

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

EVOLUȚIA PSA LA PACIENȚII CU CANCER
PROSTATIC LOCALIZAT TRATAȚI PRIN
BRAHITERAPIE PROSTATICĂ

REZUMAT

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. ANICA DRICU

Doctorand:

Dr. DUDU CĂTĂLIN EMIL

Craiova
2013

CUPRINS

INTRODUCERE	1
LISTA CU ABREVIERI	2
1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	3
1.1 Noțiuni generale privind cancerul prostatic	3
1.1.1 Aspecte clinice	3
1.1.1.1 <i>Incidența</i>	4
1.1.1.2 <i>Mortalitatea</i>	5
1.2 Clasificare	5
1.3 Etiopatogenie și histopatologie	6
1.3.1 Etiopatogenie	6
1.1.3.1 <i>Factori genetici</i>	7
1.1.3.2 <i>Factori hormonal</i>	7
1.1.3.3 <i>Factori alimentari</i>	7
1.1.3.4 <i>Factori comportamentali</i>	8
1.3.2 Histopatologie	8
1.3.2.1 <i>Elemente de embriologie și histologie</i>	8
1.3.2.2 <i>Anatomie chirurgicală</i>	8
1.3.2.3 <i>Raporturi anatomice intrinseci</i>	9
1.3.2.4 <i>Raporturi anatomice extrinseci</i>	10
1.3.2.5 <i>Vascularizația</i>	10
1.3.2.6 <i>Inervația</i>	11
1.4 Tipurile histopatologice ale cancerului prostatic	12
1.4.1 Tumori epiteliale prostatice	12
1.4.2 Tumori neuroendocrine prostatice	14
1.4.3 Tumori mezenchimale prostatice	14
1.4.4 Tumori prostatice hematolimfoide	14
1.4.5 Tumori secundare și metastatice prostatice	14
1.5 Adenocarcinomul prostatic	15
1.5.1 Aspecte histopatologice	15
1.5.2 Leziuni proliferative intraepiteliale	16
1.5.3 Aspecte imunohistochimice în adenocarcinomul prostatic	17
1.5.4 Noțiuni de genetică moleculară	17
1.5.5 Prognosticul în adenocarcinomul prostatic	17
1.5.6 Examenul histopatologic	18
1.6 Diagnosticul cancerului prostatic	19
1.6.1 Examenul clinic	19
1.6.1.1 <i>Simptome clinice locale</i>	19
1.6.1.2 <i>Simptome clinice generale</i>	19
1.6.1.3 <i>Tușeul rectal</i>	20
1.6.2 Examen paraclinice	20
1.6.2.1 <i>Valoarea PSA</i>	20
1.6.2.2 <i>PCA3</i>	21
1.6.2.3 <i>Punția biopsie prostatică</i>	22
1.6.2.4 <i>Investigații imagistice</i>	23
1.6.2.5 <i>Stadializarea cancerelor de prostată</i>	26
1.6.2.6 <i>Clasificarea TNM a tumorilor prostatice</i>	29
1.7. Tratamentul cancerului prostatic	31
1.7.1 Modalități de tratament în cancerul prostatic	31
1.7.1.1 <i>Active surveillance și watchful waiting</i>	34
1.7.2 Prostatectomia radicală	34

1.7.3	Tratamentul radioterapic	35
1.7.3.1	<i>Brahiterapia prostatică</i>	36
1.7.4	Hormonoterapia	38
2.	CONTRIBUȚII PROPRII	39
2.1	Obiective	39
2.2	Importanța studiului	39
2.3	Material și metode	44
2.3.1	Material	44
2.3.2	Metode	45
2.3.2.1	<i>Brahiterapia</i>	45
2.3.2.2	<i>Colectarea de probe biologice și determinarea PSA</i>	47
2.4	Plan de lucru	48
2.4.1	Documentarea științifică	48
2.4.2	Realizarea părții experimentale	48
2.4.2.1	<i>Selecția și înregistrarea pacienților</i>	48
2.4.2.2	<i>Investigații</i>	48
2.4.2.3	<i>Tratamentul prin brahiterapie</i>	49
2.4.2.4	<i>Urmărirea pacientului</i>	49
2.4.2.5	<i>Prelucrarea statistică</i>	49
3.	REZULTATE	50
3.1.	Analiza a lotului studiat	50
3.1.1	Influența numărului de seeds folosite pentru brahiterapie	62
3.1.1.1	<i>Influența volumului inițial al prostatei</i>	63
3.1.1.2	<i>Influența vârstei</i>	65
3.1.1.3	<i>Influența valorilor baseline ale PSA</i>	66
3.2	Atingerea țintei PSA (≤ 1 ng/ml) în funcție de asocierea hormonoterapiei neoadjuvante/radioterapiei externe la 3, 6, 9, 12, 18, 24 și respectiv 60 de luni	69
3.3	Brahiterapie +/- radioterapie externă	79
3.4	Radioterapia externă	85
3.5	Probabilitatea de a avea o valori optime a PSA la 6 luni în funcție de scorul Gleason	90
3.6	Probabilitatea de a avea o valoare optimă a PSA la 9 luni în funcție de scorul Gleason	92
3.7	Probabilitatea de a avea o valoare optimă a PSA la 60 luni în funcție de scorul Gleason	94
3.8	Atingerea valorilor țintă PSA în funcție de stadiu (T1c, T2a, T2b și T2c)	98
3.9	Probabilitatea de a avea o valoare optimă a PSA la 6 luni în funcție de stadiu	100
3.10	Probabilitatea de a avea o valoare optimă a PSA la 9 luni în funcție de stadiu	103
3.11	Probabilitatea de a avea o valoare optimă a PSA la 60 luni în funcție de stadiu	105
3.12	Recădere, deces	109
3.13	Caracteristicile pacienților care au înregistrat recădere biochimică	111
3.14	Decese	113
4.	CONCLUZII	114
	Bibliografie	118
	Anexe	123

