2 Braquiterapia

A braquiterapia como forma de tratamento radioterápico permite a colocação de material radioativo na próstata com o intuito de tratamento do tumor.

Com a evolução dos meios diagnósticos e a capacidade de detecção precoce dos tumores de próstata, vem crescendo o papel de terapias minimamente invasivas para o tratamento de doenças confinadas ao órgão e de estagio inicial. Este fato se tornou relevante principalmente após o uso do PSA e de métodos de imagem com melhor qualidade e acessibilidade (33).

Com o desenvolvimento de melhores imagens ao ultrassom transretal e o planejamento através de software especializado, conseguiu-se melhor posicionamento das sementes de braquiterapia, com aplicação adequada por toda

glândula. Isto permite que se consigam doses maiores de radiação quando comparado à radioterapia externa (34). A radiação gera grande número de complicações aos órgãos vizinhos. A braquiterapia tenta amenizar este impacto focalizando a terapêutica sobre o órgão alvo e diminuindo os efeitos colaterais.

A braquiterapia vem sendo amplamente indicada para casos de tumores de baixo risco e a cada dia aumenta suas indicações para tumores em risco intermediário e casos selecionados de alto risco (14). A braquiterapia com baixa dose (145 Gy) foi introduzida em 1985 e pode ser utilizada como monoterapia, em associação à radioterapia externa ou na recorrência local após radioterapia externa.

A absorção local da radiação com este método é concentrada e não tem grande dispersão. A dispersão da dose radioativa aplicada varia com o inverso do quadrado da distância. Quanto maior a distância, menor a dose. Este fato permite que se consiga aplicar altas doses da radiação com predomínio da ação tópica na glândula, gerando mínima influência aos órgãos adjacentes (35).

A aplicação da braquiterapia pode ser realizada de forma temporária ou permanente. Nos casos temporários, faz-se uso de cateteres ou agulhas que transmitem de moderadas a altas doses de radiação por um período de minutos e depois são retirados. Na forma permanente há implante de sementes radioativas que são deixadas no paciente. Seu acesso é realizado através de agulhas no períneo do paciente. Os implantes permanentes liberam taxas menores de radiação, mas a dose final da aplicação é maior que a temporária.

A) Indicações

O candidato ideal para a braquiterapia é aquele com doença clinicamente confinada à próstata, como é o caso de pacientes candidatos a prostatectomia radical. A estratificação de risco da doença por valor de PSA inicial e escore de

Gleason proposta por D'Amico, pode prever resultados do tratamento e permitir planejamento e modificação do mesmo (12). Porém, em quase metade dos casos, o Gleason é subestadiado na biópsia (36) e a identificação e refinamento de indicadores de resultados e morbidade são fundamentais para selecionar os pacientes ideais que se beneficiaram exclusivamente com a braquiterapia (37,38).

Glândulas de grande volume podem comprometer o procedimento. Próstatas maiores que 60g limitam a indicação do procedimento por conta do aumento de risco de acometimento dos órgãos adjacentes. Pacientes já submetidos a cirurgias prostáticas e pacientes com LUTS (Sintomas do trato urinário inferior) importante também influencia a escolha da braquiterapia por conta da dificuldade técnica e do edema da glândula respectivamente.

B) Técnica

Após o aperfeiçoamento das técnicas de imagem, a via perineal foi então instituída e consiste atualmente no acesso mais utilizado. Holm e colaboradores iniciaram a abordagem perineal utilizando ultrassom transretal para braquiterapia de próstata. Hoje em dia, o ultrassom transretal com melhores imagens vem auxiliando cada vez mais o procedimento e melhorando a acurácia dos implantes (39) (Figura 2).

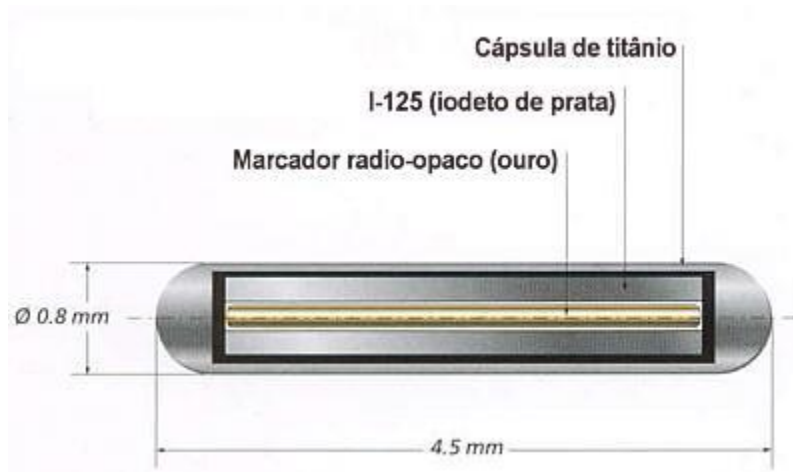


Figura 2. Semente livre de lodo 125.

A figura ilustra uma semente livre de lodo 125 para implantação através de agulhas por acesso perineal. Pode-se identificar seu conteúdo com o iodo e a porção radiopaca que permite sua visualização pelos métodos de imagem (40).

Para a realização do procedimento o paciente necessita de uma avaliação adequada pré-operatória. O procedimento geralmente é bem tolerado e pode ser realizado em caráter ambulatorial. Antes de iniciar, é importante a realização de sondagem vesical de demora. Este fato além de proteção da uretra é fundamental para evitar casos de retenção urinária após a terapêutica por conta do edema da glândula pelo trauma cirúrgico. Estudos mostram um aumento do volume da próstata em 40 a 50% por conta do edema gerado no local, principalmente no primeiro mês de tratamento (41).

O paciente fica em posição de litotomia e se identifica a glândula ao ultrassom transretal para se planejar a localização de onde as sementes serão implantadas (Figura 3). Realiza instalação de um marcador chamado de *“Template”* que serve para guiar as punções na região perineal. A colocação dos implantes deve ser exata para poder contemplar toda a glândula. Com isso a dose poderá ser homogênea e o resultado mais consistente.

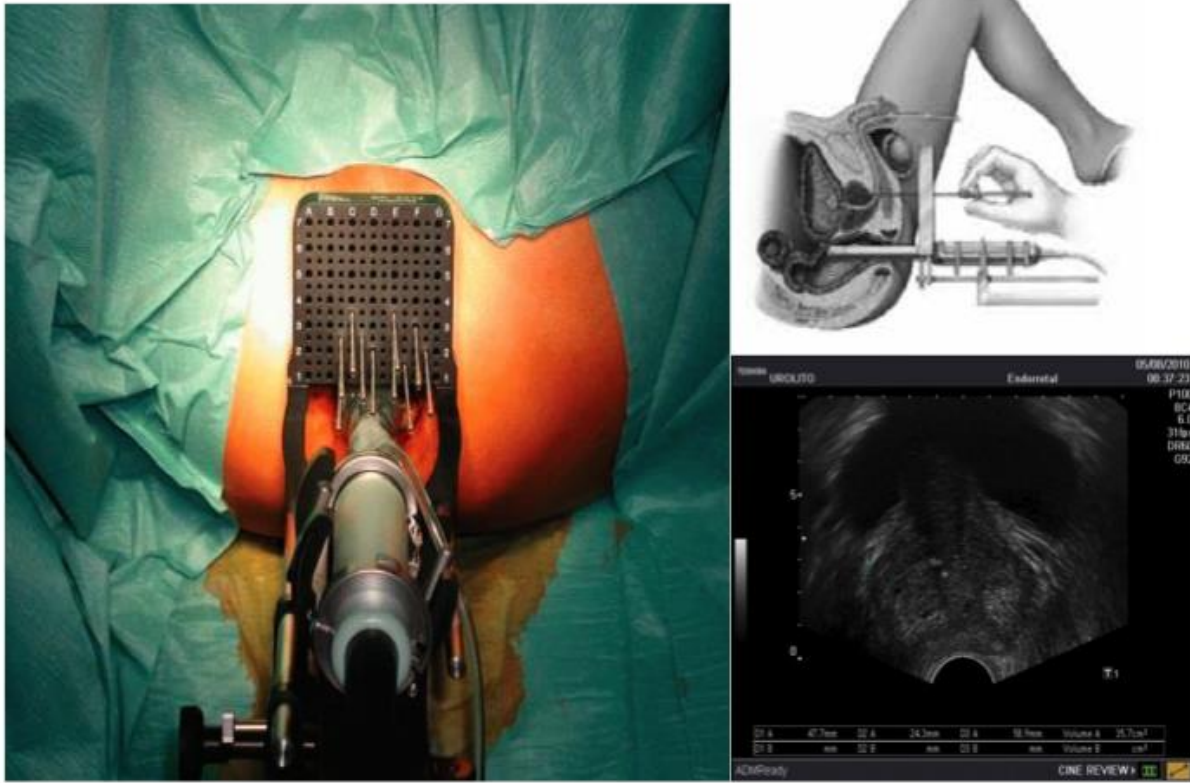


Figura 3. Planejamento cirúrgico (42-44)

Neste momento o paciente se encontra em posição de litotomia, anestesiado e sondado com “*Template*” perineal e ultrassonografia transretal bidimensional locado para planejamento da inclusão das sementes. A direita em cima, corte sagital mediano ilustra a relação exata do posicionamento das agulhas na próstata e em baixo a direita, a visão conseguida com o ultrassom transretal.

