LARISSA PEREIRA DA PONTE AMADEI

Evolução bioquímica através de medidas seriadas
de antígeno prostático específico (PSA)
de pacientes submetidos a braquiterapia
com implante de sementes de ^{125}I
no tratamento do adenocarcinoma de próstata

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Radiologia

Orientadora: Dra. Heloísa de Andrade Carvalho

São Paulo
2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Amadei, Larissa Pereira da Ponte

Evolução bioquímica através de medidas seriadas de antígeno prostático específico (PSA) de pacientes submetidos à braquiterapia com implante de sementes de ^{125}I no tratamento do adenocarcinoma de próstata / Larissa Pereira da Ponte Amadei. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientadora: Heloisa de Andrade Carvalho.

Descritores: 1.Neoplasias prostáticas/radioterapia 2.Braquiterapia 3.Sobrevivência livre da doença 4.Prognóstico 5.Antígeno prostático específico 6.Marcadores biológicos de tumor 7.Radioisótopos do Iodo

USP/FM/SBD-053/08

DEDICATÓRIA

A **Lara, João Luiz e Enzo** (in utero), pelos momentos de alegria e amor que me fazem experimentar todos os dias.

A meus pais, **João Evangelista e Célia**, pelo apoio incondicional à minha formação e em todos os momentos de minha vida. Nossa família é minha fonte de inspiração e, sem vocês, nada seria possível!

Ao **Marcelo**, meu amor, pelo carinho e incentivo que sempre me deram força para seguir em frente.

Aos doutores **João Luis Fernandes da Silva e Cecília Kalil Haddad**, minhas referências na ciência da Radioterapia. Ensinaram, corrigiram e apoiaram, participando de forma muito especial não apenas da elaboração desta tese, mas, de todo meu processo de amadurecimento profissional. Minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

A todos os profissionais que fazem o **serviço de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês**, onde desenvolvi minhas habilidades em Radioterapia, pela possibilidade de convívio diário durante seis anos.

À **Dra. Heloísa Carvalho** que, com muita paciência, orientou e deu suporte intelectual e emocional para a elaboração deste trabalho. Sua postura de professora/orientadora ensina não apenas com fatos, mas, com atitudes que inspiram o que há de melhor em nós. Pelo apoio e amizade, meu profundo agradecimento.

Aos amigos com quem convivi na época de residência que me ajudaram na aquisição dos dados para este trabalho, **Fernando Arruda, Aref Muheddine, Karina Moutinho** e, em especial, ao **Samir Hanna** que ajudou de forma incansável na aquisição da bibliografia desta pesquisa.

Às senhoritas **Rita Ortega** e **Corina Camizão**, que também facilitaram muito meu acesso à bibliografia utilizada e pela ajuda na revisão bibliográfica. A disponibilidade e organização de vocês é exemplo de trabalho bem-feito.

À Sra. **Adriana Sanudo**, pela análise estatística e interpretação de dados.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena, 2ª ed, São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	xi
Lista de Tabelas.....	xii
Lista de Figuras	xiv
Lista de Gráficos	xv
Resumo	xvii
<i>Summary</i>	xix
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	17
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
3.1 Pacientes.....	20
3.2 Casuística.....	22
3.3 Método.....	28
3.3.1 Técnica de Braquiterapia	28
3.3.2 Análise Estatística	36
4. RESULTADOS.....	38
5. DISCUSSÃO	66
5.1 Sobrevida livre de progressão bioquímica.....	67
5.1.1 PSA	67
5.1.2 Definição de falha bioquímica	69
5.2 <i>Bounce</i>	79
5.3 Idade.....	83
5.4 Fatores de risco (psa, grau histológico de gleason, estadiamento).....	85
5.5 Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia	91
5.6 D90	93
5.7 Hormonioterapia neoadjuvante.....	97
5.8 Invasão perineural	102
5.9 Volume prostático ao diagnóstico	106
6. CONCLUSÕES.....	110
7. ANEXOS	113
8. REFERÊNCIAS	120