CUVINTE CHEIE

Adenocarcinom prostatic, Antigen Specific Prostatic (PSA), Brahiterapia prostatică, Prostatectomie radicală

INTRODUCERE

Brahiterapia prostatică cu implant permanent sub control ecografic transrectal, este o metodă modernă de tratament menită să completeze arsenalul terapeutic pentru cancerul prostatic localizat. Această modalitate terapeutică este posibilă numai prin colaborarea în cadrul unei echipe mixte formate din urolog, radioterapeut și un fizician medical.

Această metodă implică plasarea unor surse (seed) de Iod^{125} , în interiorul glandei prostatice, după un plan bine stabilit.

Scopul principal al acestei lucrări îl reprezintă urmărirea pe termen mediu și lung al rezultatelor oncologice, acest lucru realizându-se în special prin monitorizarea valorilor PSA (*prostate specific antigen*). Modificările biochimice ale PSA urmează o dinamică diferită decât cele apărute în cazul altor proceduri, cum ar fi radioterapia externă sau prostatectomia radicală. Din această cauză este foarte important să avem în vedere o definiție certă a fenomenelor de recurență biochimică și *bounce* PSA (Hăineală B, Dudu C, 2011).

1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Noțiuni generale privind cancerul prostatic

Depistarea precoce a cancerului prostatic oferă oportunitatea vindecării bolii și reducerii mortalității prin cancer. *Screening*-ul neoplasmului de prostată este cel mai dezbătut subiect în urologia mondială, existând peste 30.000 de lucrări în acest sens.

Încă de la începutul anilor '90 au existat două curente în ceea ce privește *screening*-ul cancerului prostatic. Unul era împotriva depistării precoce, celălalt, dimpotrivă, este pentru o depistare timpurie și un tratament adecvat al acestei afecțiuni. Protocoalele de *screening* variază de la cele agresive, când bărbații sunt verificați la 6-12 luni, începând cu vârstă de 40 de ani, până la neacceptarea *screening*-ului. Utilizarea PSA (*prostatic-specific antigen*) pe scară tot mai largă, inclusiv în țara noastră, și o informare mai bună au dus la o descoperire precoce a cancerului prostatic în rândul populației masculine.

Incidența. La nivel European se estimează, în prezent, aproximativ 260.000 de cazuri noi apărute anual. Astfel, cancerul de prostată reprezintă aproximativ 11% dintre toate neoplaziile apărute la bărbații din Europa (Villeneuve PJ, 1999) fiind cauza a 9% dintre decesele cauzate de cancer la bărbații din Europa (Villers AA, 1990).

Supraviețuirea relativă pe criterii rasiale la 5 ani a fost de 98,9% la populația albă și 94,9% la populația neagră. În statele din Europa, incidența cancerului prostatic a fost evaluată la 40/100.000. Țările nordice înregistrează o incidență și o rată a mortalității de două ori mai mare față de țările situate în sudul continentului. Japonia, China dar și alte țări din Asia au printre cele mai puține cazuri de cancer de prostată din lume (Benson RC, 1984; Han KR, 2004; Heindenreich A, 2001).

Descoperirea antigenului specific prostatic (PSA) și introducerea acestuia

În practică medicală au dus la descoperirea unui număr din ce în ce mai mare de persoane cu cancer prostatic, dar și la scăderea vârstei la care s-a diagnosticat boala.

Mortalitatea prin neoplasm prostatic este, după neoplasmul bronșic, cea mai importantă cauză a decesului prin cancer la bărbați. Cancerul prostatic este răspunzător de circa 10% din totalitatea deceselor cauzate de afecțiunile neoplazice. Mortalitatea diferă semnificativ în funcție de zonele geografice, variind între 19/100.000 (Statele Unite) și 28-31/100.000 (Europa de vest) (*Blumenfeld J, 1998*).