C) Dose e Dosimetria

O objetivo primordial da braquiterapia consiste em fornecer a dose adequada para o volume da próstata que necessita ser tratada. Herr demonstrou resultados insuficientes com doses entre 100 e 140Gy. Doses superiores a estas promovem um controle da doença com melhores resultados (45). Em 2000, a American Association of Physics and Medicine (AAPM) recomendou a dose terapêutica para 144Gy com margem de segurança de 5mm. Caso seja utilizado para pacientes com intermediário ou alto risco, há necessidade do ajuste da dose da braquiterapia quando se realiza a associação com a radioterapia externa (46).

O implante geralmente se aplica com a inserção de 70 a 120 sementes na próstata com utilização de agulhas e com o auxílio do ultrassom como guia. Esta variação no número das sementes ocorre, pois se leva em consideração o tamanho da glândula.

A aplicação das sementes deve ser monitorada constantemente para que não haja áreas com falha de implantação e necessite de novo procedimento para corrigir tal equívoco. Este fato pode ser evitado usando uma dosimetria dinâmica que permite que durante o procedimento, as sementes sejam monitoradas, e as áreas que necessitam de implantes sejam identificadas. Este fato ajuda a contemplar totalmente a glândula e não ocorrer falhas. Pode-se conseguir isso através do ultrassom transretal e o arco C móvel não isocêntrico (47-48).

Após a realização do procedimento devemos calcular a dose de radiação atingida na glândula. O uso de radiografia simples de pelve é inadequado e a tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética e a utilização de software com reconstrução 3D podem evidenciar com maior acurácia a medida da radiação (Figura 4). Esta dosagem é fundamental para se avaliar a qualidade dos implantes (Quadro 2).

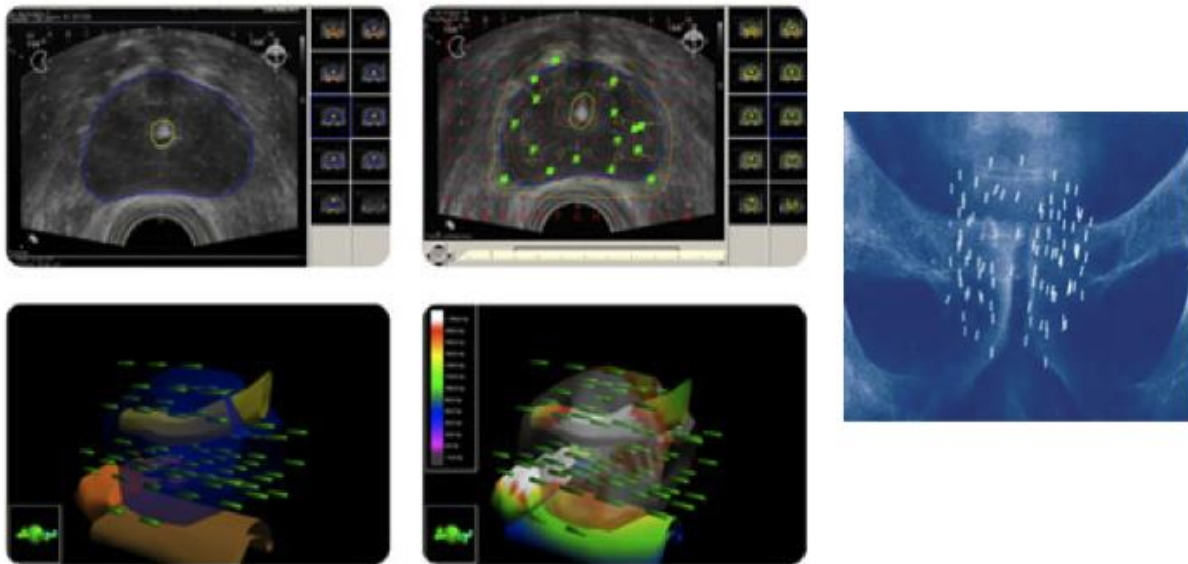


Figura 4. Sistema de reconstrução tridimensional do implante das sementes (49-50)

Esta figura evidencia uma reconstrução tridimensional utilizando um software Variseed versão 8.0.

Utiliza-se o ultrassom associado à fluoroscopia e se consegue reconstrução da imagem. Assim se obtém exata posição das sementes implantadas na glândula. Imagem a direita representa uma radiografia de pelve com as sementes implantadas na próstata.

Classificamos a dosagem através do sistema da ABS (American Brachytherapy Society) (37):

Quadro 2. Classificação de dose “American Brachytherapy Society” (ABS)

Classificação ABS	
D100: dose que cobre 100% da próstata	
D90: dose que cobre 90% da próstata	
V100: porcentagem do volume da próstata que recebeu 100% da dose prescrita	
V150: porcentagem do volume da próstata que recebeu 150% da dose prescrita	

Outro fator importante seria o momento adequado para a realização da mensuração da radiação. Por conta do edema pós-implante, isso pode gerar um erro de medida. Waterman demonstrou um aumento do volume da próstata em 40 a 50%, principalmente no primeiro mês após o tratamento (41). Este fator poderia falsear a mensuração e atrapalhar a acurácia do método. Alguns autores orientam a medida após quatro semanas da aplicação (51).

D) Complicações

Os principais efeitos colaterais do uso de radiação são os efeitos actínicos sobre o trato digestivo e urinário. Sintomas como diarreia ocorrem cerca de 25 a 50% dos casos e dor anal e sangramento intestinal atingindo 12 a 39% (52).

Já no trato urinário, as complicações mais frequentes são disúria, polaciúria, incontinência, hesitação e hematúria. Incontinência ocorre principalmente em paciente submetidos à ressecção transuretral da próstata previamente, podendo ocorrer em até 61% (52).

E) Seguimento

A queda do PSA é progressiva e depende do volume da glândula, da agressividade do tumor e da qualidade da terapêutica. Define-se o menor PSA atingido pelo paciente como PSA-nadir e este se apresenta como importante fator que mensura a terapêutica.

O valor do PSA-nadir ocorre cerca de 18 a 27 meses após o procedimento (53). Critérios associados à recorrência bioquímica tiveram que ser definidos para se mensurar a terapêutica e identificar aqueles pacientes que apresentariam falhas

no tratamento e que necessitariam de complementação do mesmo. A definição de recorrência bioquímica segue principalmente as orientações do PSA nadir. Um ponto de corte para o PSA que indica melhor evolução do nadir foi estipulado como valores entre 0,5 e 1,0 (54).

A presença de três aumentos consecutivos do PSA-nadir de acordo com o consenso de ASTRO (11-14) se configurou inicialmente como fator para recorrência bioquímica. Atualmente, o critério mais utilizado é o do consenso de Phoenix de 2005 (PSA-nadir + 2) que se mostrou mais adequado para prever resultados (55).

A elevação momentânea do PSA nadir com posterior retorno ao padrão decrescente é conhecida como efeito “*bounce*”. Este fato ocorre em cerca de 35% dos pacientes tratados com braquiterapia e ainda que possa ser um fator de confusão em curto prazo, geralmente não influencia o resultado do procedimento em longo prazo de acompanhamento (56).

Ainda há controvérsias em relação aos melhores preditores de prognóstico nos pacientes submetidos à braquiterapia. Alguns estudos tentam identificar fatores que possam melhorar a sensibilidade destes preditores e evitar assim atraso no diagnóstico de recidiva e na possível necessidade de tratamento adjuvante.

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVO

A literatura ainda não é capaz de definir bons marcadores de prognóstico para os pacientes submetidos a tratamento minimamente invasivo no câncer de próstata. Alguns autores consideram inadequados os critérios de D'Amico para o acompanhamento de pacientes submetidos à braquiterapia, pois se limitam a dados da biópsia (57,36).

A estratificação de risco da doença através de fatores preditores de resultados do tratamento pode permitir planejamento e adequação da conduta, principalmente para pacientes com doença de alto risco.