Clasificare

Neoplasmele prostatei, în marea lor majoritate sunt adenocarcinoame (97%), restul fiind reprezentate de alte forme de carcinoame (3%) (*Epstein JI, 2004*). **Tabelul 1. Clasificarea histopatologică WHO a tumorilor prostatei (2004).**

Tumori epiteliale	Tumori glandulare: Adenocarcinom (acinar), atrof, pseudohiperplazic, cu celule spumoase, coloid (mucinos), cu celule în inel cu pecete, oncotic, limfoepiteliom-like Carcinom sarcomatoid/carcinosarcom Neoplazia intraepitelială prostatică (PIN) Adenocarcinomul ductal, cribriform, papilar, solid Tumori uroteliale: Carcinom urotelial Tumori scuamoase: Carcinom adenoscuamos, Carcinom scuamos Tumori cu celule bazale (bazocelulare): Adenom bazocelular, Carcinom bazocelular
Tumori neuroendocrine	Diferențiere neuroendocrină în adenocarcinom carcinoid Carcinom cu celule mici Paragangliom Neuroblastom
Tumori stromale prostatei	Tumoră stromală cu potențial malign incert (STUMP) Sarcom stromal
Tumori mezenchimale	Leiomosarcom, rhabdomyosarcom, condrosarcom, angiosarcom, histiocitom fibros malign, tumoră malignă de teacă de nerv periferic, hemangiom, condrom, leiomiom, tumoră cu celule granulare, hemangiopericitom, tumoră fibroasă solitară
Tumori hematolimoide	Limfoame Leucemii
Alte tumori	Chistadenom, nefroblastom, tumoră rabdoidă, tumori cu celule germinale, adenocarcinom cu celule clare, melanom
Tumori secundare /metastatice	

Etiopatogenie și histopatologie

Etiologia bolii nu este pe deplin stabilită, existând totuși câteva certitudini în ceea ce privește implicarea factorilor genetici și factorilor de mediu, în declanșarea și în evoluția naturală a cancerului prostatic.

Glandă prostatică are origine endodermică, zona periferică și zona tranzițională derivând din sinusul urogenital. O parte din *verum montanum* și din zonă centrală, precum și ductele ejaculatoare au origine mezodermică (ductele lui Wolf). Prostata are o structură complexă și specifică unei glande, fiind formată din epiteliu, reprezentat de acinii glandulari și un sistem ductal, și o stromă conjunctivă fibro-musculară.

Anatomia și embriologia prostatei au descrise mai multe zone; acest lucru a fost realizat într-un mod remarcabil de către *McNeal (McNeal JE, 1988)*.

Aceste zone sunt: zonă periferică, centrală, tranzițională, fibromusculară și periuretrală. Cea mai mare parte din prostată este formată din zonele periferică și centrală. În zonă periferică își au originea cea mai mare parte dintre cancerurile prostatice, în timp ce din zona centrală doar o mică parte.

În hiperplazia prostatică, dezvoltarea zonei tranziționale duce la apariția lobilor laterali, iar dezvoltarea zonei periuretrale formează lobul median.

Diagnosticul cancerului prostatic

Simptomatologia clinică generală este comună bolilor neoplazice și este reprezentată de: astenie, inapetență, sindrom consumptiv și adinamie. În cazul apariției metastazelor, pot apărea dureri osoase, diferite manifestări cerebrale, limfatiche și/sau hepatice. Pot apărea simptome care sugerează o insuficiență renală obstructivă (datorită invaziei ureterale bilaterale) cu: lombalgii, greață, vărsături (Walsh PC, 1992; Proca E, 1984; Sinescu I, 1998).

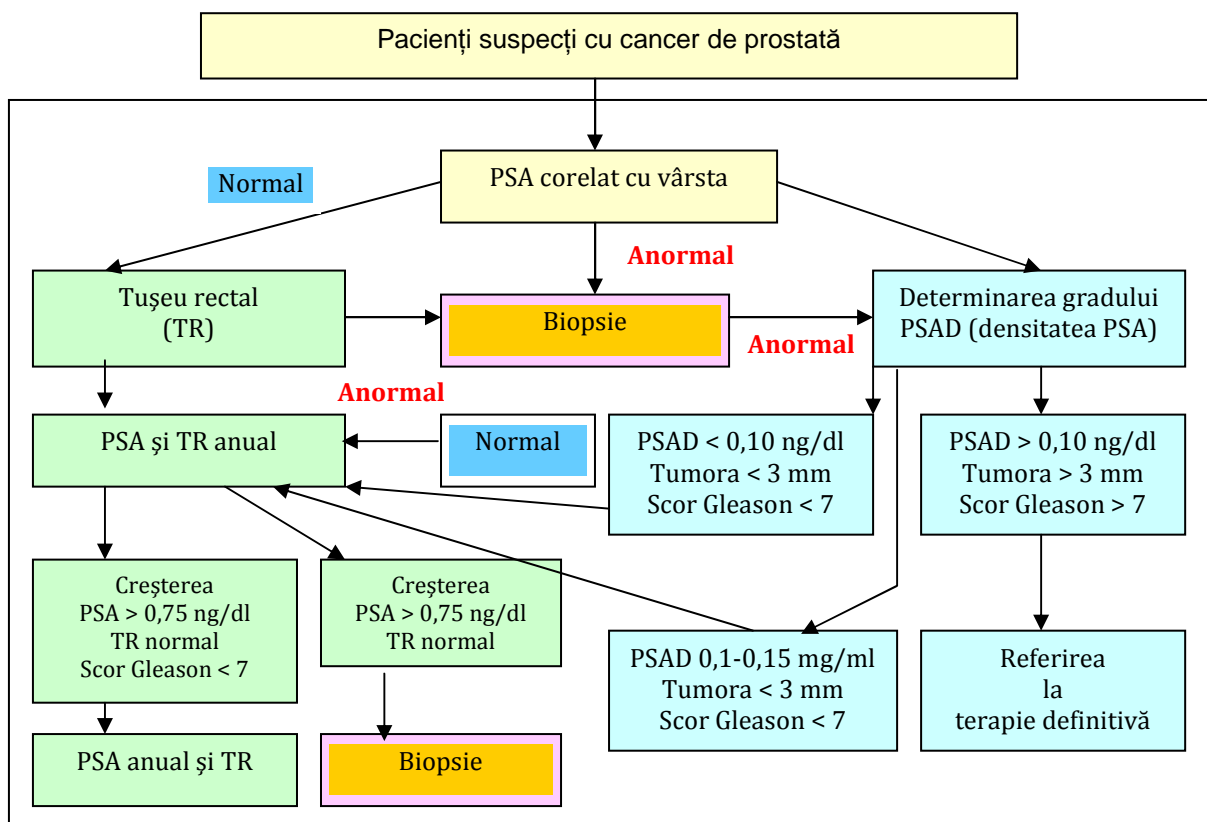


Fig.1. Algoritm de diagnostic în cancerul de prostată (Sinescu I, 2008).

Diagnosticul în cancerul prostatic se stabilește prin tușeu rectal, determinarea PSA și prin ultrasonografie transrectală (TRUS). Diagnosticul de certitudine este obținut prin examenul histopatologic efectuat din fragmentele tisulare obținute în urmă rezecției de prostată, sau prin puncție biopsie prostatică.

Tratamentul cancerului prostatic

A. Tratamentul de primă intenție

- active surveillance, watchful waiting
- prostatectomie radicală
- radioterapie externa sau brahiterapie curativă

- hormonoterapia.
- B. Tratamentul recidivelor - recidiva consecutivă prostatectomiei radicale se tratează prin radioterapie sau hormonoterapie
 - recidiva după radioterapie externă sau brahiterapie este tratată prin hormonoterapie sau prostatectomie de salvare.
- C. Tratamentul leziunilor metastatice:
 - radioterapie țintită în focarul metastatic
- D. Tratamentul recăderilor după hormonoterapia inițială:
 - se realizează prin hormonoterapie intermitentă sau prin tratament hormonal de linia a II-a.

2. CONTRIBUȚII PROPRII

Obiective. Obiectivele cercetării personale sunt:

1. Studiul eficacității pe termen scurt, a brahiterapiei cu implant permanent de Iod¹²⁵ (LDR - *Low Dose Rate*), în tratamentul curativ al cancerului prostatic localizat, și 2. Monitorizarea răspunsului la tratament (brahiterapia, utilizată ca monoterapie sau asociată cu radioterapia externă) a pacienților cu cancer prostatic prin urmărirea nivelului PSA pre și postimplant.

Importanța studiului. Cancerul de prostată reprezintă o importantă problemă de sănătate în rândul bărbaților cu vârsta de peste 50 de ani, literatura de specialitate furnizând date care arată că majoritatea bărbaților în vârstă au cel puțin „urme” de cancer prostatic.

Alegerea modalității de tratament se face în funcție de factori care țin de statusul pacientului, de stadiul bolii și de factori sociali.

Dacă boala este în stadiul localizat, brahiterapia este considerată terapie optimă, oferind șanse de vindecare echivalente prostatectomiei radicale. Riscul mai mic de impotență și procentul acceptabil al pacienților cu incontinențe urinare postimplant, fac ca această metodă terapeutică să fie superioară intervenției chirurgicale.

Rezultatele actualului studiu arată că brahiterapia prostatică prin implant permanent de Iod¹²⁵ este o alternativă viabilă la prostatectomia radicală și radioterapia externă, în tratamentul cancerului prostatic localizat. Această metodă, comportă o morbiditate urinară acceptabilă (gradul I și II), toxicitate rectală minimă sau absentă (*Paraschiv RL, 2010*) și o mare probabilitate de prezervare a funcției erectile.

Material și metode. Pacienții care pot beneficia de brahiterapie ca monoterapie, conform American Brachitherapy Society (ABS), trebuie să îndeplinească următoarele criterii pentru un prognostic favorabil: stadiul tumoral = T1c-T2a, scor Gleason < 7, PSA < 10 ng/ml, IPSS = 12.

Criterii pentru prognostic nefavorabil: stadiul tumoral = T2b-T2c, scor Gleason = 8-10, PSA > 10 ng/ml brahiterapia se asociază, de regulă, cu radioterapia externă..

Criteriile de excludere (ESTRO/EAU/EORTC) sunt: cancerul local avansat și/sau metastatic, TURP recent (sub 6 luni) cu defect volumetric major și volum prostatic > 50 g, afecțiuni hematologice cu deficiențe de coagulare, speranța de viață sub 5 ani.