OBJETIVO:

Identificar fatores preditores de resultados do tratamento do câncer de próstata através de braquiterapia (Iodo125).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto consiste em uma revisão de prontuários de pacientes atendidos em uma instituição médica da cidade de Campinas (Instituto Radium), referência em braquiterapia. Foram coletadas informações de forma prospectiva dos pacientes com câncer de próstata histologicamente confirmado com biópsias transretais guiadas por ultrassom. Estes pacientes foram tratados com implante intersticial transperineal de sementes permanentes de iodo-125 com uma dose de 145 Gy. A dose de radiação foi obtida por uma única aplicação realizada entre fevereiro de 2000 e fevereiro de 2011.

Os critérios de inclusão foram pacientes com tumor de próstata comprovado com biópsia ≥ 12 fragmentos, realizadas em centro de diagnóstico em patologia urológica, e incluindo pacientes com estadiamento adequado da doença (TNM). Foram excluídos pacientes que se submeteram a outras modalidades de terapia associada à radiação.

Os níveis de PSA pós-tratamento foram analisados utilizando método Immulite validado ® PSA kit, realizado a cada três meses durante os primeiros dois anos, a cada seis meses durante o terceiro ano, e depois anualmente.

A recorrência bioquímica (BR) foi definida como qualquer aumento de PSA ≥ 2 ng/ml superior ao valor de nadir ("PSA nadir + 2", definição de Phoenix) (14), assim como o início de terapias secundárias, em especial da iniciação de terapia de bloqueio hormonal (AA).

O termo de consentimento livre e esclarecido não foi necessário por conta de ser um trabalho realizado através de revisão de prontuários de forma sigilosa e não envolver exposição dos pacientes.

As variáveis utilizadas foram classificadas como contínuas e categóricas de acordo com o seguinte:

- As variáveis contínuas: idade, escore de Gleason, PSA pré-tratamento, PSA-nadir em 12 meses, o volume da próstata, o número de fragmentos positivos da biópsia, a porcentagem de fragmentos positivos da biópsia, V100 (porcentagem do volume da próstata que receber 100% da dose prescrita), V150 (porcentagem do volume da próstata que receber 150% da dose prescrita), D90 próstata (porcentagem do volume da próstata que receber 90% da área da próstata).

- As variáveis categóricas: idade (> 70, 60-70, 50-60, <50 anos), a pontuação de Gleason (<7 contra ≥ 7), o PSA pré-tratamento (<10 vs ≥ 10 ng / ml), grupos de risco de D'Amico (33) (baixo, médio ou alto risco), volume da próstata (<30, 30-40, >40 g), invasão perineural (presente contra ausente), estágio (T1c, T2a ou T2b + T2c), salto do PSA (não contra sim).

3.1 A análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o teste do qui-quadrado para comparação de proporções ou teste exato de Fisher (para valores esperados inferiores a 5); o teste de Mann-Whitney foi usado para comparação das variáveis numéricas entre dois grupos, caso não haja distribuição normal das variáveis. Modelo de regressão logística multivariada foi utilizado para identificar preditores de recorrência bioquímica (BR).

Análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic), a área sob a curva (AUC), o intervalo de confiança de 95%, e os níveis de sensibilidade e especificidade foram calculados para as discriminações de “cut-offs” precisos para recorrência bioquímica (BR).

Análise do produto-limite de Kaplan-Meier usando o teste log-rank para comparação entre os grupos (PSA nadir e classificação de risco do D'Amico) e Cox

(tempo de evento) de regressão foram utilizados para definir os preditores de BR mais precisos.

O Sistema de software SAS para Windows (Statistical Analysis System), versão 9.1.3 (SAS Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC, EUA) foi utilizado para analisar os dados. O nível de significância para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

O resumo do estudo se apresenta na figura 5.

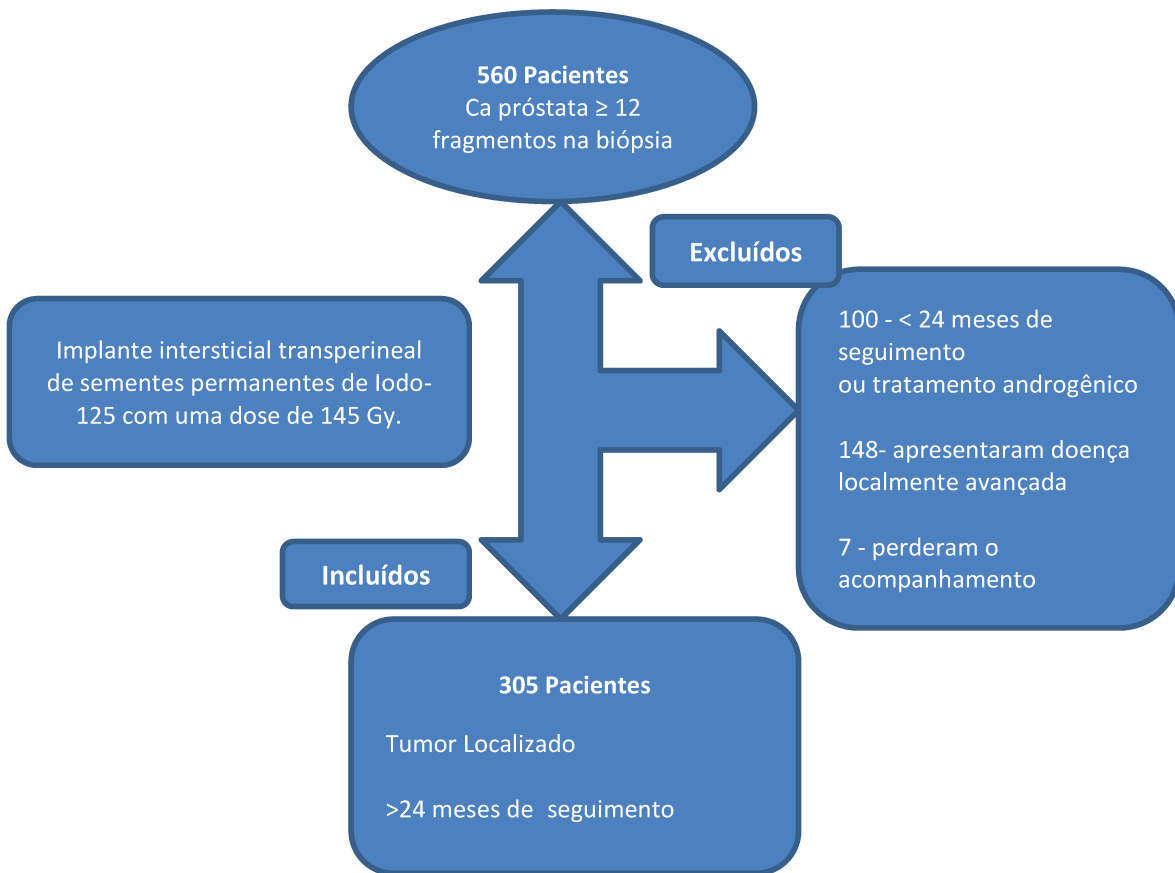


Figura 5. Desenho do estudo

Esta figura demonstra todo o desenho do estudo, evidenciando os fatores de inclusão e exclusão dos pacientes.

4. RESULTADOS

O estado clínico de apresentação dos pacientes é descrito na Tabela 2. A idade média foi de 63,93 anos (44 a 88) e a média do PSA pré-tratamento foi de 6,34 ng/ml (0,67-33,09). Acompanhamento médio geral foi de 75,35 meses (24-158,37). Média, mediana, desvio padrão e faixa de PSA nadir após um ano de tratamento foram de 0,54, 0,28, 0,94 e 0-8,8, respectivamente.

Tabela 2. Apresentação clínica dos pacientes

Apresentação clínica (n = 305)	
Média das Variáveis	
Idade (anos)	63,93 (44–88)
PSA pré- tratamento (ng/mL)	6,34 (0,67-33,09)
PSA N (%)	
< 10	269 (88,20 %)
10–20	33 (10,82 %)
> 20	3 (0,98 %)
Gleason score N (%)	
2–6	254 (83,28 %)
7	46 (15,08 %)
8–10	5 (1,64 %)
Grupo de risco D'Amico N (%)	
Baixo	212 (69,51 %)
Intermediário	85 (27,87 %)
Alto	8 (2,62 %)
TNM estadio N (%)	
T1c	195 (63,94 %)
T2a	73 (23,93 %)
T2b	20 (6,56 %)
T2c	17 (5,57 %)

Recorrência bioquímica ocorreu em 17 pacientes (5,57%) e 288 pacientes (94,43%) estavam livres da doença no período de acompanhamento. Sobrevida Câncer Específica (CSS) foi de 100% e a sobrevida global (OS) foi 98,03%.