Brahiterapia. Aplicarea interstițială a surselor de iod radioactiv I¹²⁵ se realizează sub control ecografic transrectal și după un program computerizat de dozimetrie (PSID - *Permanent Seed Implant Dosimetry*); acest program stabilește,

cu precizie, locul și numărul de surse, care vor fi implantate. Noi am folosit surse Interstrand, cu o activitate medie totală de 35 mCi/pacient. Important de menționat este faptul că utilizând acest tip de surse, cu aceste doze, expunerea personalului la radiații a fost neglijabilă. Doză prescrisă a fost de 145 Gy în cazul pacienților la care brahiterapia a fost aplicată ca monoterapie și de 110 Gy atunci când s-a asociat radioterapia externă.

Volumul prostic a fost, în medie, de 33,57 cm³; s-au implantat între 10 și 30 de ace cu o medie de 16,36 și între 22 și 75 surse cu o medie de 43,7.

Este necesar ca procedura să fie precedată de o bună pregătire a tractului digestiv, în special a rectului, cu antibioterapie profilactică. În timpul procedurii, pacientul se află sub rahianestezie sau anestezie generală, în poziție de litotomie, cu genunchii în hiperabducție. Aplicarea interstițială transperineală, a surselor de Iod¹²⁵ se face sub control ecografic transrectal, folosindu-se dispozitive speciale (*brahisteper, template*) și cu ajutorul un program computerizat de dozimetrie (PSID). Acest program, stabilește cu precizie, locul și numărul de surse, care vor fi implantate calculând cu precizie doza radioactivă distribuită la nivelul prostatei, precum și la nivelul uretrei și rectului.

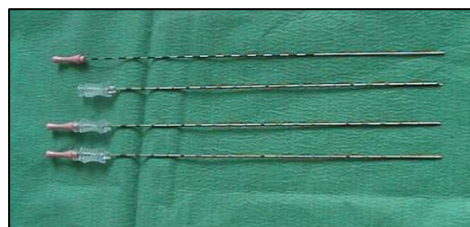


Fig.2 și 3. Sursele de Iod¹²⁵ (seeds) și acele de implantare (Hârza M, **Dudu C**, 2009).

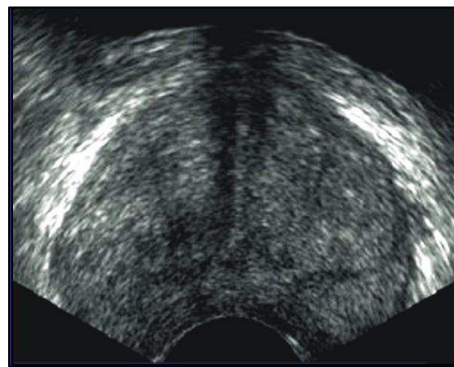
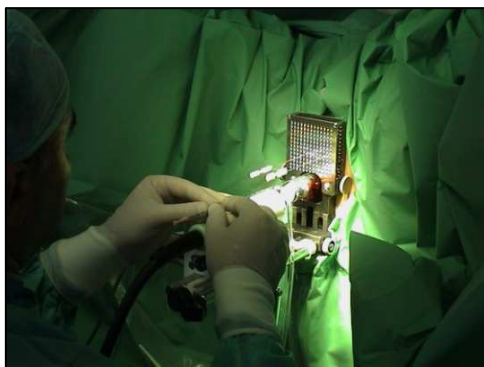
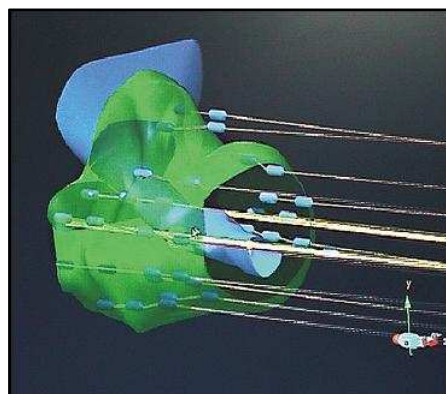


Fig.4 și 5. Tehnica interstițială sub control ecografic transtrectal (Hârza M, **Dudu C**, 2009).



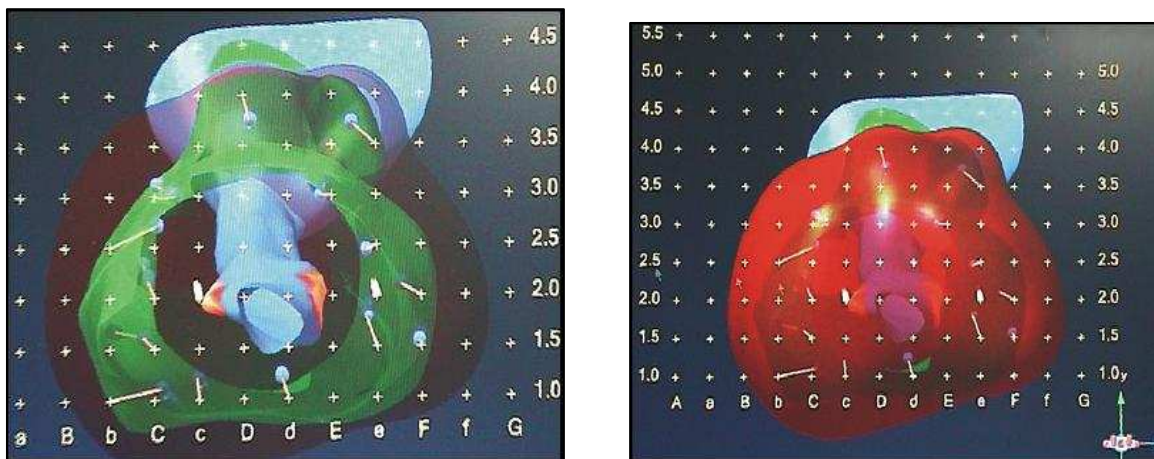


Fig.6-9. Programul computerizat de dozimetrie
(Permanent Seed Implant Dosimetry - PSID), cu reconstrucție 3D.

Colectarea de probe biologice și determinarea PSA (pre și post implant). Recoltarea probelor se face dimineață, à jeun (există mici variații diurne), înaintea oricărei manevre urologice (inclusiv tușeu rectal) și la câteva săptămâni de la vindecarea oricărei afecțiuni inflamatorii a prostatei (prostatită).

Valorile de referință sunt: <40 de ani < 1,4 ng/ml, 40-50 ani <2 ng/ml, 50-60 ani < 4,1 ng/ml, >70 ani < 4,4 ng/ml.

Aproximativ 25% dintre pacienții diagnosticați cu cancer prostatic prezintă valori în limitele intervalului de referință, în timp ce 50% dintre bărbații cu hipertrofie benignă de prostată prezintă niveluri crescute ale PSA.

Alte afecțiuni benigne ale prostatei, care pot fi însoțite de creșteri ale PSA, sunt: prostatita, infarctul prostatic și retenția de urină.

Există o serie de manevre urologice care pot influența nivelul PSA, și anume: tușeu rectal ce poate determina creșteri minore, nesemnificative clinic; masajul prostatic, ce determină creșteri minore; rezeecția transuretrală determină creșteri semnificative (recoltarea se va efectua după 6 săptămâni); biopsia prostatică ce determină, de asemenea, creșteri semnificative (recoltare după 6 săptămâni); și cistoscopia, efectuată cu cistoscopul rigid, poate induce niveluri crescute, dar cea efectuată cu cistoscopul flexibil nu modifică nivelul PSA.

Ejacularea poate determina creșteri tranzitorii ale PSA. Inhibitorii de 5 α -reductază (Finasteride, Dutasteride), ca medicație utilizată în tratamentul adenomului prostatic, determină reducerea nivelului PSA cu aproximativ 50%.

Plan de lucru. Documentarea științifică. S-a realizat documentarea prin presa electronică cu acces gratuit (BiomedCentral, British Medical Journal, Cambridge University Press, etc), precum și prin presa medicală românească. S-au studiat monografiile și tratate recent apărute la edituri de prestigiu din țară și străinătate.

Realizarea părții experimentale. Selecția și înregistrarea pacienților:

- **Lotul 1** - 165 pacienți la care s-a utilizat brahiterapia ca monoterapie
- **Lotul 2** - 12 pacienți cu brahiterapie asociată cu radioterapie externă
- **Lotul 3** - 16 pacienți cu hormonoterapie neoadjuvantă în vederea reducerii volumului prostatic, apoi brahiterapie.

Pentru a urmări evoluția pacienților diagnosticați cu cancer de prostată tratați prin brahiterapie, ca terapie unică sau în asociere cu radioterapia externă și/sau hormonoterapia neoadjuvantă, am condus un studiu analitic observațional

retrospectiv. Pacienții incluși în studiu au fost diagnosticați, tratați și în Centrul pentru Urologie și Transplant Renal din Institutul Clinic Fundeni, București, în perioada octombrie 2006 - iunie 2009. *Selecția pacienților* s-a realizat urmărind criteriile de includere: volumul prostatic a fost mai mic de 50 g, IPSS <8, Qmax >12 ml/s și nu s-a practicat TURP în ultimele 6 luni. Toți pacienții selectați au luat la cunoștință Consimțământul informat și l-au semnat.

Investigațiile clinice, paraclinice și imagistice s-au efectuat în institutul nostru: Colectare sânge (separare ser și celule sangvine), determinare PSA pre-implant, colectare sânge (separare ser și celule sangvine) și determinare PSA postimplant

Urmărirea pacientului la 5 ani. Valoarea PSA a fost monitorizată prin determinări periodice, la 3, 6, 9, 12, 18, 24 și 60 de luni.

Prelucrarea statistică. Toate datele obținute au fost prelucrate și analizate cu ajutorul Microsoft Excel (pachetul Office 365) și IBM SPSS Statistics ver. 22. Au fost aplicate teste statistice uzuale cum sunt: regresia liniară testul t-student, testul χ^2 (Chi Square) pentru tabele de contingență ș.a. Pragul de semnificație ales a fost de 0,05 (5%).

3. REZULTATE

Analiza a lotului studiat. Un total de 177 de pacienți de sex masculin, care au beneficiat de brahiterapie în cadrul Institutului Clinic Fundeni, au fost incluși în studiu. Selecția pacienților a fost făcută ținând cont de stadiul bolii, de valoarea PSA la momentul diagnosticului, de agresivitatea tumorii măsurată prin intermediul scorului Gleason, și de rezultatele imagistice.