Cinquenta e seis dos 305 pacientes (18,4%) experimentaram um salto (“*bounce*”) do PSA durante o seguimento, com valor mediano de 1,18 ng/mL (intervalo de 0,62-4,02) e um tempo médio de aparecimento de 20,1 meses (variação 13-38). Apenas uma BR foi observada no grupo de pacientes que apresentaram “*bounce*”. Indicadores de dosimetria (qualidade Implantes-doses de braquiterapia) são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Indicadores de qualidade dos implantes de braquiterapia (doses de braquiterapia) (n = 305)

Qualidade dos implantes de braquiterapia (doses de braquiterapia) (n = 305)				
Variável	Média	SD	Min.	Max.
V100 Gy	91,00	9,43	79,62	100,00
V150 Gy	67,51	19,32	38,03	96,92
D90 (no tratamento)	143,75	22,77	103,51	172,79
D90 1 mês	143,58	22,74	102,87	172,59
D90 6 mês	149,10	23,76	106,66	192,10
D90 média	146,35	21,40	102,09	175,15

V100 e V150-a porcentagem do volume da próstata que recebeu 100 e 150 % da dose prescrita, respectivamente.

D90 – dose mínima em Gy cobrindo 90 %do volume da próstata

SD – desvio padrão

Min-. Mínimo

Max-. Máximo

A Tabela 4 mostra as análises multivariadas e univariadas mais relevantes, respectivamente. A análise multivariada mostrou que apenas as variáveis do PSA-nadir em um ano e idade foram significativamente relacionados com BR: o risco aumenta 87,3% para cada unidade de PSA-nadir (OR = 1,87, $p < 0,001$; IC 95%= 1,31-2,67), e 4,7 vezes para aqueles com menos de 50 anos comparado com > 70 (OR =4,69, $p = 0,04$; IC 95% = 1,39-18,47).

Tabela 4. Regressão de variáveis Univariadas e Multivariadas para recorrência bioquímica (n = 305)

Variável	Categoria	p	OR	95 % CI OR
PSA pré -tratamento (ng/mL)	< 10 (ref.)	–	1	–
	>10	0,447	1,66	0,45–6,07
Volume Próstata (cm ³)	>30 (ref.)	–	1	–
	30–40	0,697	1,24	0,42–3,64
	>40	0,451	1,71	0,42–6,97
Gleason	>7 (ref.)	–	1	–
	>7	0,916	1,07	0,30–3,87
Invasão Perineural	Não (ref.)	–	1	–
	Sim	0,604	0,58	0,07–4,54
Frag Positivo (n)	CV	0,214	0,79	0,55–1,14
PSA-nadir em 1 ano (ng/mL)	CV	<0,001	1,87	1,31–2,67
Risco D'Amico	Baixo (ref.)	–	1	–
	Intermediário	0,093	2,33	0,87–6,26
	Alto	0,552	1,25	0,07–23,38
Idade (anos)	>70 (ref.)	–	1	–
	60–70	0,247	0,42	0,10–1,82
	50–60	0,396	0,53	0,12–2,29
	<50	0,014	5,07	1,39–18,47
Estadio (ref.)	T1c	–	1	–
	T2a	0,097	0,18	0,02 – 1,37
	T2b + T2c	0,681	0,73	0,16 – 3,34
V150 gyp (%)	CV	0,232	1,07	0,96–1,20
V100 gyp (%)	CV	0,172	0,97	0,93–1,01
D90 (Gy)	CV	0,161	0,99	0,97–1,01
PSA bounce	Não (ref.)	–	–	1
	Sim	0,18	0,36	0,08–1,61

ref, o nível de referência; IC 95% OR, intervalo de confiança de 95% para a taxa de risco; fragmentos positivos, o número de fragmentos de biópsia com tumor; D90, a dose mínima que cobre 90% do volume da próstata, e V100 V150, a percentagem de volume de próstata recebendo 100 e 150% da dose prescrita, respectivamente; CV, os valores de variáveis contínuas negrito indicam os valores de p significativos estatisticamente.

Após definir o PSA nadir em 12 meses como fator discriminante entre os pacientes com maior ou menor chance de progressão bioquímica, utilizamos a curva ROC para se definir o seu ponto de corte ótimo. O nadir do PSA em um ano de 0,285 foi ponto de corte que maximiza significativamente a sensibilidade e especificidade em discriminar doentes com e sem progressão bioquímica (AUC=0,78, $p < 0,001$, IC 95%=0,68-0,89). Este valor proporciona uma sensibilidade de 94,1% e especificidade: 53,1% (Figura 6).

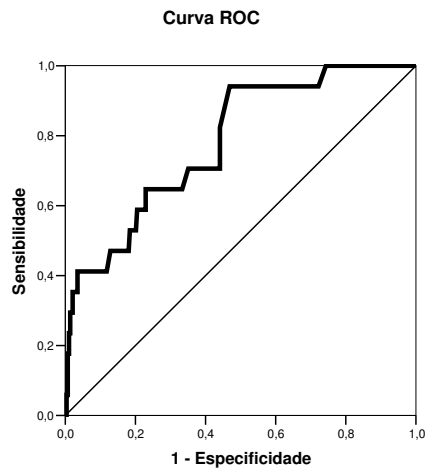


Figura 6. Curva ROC evidencia a sensibilidade e especificidade do nadir do PSA

Esta figura evidencia a curva ROC em relação ao PSA-nadir após um ano de acompanhamento. AUC: 0,782, Sensibilidade: 94,1%; Especificidade: 53,1%, IC 95% AUC: (0,676; 0,889); $P < 0,001$, Ponto de Corte: PSA nadir $\geq 0,285$

Figuras 7 e 8 ilustram as curvas de Kaplan-Meier em relação à sobrevida livre de doença para os pacientes classificados de acordo com o nadir de PSA em um ano ($<0,285$ vs $\geq 0,285$) e os grupos de risco de D'Amico (baixo risco vs intermediário + alto risco), com $p < 0,001$ e $p = 0,24$, respectivamente.

Devido ao pequeno número de paciente em nosso estudo classificados como alto risco de D'Amico, foi optado por associá-los ao grupo de risco intermediário para que se pudesse realizar uma análise mais representativa.

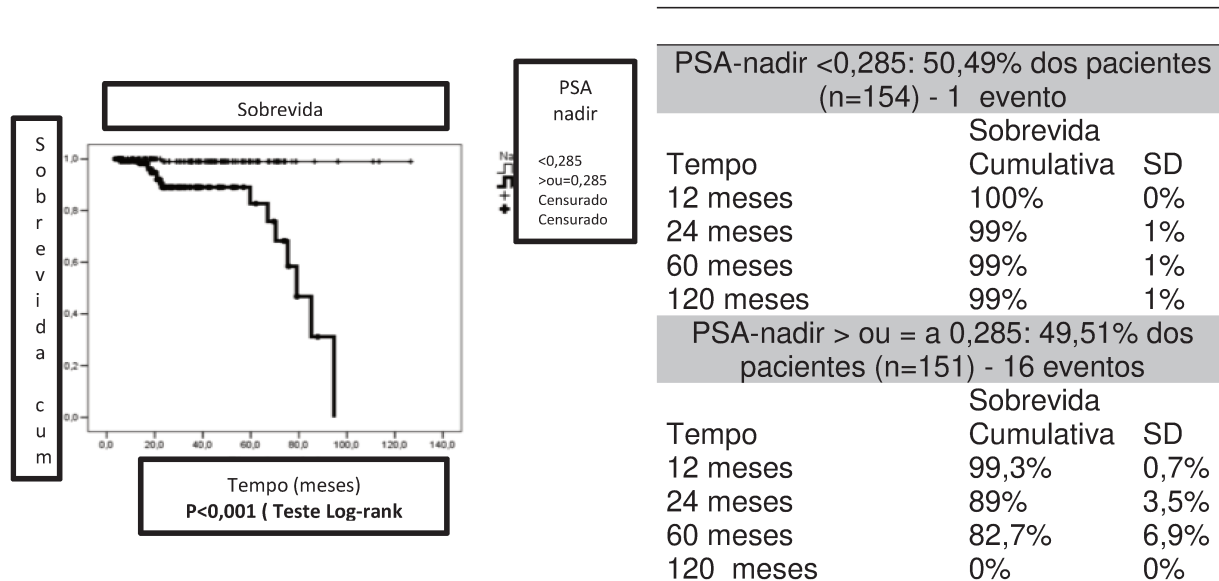


Figura 7. Análise de Kaplan–Meier para PSA-nadir em 1 ano e tempo recorrência bioquímica

Pode-se evidenciar nestas figuras a diferença significativa na sobrevida dos pacientes de acordo com o PSA-nadir. Maior sobrevida livre de doença para pacientes com PSA-nadir menor que 0,285 comparando com aqueles com PSA-nadir maior que 0,285 ($p < 0,001$).

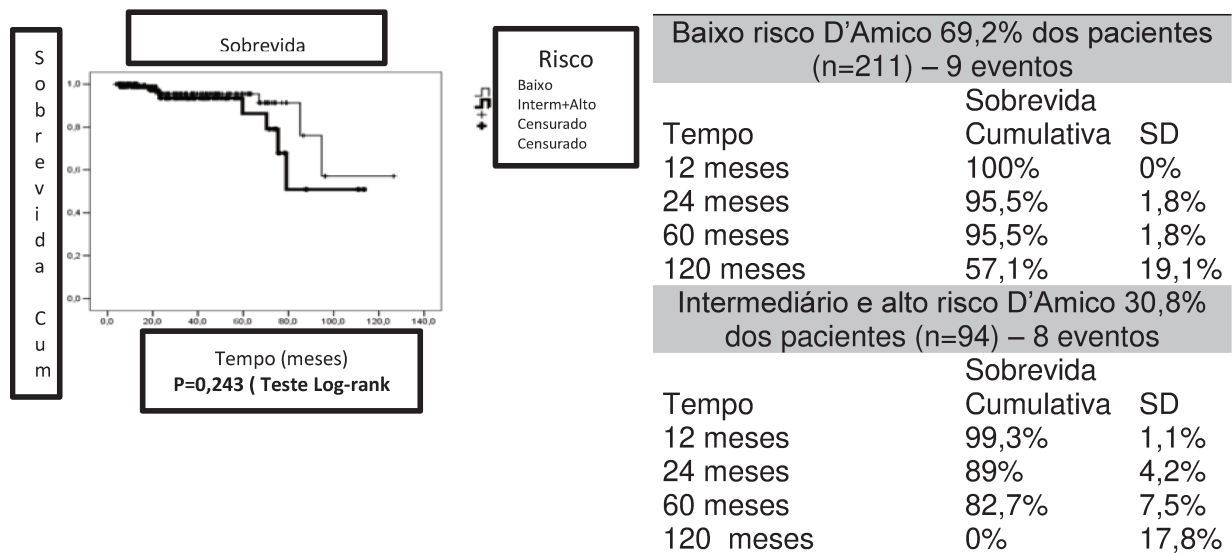


Figura 8. Análise de Kaplan–Meier para grupo de risco e tempo de recorrência bioquímica

Esta figura evidencia a comparação dos pacientes discriminados de acordo com os critérios de D'Amico. Pode-se observar que não há diferença significativa entre os grupos de baixo risco e intermediário + alto risco para sobrevida livre de doença ($p=0,24$).

Mesmo não sendo o nosso foco principal, as evidências de complicações foram incomuns; nenhum grau 3 ou 4 de complicação foi relatada e apenas 31,4% dos pacientes apresentaram grau ≤ 2 de toxicidade urinária ou retal (58).

5. DISCUSSÃO

A Sociedade Americana de Braquiterapia (ABS) recomendou braquiterapia como monoterapia em pacientes com estágios clínicos T1- T2a, com níveis de PSA de 10 ng/ml ou menos, e uma pontuação de Gleason de 6 ou menos (pacientes classificados como tumores de baixo risco por D'Amico classificação). Estes se apresentam sem BR em 87 % - 96 % em 5-10 anos (37).

A indicação atual para braquiterapia se faz para casos de doença em estágio bem diferenciado com taxas de insucesso no controle da doença variando entre 1-14%. Para tumores moderadamente diferenciados estudos evidenciam a falha no controle local por volta de 11-28% e para tumores indiferenciados o insucesso pode variar de 18-82%. Neste ultimo, a radioterapia externa foi melhor que a braquiterapia (59).

Nos tumores bem diferenciados, não se demonstrou diferença significativa entre o uso de radioterapia externa e a braquiterapia. Insucesso no controle local de 7-11% com Radioterapia externa contra 11-12% com a braquiterapia (60). Aproximadamente 30% dos pacientes tratados com braquiterapia apresentam recorrência bioquímica com o passar do acompanhamento (61).

Vários trabalhos foram desenvolvidos com o passar dos anos para se definir o resultado da braquiterapia sobre o tumor de próstata. Potters e colaboradores estudaram 765 pacientes submetidos à braquiterapia e os classificou em três grupos: Favoráveis (PSA \leq 10 e Gleason \leq 6); Intermediários (não atendiam um dos critérios anteriores); Desfavoráveis (não atendiam nenhum dos critérios anteriores). Avaliando a sobrevida livre de recorrência do PSA (ASTRO) em cinco anos, o grupo favorável apresentou 93% de sobrevida, enquanto o grupo intermediário 77%, e o grupo desfavorável 62% (62).

Estudos com período de acompanhamento de mais de 10 anos após a braquiterapia, mostram resultados equivalentes aos de outras modalidades de tratamento do câncer da próstata como a prostatectomia radical e radioterapia externa. Para os pacientes de baixo risco, o controle de PSA é esperado entre 77% a 97% dos casos e 81% dos casos de risco intermediário (63). Este fato vem em concordância aos achados em nosso estudo com taxa de sobrevida livre de doença de 98,43%.

O implante de sementes de I^{125} com baixa dose (145 Gy) tem sido um procedimento comumente realizado para tumores restritos a glândula, e este método é considerado muito eficaz, comparado aos resultados obtidos com a prostatectomia e a radioterapia externa (64).

Recentemente demonstraram que a braquiterapia é uma opção de tratamento altamente eficaz, apoiando nossos resultados (65). Ao mesmo tempo, o PSA final, ou mais aplicável, o PSA-nadir, reflete o equilíbrio entre a dose de radioterapia, a qualidade dos implantes, bem como a real agressividade do tumor e a sua capacidade de resposta a radiação.

Vários trabalhos vêm sendo realizados em busca de identificar os melhores preditores de prognóstico para os pacientes submetidos à braquiterapia. Alguns estudos puderam evidenciar como preditor o Escore de Gleason (66), PSA inicial (38), PSA final (57), PSA-nadir (67), grupo de risco (68), percentagem de biópsias positivas (69), a dose e o número de séries de braquiterapia e a qualidade de implantes (70) foram fatores preditores de resultados relatados para radioterapia (71). Observamos em nosso estudo que os pacientes com alto risco de BR foram aqueles com maior nadir de PSA em um ano e aqueles com menor idade (<50 versus > 70 anos) em análise multivariada.

O uso de valores de PSA pré-tratamento já se mostrou fator prognóstico independente. Após 4 a 10 anos, o controle bioquímico da doença varia de 48% a

100% quando o PSA inicial for menor que quatro, 55% a 90% para PSA inicial entre 4 e 10, 30 a 89% para PSA inicial entre 10 e 20, e <10% quando o PSA inicial for >20 (72). Este fato não foi evidenciado em nosso estudo.

Segundo trabalho de Lo e colaboradores, quando os pacientes atingem valores de PSA abaixo de 0,4, e principalmente abaixo de 0,2, o risco de progressão bioquímica baseado no valor de PSA é muito baixo (<1%). Este fato evidencia que PSA pós-tratamento baixo se faz como um preditor negativo de recorrência da doença (52).

Em análise multivariada revelou-se que o status de PSA após o tratamento teve o efeito mais significativo sobre CSS (38). Outro estudo com 119 pacientes, o tempo necessário para que o PSA dobre de valor durante a recidiva (PSA DT) e o tempo para que ocorra a falha do controle do PSA foram os preditores mais significativos de desenvolvimento de metástases à distância (57).

Fato importante é que, para um mesmo DT PSA, pode ocorrer numa vasta gama de PSA-nadir, limitando a distinção dos pacientes de alto risco dos de baixo risco de progressão. Com isso, um mesmo DT do PSA apresentando um maior PSA-nadir, pode representar doença mais agressiva. Além disso, o valor do PSA-nadir precede o aparecimento do PSA DT na identificação de progressão da doença na maioria dos pacientes (38,57). Este fato limita a utilização do PSA DT, pois quando utilizado, pode gerar um atraso na complementação/salvamento do tratamento.

O valor do PSA-nadir ideal (ponto de corte) e o melhor momento para sua identificação ainda devem ser mais bem definidos. Para a definição deste valor absoluto de corte deve ser levado em conta o volume da próstata e o PSA inicial, bem como, relacionar com a pontuação de Gleason.