Vârsta medie înregistrată a fost de 64 de ani ($\pm 3,378$), cel mai tânăr pacient având 53 de ani, iar cel mai vârstnic 71 de ani. Repartiția pe vârste este prezentată în figura următoare. De altfel, vârsta a fost un element de selecție a pacienților, beneficiind de această procedură terapeutică pacienții cu speranță mare de viață, fiind vizată radicalitatea oncologică.

4. CONCLUZII

Pe parcursul studiului realizat ne-am propus să realizăm o analiză cât mai pertinentă a pacienților selectați, a metodei terapeutice și a rezultatelor oncologice obținute în urmă tratamentului prin brahiterapie prostatică *low-dose* cu implant permanent cu Iod¹²⁵ la pacienții cu cancer prostatic localizat.

Implantul permanent cu Iod¹²⁵ reprezintă o metodă terapeutică modernă, caracterizată printr-o rată mai scăzută a complicațiilor postoperatorii față de prostatectomia radicală, o durată mult redusă a spitalizării, fiind o metodă terapeutică bine tolerată de marea majoritate a pacienților.

Cercetarea a urmărit, în mod deosebit, rezultatetele oncologice realizate prin monitorizarea valorilor PSA la pacienții care au fost tratați prin brahiterapie ca monoterapie, la cei care pe lângă brahiterapie s-a asociat și radioterapia externă și la cei ce au primit hormonoterapie neoadjuvantă în funcție de diverși parametri cum ar fi PSA initial, scorul Gleason și stadiul tumoral.

Analizând rezultatele de pe parcursul cercetării am sintetizat câteva concluzii pe care le vom prezenta în paginile următoare.

În acest studiu analitic observațional retrospectiv au fost incluși un total de 177 pacienți de sex masculin, care au beneficiat de brahiterapie prostatică în cadrul Centrului de Urologie și Transplant Renal Fundeni, urmărirea acestora efectuându-se pe o perioadă de 60 de luni. Pacienții au fost selectați ținând cont de

stadiul tumoral, de PSA preterapeutic, de agresivitatea bolii cuantificată prin scorul Gleason și rezultatele investigațiilor imagistice.

Toate datele obținute au fost analizate și prelucrate statistic cu ajutorul Microsoft Excel (pachetul Office 365) și IBM Statistics ver.22. Au fost aplicate teste statistice uzuale cum sunt: regresia liniară, testul t-student și testul X^2 (Chi Square) pentru tabelele de contingență. Pacienții selectați pentru studiu au avut vârste cuprinse între 53 și 71 de ani, cu o vârstă medie de 64 de ani. Vârsta a reprezentat, de altfel, un criteriu important de selecție, de această procedură beneficiind pacienții cu o speranță de viață mai mare de 10 ani.

Scorul histologic Gleason, ce oferă informații asupra agresivității tumorale, este un factor prognostic foarte important în evoluția postimplant a pacientului tratat prin brahiterapie prostatică. Un scor Gleason de 5 asigură o supraviețuire de 100%, această diminuându-se pe măsură ce scade gradul de diferențiere tisulară.

Analizând în funcție de stadiul tumoral și de scorul Gleason am constatat că brahiterapia, ca monoterapie, a fost rezervată pacienților cu stadiu tumoral T_{1c}-T_{2a} și scor Gleason 5 sau 6. Radioterapia externă s-a asociat în cazul pacienților cu prognostic nefavorabil (stadiu tumoral avansat, PSA peste 10 ng/ml și scor Gleason peste 7). Monitorizarea valorilor PSA s-a realizat la interval diferite de timp și separate pentru pacienții care au beneficiat de monoterapie sau asociere de radioterapie externă; de asemenea, s-a realizat în funcție de valoarea preoperatorie a PSA, scorul Gleason, stadiul tumoral și asocierea de hormonoterapie neoadjuvantă.

Hormonoterapia neoadjuvantă a fost utilizată pentru diminuarea volumului prostatic atât la pacienți care au fost tratați prin brahiterapie ca singură metodă cât și la pacienții la care s-a asociat radioterapia externă, evoluția PSA la 3 luni de la încetarea efectelor hormonoterapiei fiind similară cu cea a pacienților care nu au primit hormonoterapie.

Analiza lotului de pacienți la care s-a asociat radioterapia externă a evidențiat valoarea indiscutabilă a acestei proceduri cu scăderi evidente ale valorilor PSA și un control foarte bun al bolii pe termen lung comparativ cu pacienții cu prognostic nefavorabil care nu au beneficiat de această procedură.

Monitorizarea complicațiilor apărute, în special cele urinare și cele rectale, au evidențiat încă o dată faptul că brahiterapia prostatică *low dose* este o procedură minim invazivă cu o rată foarte mică a efectelor adverse. Cele mai frecvente complicații sunt cele urinare, în special cele de tip iritativ, apărute mai frecvent în primele 3-6 luni postoperator. Toxicitatea urinară apărută postimplant a fost, în majoritatea cazurilor, de 1 sau 2 conform scării RTOG. Stricurile de uretră și incontinența urinară (toxicitate gradul 3) au fost raportate într-un număr foarte mic de cazuri.