O PSA-nadir pode demorar até dois anos para se definir, e este fato atrasa a identificação dos pacientes que terão pior evolução. Na tentativa de minimizar tal efeito, se propôs uma quantificação do PSA em vários momentos da evolução pós

braquiterapia e pode-se concluir que um PSA baixo aos 12 meses foi importante fator independente em discriminar paciente com melhor ou pior evolução.

Embora autores utilizassem ponto de corte do PSA nadir de 0,5 ng/ml para prever piores resultados (67,70,73), Guarneri e colaboradores utilizaram análise de cluster para identificar o ponto de corte de 0,35 ng/ml entre 105 pacientes. Neste trabalho conseguiu-se definir que valores de PSA nadir abaixo deste ponto apresentavam menores taxas de progressão bioquímica (74).

Nosso estudo, utilizando a curva ROC, consegue definir que o valor de PSA nadir em um ano $\geq 0,285$ discrimina de forma significativa os pacientes com e sem BR, sem apresentar impacto do “*bounce*” do PSA. Este fato se correlaciona com o valor ideal do PSA atingido pelos pacientes submetidos a prostatectomia radical (PSA menor ou igual a 0,2) (24). Além disso, foi obtido através de cálculo estatístico com a curva ROC, o que fortalece seu poder diagnóstico.

Reforçando nossos dados, há muitos estudos contemporâneos que sugerem que PSA-nadir é muito mais do que um resultado de tratamento, é um importante fator prognóstico pós-tratamento (75). Um estudo com 142 doentes, o nadir do PSA após um ano foi correlacionado com recorrência: ≤ 1 (3%) , de 1 a ≤ 4 (50%) , ≥ 4 (100%) (73).

Em uma combinação de dados de onze instituições, a sobrevida livre de doença (DFS) em oito anos foi de 92%, 86%, 79%, e 67%, respectivamente, para os doentes com valores de PSA-nadir de 0-0,49, 0,5-0,99, 1,0-1,99, e $>2,0$ ng/ml ($p < 0,001$) (76).

Em estudos preliminares, a classificação de prognóstico consagrada de D'Amico falhou na estratificação dos pacientes quando foram tratados com braquiterapia (57). Um argumento forte é que esta classificação está mais bem indicado para casos submetidos à prostatectomia radical. Nesta ocasião, toda a próstata é examinada, evitando limitações de amostragem da biópsia, principalmente relacionadas com preparo e classificação. Isto aumenta a confiabilidade da classificação de Gleason.

Para a escolha dos pacientes para o tratamento, o uso das características da biópsia é fundamental. Apenas 33% dos pacientes com apenas um fragmento acometido na amostra biopsiada apresentam tumor unilateralmente quando analisado a glândula final após prostatectomia radical. Apenas de 29,3% das biópsias com tumores unilaterais foi confirmada na análise da glândula pós-cirurgia radical (77).

Outro fator importante seria o grau de sub-estadiamento das biópsias de próstata. A braquiterapia utiliza dados baseados na amostra dos fragmentos e não consegue uma avaliação completa de todo tumor como ocorre com os pacientes submetidos à prostatectomia radical. Andrea e colaboradores demonstraram cerca de 30% de piora do score de Gleason comparando a biópsia com o resultado de prostatectomia (77).

Reis et al. analisaram o escore de Gleason da biópsia comparada com o resultado de prostatectomia em 343 pacientes. Foi visto discordância em 45,7% dos casos, com piora dos resultados em 37,32% e melhora do escore em 8,45%. Além disso, quando há piora do escore de Gleason, este se acompanha de maior agressividade da doença, com maior índice de invasão extracapsular da glândula e invasão de vesículas seminais (36).

Já a braquiterapia não se beneficia do resultado patológico final, e este fato pode comprometer o poder prognóstico deste escore. Em nosso estudo pode-se evidenciar que pacientes com baixo risco de D'Amico obtiveram resultados semelhantes em relação à progressão bioquímica quando comparados aos pacientes de intermediário e alto risco ($p=0,243$). Este fato apoia a limitação da classificação de D'Amico em prever resultados dos pacientes que são tratados com braquiterapia.

Apesar das indicações da ABS para braquiterapia serem principalmente para casos de baixo risco, nossos resultados sugerem que mesmo os pacientes classificados como tumores intermediários e de alto risco pela categorização D'Amico podem ter vantagem com o uso de braquiterapia se o PSA nadir em um

ano atingir valores menores que 0,285. Isto se mostra como um fator prognóstico independente para BR, com potencial para substituir escore de D'Amico.

Neste momento, um viés relacionado à idade existe dentro da comunidade urológica, com pacientes mais jovens sendo mais frequentemente encaminhados para prostatectomia radical em detrimento a qualquer radiação ou nenhuma terapia (13).

Comparando o uso de braquiterapia em homens com menos de 60 anos com pacientes mais velhos, estes tiveram resultados bioquímicos idênticos (78,79), sugerindo que a idade para o procedimento não deve ser um viés para a escolha do mesmo. Apenas alguns homens com menos de 50 anos foram selecionados para tal terapia (67), e isso gera um conjunto de dados restrito sobre este tratamento no tumor de próstata nesta faixa etária.

Com poucos dados a respeito deste conjunto de pacientes, sua comparação com os pacientes mais velhos fica comprometida. Além disso, o risco de um segundo tumor primário, e a necessidade de longo prazo de seguimento, são considerações importantes a serem discutidas caso a caso ao oferecer a braquiterapia para pacientes extremamente jovens (80,81).

Diante de todo o exposto, devemos avaliar as respostas atingidas pelos pacientes jovens de forma mais cautelosa, uma vez que a indicação de braquiterapia para estes pacientes é feita de forma muito restrita. Em nosso estudo, apenas 7,87% (n = 24) dos pacientes tinham menos de 50 anos de idade. Além disso, eles tendem a ter um seguimento mais prolongado com média de 80,85 meses e mediana de 81,97 meses (DP = 29,54 – faixa entre 24,93 a 165,03 meses). O desenvolvimento de novos estudos com amostragem mais significativa pode vir a contribuir para sanar a dúvida sobre o impacto da idade na sobrevida livre de recorrência bioquímica.

Em relação ao estudo apresentado, evidenciam-se pontos fortes importantes tais como: balanceada coleta prospectiva de dados contemporâneos; patologia diagnosticada através de pelo menos 12 amostras de próstata biopsiadas por um

único radiologista; fragmentos revisados em um centro de patologia urológica; trabalhando em uma equipe multidisciplinar de urologistas e oncologistas; uso da definição de recidiva de Phoenix para recorrência bioquímica com pelo menos 24 meses de seguimento. Apesar de todos estes fatos, não está livre de limitações relacionadas ao seu caráter retrospectivo.

Ainda assim, o nadir do PSA em um ano ≥ 0.285 representa um refinamento e uma evolução de um promissor fator prognóstico, sendo clinicamente importante, uma vez que ocorre em uma quantidade considerável de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado após o implante de sementes com baixa dose de iodo-125 na braquiterapia. Este fato acontece independente da classificação de risco de D'Amico. Além disso, um marcador prognóstico de 12 meses se destaca comparativamente com outros mais tardios, uma vez que a recorrência da doença pode ser identificada e tratada de forma mais precoce.

Mais “guidelines” devem considerar em mencionar PSA-nadir como importante fator prognóstico (principalmente aos 12 meses). Estudos futuros devem ser realizados de forma controlada para avaliar outros aspectos que possam influenciar na resposta tumoral. Um exemplo seria a dosagem de testosterona dos pacientes, uma vez que esta pode impactar no microambiente do tumor e no PSA-nadir. Além disso, seria necessário ampliar a investigação de outros fatores relacionados com o PSA-nadir, tais como o percentual de PSA inicial, o volume da próstata, bem como a relação com a pontuação de Gleason.

6. CONCLUSÕES

Metade (50,49 %) dos pacientes no cenário do câncer de próstata localizado tratados com iodo-125 braquiterapia alcançam PSA nadir em um ano menor que 0,28. Em nosso estudo, este se destacou como um fator prognóstico chave para sobrevida livre de doença, independente da classificação de risco de D'Amico.

7. BIBLIOGRAFIA

1. CANCER IN BRAZIL - Data from Population-Based Records. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativas/2012/index.asp> 3;
2. CANCER IN BRAZIL - Data from Population-Based Records. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa>;
3. Farkas A, Schneider D, Perotti M, Kummings KB, Word WS. National trends in the epidemiology of prostate cancer 1973-1994: evidence for effectiveness of prostate specific antigen screen. *Urology*. 1998, 52(3):444-9;
4. Brawer MK, Chetener MP, Beatie J, Buchner DM, Vessela RL, Lange PH. Screening for prostate specific antigen prostatic carcinomawith. *J Urol*. 1992, 147 (3):841-5;
5. Shahab AA, Soebadi DM, Djatisoesanto W, Hardjowijoto S, Soetojo S, Hakim L. Prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density cutoff points among Indonesian population suspected for prostate cancer. *Prostate Int*. 2013; 1(1): 23-30;
6. Nadler RB, Loeb S, Roehl KA, Antenor JÁ, Eggener S, Catalona WJ. Use of 2,6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J Urol* 2005;174(6):2154-7;
7. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schröder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I: Results of a retrospective evaluation of 1726 men. *Urology*. 1995 Dec;46(6):773-8;
8. Obek C, T Doganca, Sinan E, Erdogan S, Durak H. Core Length in Prostate Biopsy: Size Matters. *The Journal of Urology*. 2012; vol (187), 2051-55;

9. Gleason DF. *The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma*. In Tannenbaum M (ed.) *Urologic Pathology: The Prostate*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1977; 171-198;
10. Classificação Histológica de Gleason. Disponível em http://www.elrincondelamedicinainterna.com/2010_12_30_archive.html;
11. UICC União Internacional Contra o Câncer. Classificação TNM 7 edição. 2010. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/tratamento/tnm/exibe.asp?ID=8>
12. D'Amico AV, Whitting R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Reshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy for interstitial radiotherapy of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998a, 280 (11):969-74;
13. Pilepich MV, Bagshaw MA, Asbell SO, et al. Prostatectomy or radical radiotherapy in carcinoma of the prostate: the dilemma continues. *Urology* 1987, 30:18-21;
14. Rogers GB, Alder SC, et al. High Dose Brachytherapy is the Monotherapy Intermediate Risk Prostate Cancer *The Journal of Urology* Jan 2012, Vol 187, 109-116;
15. Epstein JI, et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v.271, n.5, p.368 -374, Feb. 1994;
16. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *Journal of clinical oncology*, New York, v.23, n.32, p.8165 - 8169, Nov. 2005;

17. National Comprehensive Cancer Network . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. 2010. Available at: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp>. Accessed on: 24 Mar.2010;
18. Pilepich MV, Bagshaw MA, Asbell SO, et al. Radical prostatectomy or radiotherapy in carcinoma of the prostate: the dilemma continues. *Urology* 1987, 30:18-21;
19. Bos WVD, et al. Focal Therapy in Prostate Cancer: International Multidisciplinary Consensus on Trial Design. *Eur Urol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.001>;
20. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53:68-80;
21. Walsh PC, Donker PJ. Impotence Following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128:492-7;
22. Amling CL, et al. Hazard of progression after radical prostatectomy for long - term clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *The Journal of Urology*, Baltimore, v.164, n.1, p.101 - 105, July 2000;
23. Ravery V. The significance of recurrent PSA after radical prostatectomy: benign versus malignant sources. *Seminars in urologic oncology*, Philadelphia, v.17, n.3, p.127 -129, Aug. 1999;
24. Amling CL et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most Appropriate cut point?. *The Journal of Urology*, Baltimore, V.165, n.4, p.1146-1151, Aug. 2001;
25. Wouters BG, Begg AC. Irradiation induced damage and the DNA damage response. In: Joiner M, Van der Kogel A, editors. *Basic Clinical Radiobiology*. 4ed. London: Hodder Arnold; 2009.p.11-26;

26. Roach M et al: Serum prostate specific antigen (PSA) and external beam radiotherapy Following survival for carcinoma of prostate. *Urology*. 2003 Apr; 61(4):730-5;
27. Kollmeier M, Zelefsky Mj. External beam radiotherapy for localized prostate cancer. In: Scandino EN, Linehan WM, Zelefsky MJ, Vogelzang N, eds. 4th ed. Philadelphia: Lioincott, Williams & Williams 2011. p 179-90;
28. Jonathan Waxman. *Urological Cancers in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag London Limited 2007: p.1-23;
29. Sveistrup J, Af Rosenschöld PM, Deasy JO, Oh JH, Pommer T, Petersen PM, Engelholm SA. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol*. 2014 Feb 4;9(1):44. doi: 10.1186/1748-717X-9-44;
30. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM et al. What dose of external- beam radiation is high enough for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 1; 68 (3):682-9;
31. Haab F, Beley S, Cornu JN et al. Urinary and sexual disorders Following localized prostate cancer management. *Bull Cancer* 2010, 97 (12):1537-49;
32. Wo J, Zietman AL. Why does androgen deprivation enhance the results of radiation therapy. *Urol Oncol* 2008, 26 (5):522 -9;
33. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, et al. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004; 22:2141-9;
34. Radge H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS. Modern prostate brachytherapy prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of follow -up observed. *Cancer*. 2000, 89(1):135 -41;

35. Khan F. Brachytherapy. In: Khan F The physics of radiation therapy.3ed.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.p 357-400;
36. Reis LO, Zani EL, Freitas LL, Denardi F, Billis A. Higher prostate weight is inversely associated with Gleason score upgrading in radical prostatectomy specimens. Adv Urol. 2013:710421;
37. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Galbreath RW, Blatt H, Lief JH. Following rectal function prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Oct 1, 48(3):667 -74;
38. Vigneri P, Herati AS, Potters L. The second decade of prostate brachytherapy : evidence based and cost outcomes. Urol Oncol. 2010 Jan-Feb, 28 (1):86-90;
39. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. 125iodine transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol 1983; 130(2):283-286;
40. Semente de Iodo 125 disponível em http://ruirodrigues.net/radioterapia/index.php?option=com_content&task=view&id=133&Itemid=44;
41. Waterman FM, Yeu N, Corn BW, Dickes Edema A associated with prostate brachytherapy 130Pd or 125I and its impact on postimplant dosimetry an analisys based on serial CT acquisition. 1998. Int J Oncol Biol.Phys.41:1111-5;
- 42.<http://www.paulorodarte.com.br/galeria-defotos/urologia/ultrassonografia-prostata-transretal/> January 2014;
- 43.<http://www.hifu-planet.com.br/cancer-da-prostata/os-tratamentos-January> 2014;

44. <http://hablemosdesalud.mx/la-braquiterapia-mejor-que-la-cirugia-en-cancer-de-prostata.aspx> January 18, 2014;
45. Herr HW. Interstitial irradiation for localized prostate cancer. *Semin Urol* 1983;1(3):222-228;
46. Wallace RE. 103Pd Brachytherapy dose prescription *Med Phys* 1999; 26 (9):2034-2035;
47. Kuo N, Dehghan A, Deguet A, Song DY, Prince JL, Lee and J. Dynamic Dosimetry System for Prostate Brachytherapy. *Proc SPIE*. 2013 Mar 8, 8671;
48. Jain M, Deguet A, Iordachita I, Chintalapani G, S Vikal, Blevins G, Le Y, Armour E, Burdette C, Song D, Fichtinger G. Intra-operative 3D guidance and edema detection in prostate brachytherapy using a non-isocentric arm. *Medical Image Analysis*. 2012,16(3):731-743;
49. <http://oncologiaradioterapicamir2010.es.tl/Braquiterapia.htm> - January 2014;
50. <http://www.radium.com.br/index.php/braquiterapia-de-baixa-taxa-de-dose> January 2014;
51. Yue N, Chen Z, Peschel R, Dicker AP, FM Waterman, R. Nath Optimum timing for image-based dose evaluation of 125I and 103PD prostate seed implants. *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics* Volume 45, Issue 4, Pages 1063-1072, 1 November 1999;
52. Thompson I, Thrasher JB, Aus G et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J.Urol* 2007; 2106-2131;
53. Lo AC, Morris WJ, Lapointe V, Hamm J, Keyes M, Pickles T, et al. Prostate-Specific Antigen at 4 to 5 Years After Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy Is a Strong Predictor of Disease-Free Survival. *International*

Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics. Volume 88, Issue 1, 1 January 2014, p87-93;

54- Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA. Prostate-specific antigen nadir: the optimum level after irradiation for prostate cancer. J Clin Oncol. 1996 Nov;14(11):2893-900;

55. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics. Volume 65, Issue 4, 15 July 2006, Pages 965–974;

56. Davis BJ, Horwitz EM, WR Lee et al. American Brachytherapy Society. American Brachytherapy consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 2012;11(1):6-19;

57. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure Following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG - ASTRO Phoenix Consensus Conference . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15 Jul 2006, 65(4):965-74;

58. Guia para notificação de reações adversas em oncologia / Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia - SOBRAFO; Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 2.ed. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2011;