Complicațiile rectale au fost reprezentate de rectită rădăcică, care, în cele mai multe cazuri, a avut forme ușoare, autolimitante, nefiind raportate cazuri de toxicitate rectală gradul 4 sau 5.

Din cele expuse în acest studiu putem afirma că brahiterapia este o metodă foarte eficientă în tratamentul cancerului prostatic grevată de o rată mică a mortalității și o frecvență a complicațiilor mult redusă față de tratamentul chirurgical.

Totuși, recăderea biochimică a fost raportată la un procent relativ redus (16%) al pacienților tratați prin brahiterapie. Eșecul biochimic poate fi definit prin trei creșteri succesive ale valorilor PSA cu 1 ng/ml peste valoarea nadir. Cauzele apariției recăderii biochimice pot fi o valoare a PSA *velocity* mai mare de 2 ng/ml

în perioada preimplant, a unui scor Gleason mai mare decât cel stabilit inițial, apariția metastazelor limfoganglionare sau osoase și, în general, a unei substadializări a bolii în momentul diagnosticului.

Pe parcursul acestui studiu s-au înregistrat 5 cazuri în care pacienții nu au supraviețuit la 5 ani. Aceștia au avut vârstă între 56 și 68 de ani, stadiul tumoral T2a, scor Gleason 6 sau 7, iar trei dintre ei au avut valori ale PSA mai mari decât 1 ng/ml.

În concluzie, putem spune că brahiterapia prostatică *low dose* cu implant permanent de Iod¹²⁵ este o metodă de tratament ce a trecut proba timpului, impunându-se că o alternativă veritabilă în tratamentul cancerului prostatic localizat cu aceleași indicații și rezultate oncologice ca și prostatectomia radicală, dar având o rată a complicațiilor mult mai mică decât aceasta și o durată de spitalizare și costuri mult mai reduse.

Prin această lucrare, urmărind evoluția pacienților prin monitorizarea valorilor PSA, a încercat stabilirea unor criterii clare de selecție a pacienților care pot beneficia de avantajele acestei metode terapeutice. Totodată, prin acest studiu, am încercat să ne aducem contribuția modestă în domeniul atât de vast reprezentat de terapia cancerului prostatic.

* * *

Bibliografie selectivă

1. AJCC Cancer Staging Manual, 6th Ed., Springer, 2002
2. Benson R, Clark W, Farrow GM - Carcinoma of the seminal vesicle. J Urol, 1984, 132:483-485
3. Blumenfeld J - Campbell's Urology. In: Walsh PRA, Vaughan E, Wein A, editors. Philadelphia: WB Saunders; 1998
4. Epstein JI - The Prostate and Seminal Vesicles. În: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, edited by S.E.Mills, 4th Edition, Lippincott Williams &Wilkins, 2004, vol.2, chp.45, pp.2083-2132
5. Epstein JI, Algab F, Allsbrook WC et al: Acinar adenocarcinoma. În: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genitale Organs. IARCPress 2004, pp.162-192
6. Han KR, Belldegrun AS - Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. B. J. U. Int. 2004; 93 (1): 14-18
7. Hăineală B, **Dudu C**, Hârza M, Voinea S, Surcel C, Manea I, Codoiu C, SG Margaritis, B. Bogdan – Corelația între volumul prostate preimplant și toxicitatea urinară și rectală tardivă în brahiterapia prostatică prin implant permanent cu I¹²⁵ în cancerul de prostată. Română de Urologie, 2011, vol.10, nr.4, pag.32-36
8. Hârza M, **Dudu C**, Iordache A, Voinea S, Pavel C, Gîngu C, ĩerbănescu B, Chibelean C, Surcel C, Preda A, Baston C, ĩtefan B, Hăineala B, Anghel R, Vasile M, Domnișor L, Rebegea L, Rădulescu MF, Sinescu I - Al XXV-lea Congres al Asociației Române de Urologie ROMURO 2009, București, 27-30 iunie 2009. Rezumat publicat în Revista Română de Urologie, vol.8, nr.2, pag.52
9. Heidenreich A, Hofmann R, et al.. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. J. Urol. 2001; 165:136-140
10. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. - Zonal distribution of prostatic adeno-carcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol 1988;12:897
11. Paraschiv RL, Anghel R, Hârza M, **Dudu C**, Domnișor L, Dumitru M, Rădulescu M, Sinescu I – Brahiterapia Low Dose Rate cu I¹²⁵ în cancerul de prostată localizat. Analiza morbidității acute urinare și rectale, Revista Română de Urologie, 2010, Vol. 9, nr. 4, pag. 46-52
12. Proca E – Tratat de Patologie Chirurgicală, Editura Medicală, București, 1984.
13. Sinescu I - Urologie Clinică, Editura Medicală Amaltea, 1998.
14. Villers AA, McNeal JE, Redwine EA - Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. J Urol 1990; 143:1183-1187
15. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughn ED Jr (eds.): Campbell's Urology, 6th ed., Philadelphia, WB Saunders Co., 1992.