59. Peschel RE, Fogel TD, Kacinski BM, Kelly K, Mate TP. Iodine-125 implants for carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985, 11 (10):1777-1781;

60. Schellhammer PF, Whitmore RB, Kuban DA, el - Mahdi AM, Ladaga LA. Morbidity and mortality of Local failure after definitive therapy for prostate cancer. *J.Urol* 1989, 141(3):567-571;
61. Crehangea G, Krishnamurthya D, Cunha JA, Pickett B, Kurhanewicz J, et al. Cold spot mapping inferred from MRI team at site of failure predicts biopsy -proven failure after permanent seed brachytherapy in prostate cancer patients: Implications for focal salvage brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 109(2013).p246-250;
62. Potters L, Cha C, Oshinsky G, Venkatraman E, Zelefsky M, Leibel S. Risk profiles to predict PSA relapse -free survival for Patients Undergoing permanent prostate brachytherapy. *Cancer J Sci Am* 1999; 5 (5):301-306;
63. Davis BJ, Horwitz EM, WR Lee et al. American Brachytherapy Society . American Brachytherapy consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012.11(1):6-19;
64. Hanada T, Yoroazu A, Kikumura R, Ohashi T, Shigematsu N. Assessing protection against radiation exposure after 125I prostate brachytherapy. American Brachytherapy Society in January 2014; *Brachytherapy*. 2014 Jan 14. pii: S1538-4721(13)00399-1. doi: 10.1016/j.brachy.2013.12.001;
65. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate - risk prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy monotherapeutic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1, 76(2):349-54;
66. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen -Year Biochemical Relapse -Free Survival , Cause - Specific Survival , and Overall Survival Following I (125) Prostate Brachytherapy in Clinically Localized Prostate Cancer : Seattle Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Oct 1, 81(2):376-81;

67. Rivard MJ, Butler WM, Devlin AM, Hayes JK, RA Hearn, EP Lief, Meigooni AS, Merrick GS, Williamson JF. American Brachytherapy Society recommends no change for prostate permanent implant dose prescriptions using iodine- 125 or palladium-103. *Brachytherapy*. 2007 Jan-Mar; 6(1):34-7;
68. Potters L, Morgenstern C, E Călugăru, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year permanent prostate brachytherapy outcomes Following in Patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2008 May, 179(5 Suppl):S20-4;
69. Stock RG, Cesaretti JA, Stone NN. Disease -specific survival Following the brachytherapy management of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1, 64(3):810-6;
70. Ko EC, Stone NN, Stock RG. PSA Nadir of < 0.5 ng / mL Following Brachytherapy for Early -Stage Prostate Adenocarcinoma is Associated with Freedom from Prostate - Specific Antigen Failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1, 83(2):600-7;
71. Stock RG, Cesaretti JA, Unger P, Stone NN. Local and distant recurrence in Patients with biochemical failure after prostate brachytherapy . *Brachytherapy*. 2008 Jul-Sep; 7(3):217-22;
72. Beyer DC, JB Priestley. Biochemical disease -free survival Following 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 37:559-563;
73. Taira AV, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief J, Adamovich E, et al. Long - term Outcome for Clinically Localized Prostate Cancer Treated With Permanent Interstitial Brachytherapy . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 1, 79(5):1336-42;
74. Guarneri, Botticella A, Ragona R, Filippi AR, Munoz F, Casetta G, P Gontero, Tizzani A, Ricardi U. Prostate - specific antigen kinetics after

brachytherapy for prostate-125 adenocarcinoma. World J Urol . 2013 Jul, 31(2):411-5;

75- Coen JJ, et al. Radical radiation for localized prostate cancer: Local persistence of disease results in a late wave of metastases. J Clin Oncol, 2002. 20 (15): p. 3199-205;

76. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi - institutional analysis of long- term outcome for stages T1 -T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 Feb 2007, 67(2):327-33;

77. Gallina A, Maccagnano C, Suardi N, Capitanio U, et al. Unilateral positive biopsies in low risk prostate cancer Patients diagnosed with transrectal ultrasound -guided biopsy extended the schemes not predict unilateral prostate cancer at radical prostatectomy. BJUI.2011;110:E64-8;

78. Bowes D, Crook JM, Wallace K, Toi A, Finelli A, Jewett MA, Fleshner N, Catton C. Results of the surgically derived nomogram to predict Gleason score upgrading applied to a cohort of Patients with " Favorable - risk " prostate cancer treated with permanent brachytherapy seed. Urology. 2012 Sep, 80 (3):649-55;

79. SH Stokes, JD Real, PW Adams, JC Clements, Wuertzer S, Kan W. Transperineal ultrasound -guided radioactive seed implantation for organ - confined carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Jan 15; 37(2):337-41;

80. Storey MR, RC Landgren, JL Cottone, JW Stallings, Logan CW, Fraiser LP, et al. Transperineal iodine 125 implantation for treatment of clinically localized prostate cancer: 5 -year tumor control and morbidity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Feb 1, 43 (3):565-7;

81. Burri RJ, Ho AY, Forsythe K, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Young men have equivalent biochemical outcomes Compared with older men after

treatment with brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010. Aug 1, 77 (5):1315-21;

82. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, SG Brammer, Allen ZA et al. Biochemical and functional outcomes Following brachytherapy with or without supplemental therapies in men < or = 50 years of age with clinically organ - confined prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2008 Dec, 31 (6):539-44;

83 . Abdel - Wahab M, Reis IM, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer - a SEER analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Sep 1, 72 (1):58-68;

84. Shapiro EY, Bahrami S, Morgenstern C, Napolitano B, Richstone L, Potters L. Long - term outcomes in younger men Following permanent prostate brachytherapy. *J Urol*. 2009 Apr, 181 (4):1665-71;

85. Morton JD, Peschel RE. Iodine-125 implants versus external beam therapy for stages A2, B, and C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988, 14(6):1153-1157;

86. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. Comparison of the 5 -year outcome and morbidity of three -dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine- 125 implantation for early -stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17 (2):517-522;

87. Koprowski CD, Berkenstock KG, Borofski AM, Ziegler JC, Lightfoot DA, Brady LW. External beam irradiation versus 125 implant in the definitive treatment of prostate carcinoma iodine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 21(4):955-960;

88. Roehl KA, et al. Cancer progression and survival rates Following anatomical retropubic radical prostatectomy in 3,478 consecutive patients: Long - term results. *J Urol*, 2004. 172 (3): p. 910-4;

89. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical -free progression and Local Control Following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. J Urol. 2005 Mar; 173(3):803-7;

8. ANEXO

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "Identificação de Fatores Preditivos de Resultados da Braquiterapia com Implante de Sementes Permanentes de Iodo-125 em Pacientes com Câncer de Próstata"

Pesquisador: Leonardo Oliveira Reis

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 20479513.0.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 374.513

Data da Relatoria: 27/08/2013

Apresentação do Projeto:

A identificação e refinamento dos fatores preditivos de resultados e morbidade são fundamentais na seleção ideal dos pacientes que podem se beneficiar de braquiterapia exclusiva como modalidade de tratamento do câncer de próstata. Objetivos: Identificar preditores de resultados em pacientes com câncer de próstata tratados com braquiterapia (Iodo-125). Métodos: Estudo retrospectivo utilizando banco de dados colhidos prospectivamente a partir de informações obtidas durante o tratamento e cuidado de pacientes com diagnóstico de câncer de próstata tratados com braquiterapia serão analisados para identificar fatores preditores de resultados do tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar fatores preditivos de resultados do tratamento do câncer de próstata através de braquiterapia (Iodo-125).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de um estudo onde serão analisados dados previamente armazenados de forma prospectiva em banco de dados, não envolvendo diretamente os sujeitos de pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados o projeto de pesquisa, a folha de rosto assinada pela Vice-Diretora da FCM e o termo de ciência da pesquisa da Instituição onde será realizada a pesquisa. O autor solicita dispensa do TCLE por se tratar de estudo retrospectivo que não envolverá contato com os sujeitos, cuja identidade deverá ser mantida em absoluto sigilo.

Recomendações:

Ao pesquisador cabe desenvolver o projeto conforme delineado, elaborar e apresentar os relatórios parciais e final, bem como encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (Resolução 466/2012 CNS/MS).

Em estudos retrospectivos, caso o pesquisador encontre dados que possam modificar o prognóstico ou tratamento dos sujeitos de pesquisa, recomenda-se que tais informações sejam transmitidas aos participantes e/ou anexadas ao prontuário para conhecimento da equipe clínica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo aprovação, com dispensa de apresentação de TCLE.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 374.513

CAMPINAS, 28 de Agosto de 2013

Assinador por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)