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ASTRO:	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
BATD:	Braquiterapia de alta taxa de dose
BBTD:	Braquiterapia de baixa taxa de dose
BMTD:	Braquiterapia de média taxa de dose
D90:	Dose que engloba 90% do volume prostático
Gy:	Gray (unidade de dose)
HT:	Hormonioterapia
IC:	Intervalo de confiança
IMRT:	Modulação de Intensidade do Feixe de Radiação
IPN:	Invasão Peri-neural
KPS:	Escala de Desempenho de Karnofsky
PR:	Prostatectomia radical
PSA:	Antígeno Prostático Específico
RAPID Strand:	Rapid Absorbable Permanent Implant Device
RNM:	Ressonância Nuclear Magnética
RT:	Radioterapia
TC:	Tomografia computadorizada
V90:	volume de próstata coberto pela curva de 90% da dose
V100:	volume de próstata coberto pela curva de 100% da dose
V150:	volume de próstata coberto pela curva de 150% da dose

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Grupos de risco para recidiva bioquímica de pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata	24
Tabela 2 -	Dados dos volumes (cm ³) correspondentes a 90%, 100% e 150% da dose prescrita	36
Tabela 3 -	Distribuição dos pacientes, de acordo com as variáveis categorizadas	40
Tabela 4 -	Comportamento do PSA na população estudada. Dados relativos aos valores medianos do nadir	41
Tabela 5 -	Características dos 66 pacientes avaliados com <i>bounce</i> , em relação aos demais	41
Tabela 6 -	Subdivisão dos pacientes, de acordo com o tratamento utilizado para recidiva bioquímica.....	43
Tabela 7 -	Caracterização dos pacientes, de acordo com os dois critérios de recidiva bioquímica	44
Tabela 8 -	Comparação entre os critérios ASTRO e Phoenix de recidiva bioquímica.....	45
Tabela 9 -	Comparação entre recidivas clínicas e critério ASTRO de recidiva bioquímica.....	45
Tabela 10 -	Comparação entre recidivas clínicas e critério Phoenix de recidiva bioquímica.....	45
Tabela 11 -	Grupo de risco versus uso de hormonioterapia	46
Tabela 12 -	Resultados da análise univariada, critério ASTRO.....	61

Tabela 13 - Resultado da análise multivariada, sem considerar o grupo de risco - Critério ASTRO	62
Tabela 14 - Resultado da análise multivariada, considerando o grupo de risco e excluindo PSA – Critério ASTRO	62
Tabela 15 - Resultados da análise univariada, critério Phoenix	63
Tabela 16 - Resultado da análise multivariada sem considerar o grupo de risco - Critério Phoenix	64
Tabela 17 - Resultado da análise multivariada considerando o grupo de risco e excluindo PSA e grau histológico de Gleason – Critério Phoenix	64
Tabela 18 - Sobrevida livre de falha bioquímica em cinco anos pelos critérios ASTRO e Phoenix.....	65
Tabela 19 - Fatores prognósticos desfavoráveis detectados, de acordo com os critérios de falha bioquímica	65
Tabela 20 - Sensibilidade e especificidade de diversos critérios de falha bioquímica ou clínica (Horwitz et al, 2005)	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Distribuição dos pacientes por faixa etária	25
Figura 2 -	Porcentagem de pacientes, conforme com o grau histológico de Gleason	26
Figura 3 -	Estratificação dos pacientes por estadiamento	26
Figura 4 -	Distribuição dos pacientes por grupo de risco	27
Figura 5 -	Paciente em posição de tratamento	30
Figura 6 -	Monitor de ultra-sonografia com sistema de linhas e colunas	30
Figura 7 -	<i>Template</i>	31
Figura 8 -	Módulo esquemático da semente de ^{125}I	32
Figura 9 -	Sementes RAPID Strand	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Sobrevida livre de progressão bioquímica de 220 pacientes	
	A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	47
Gráfico 2 -	Sobrevida livre de progressão bioquímica de 220 pacientes, de acordo com o grupo de risco	
	A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	48
Gráfico 3 -	Sobrevida livre de recidiva de 220 pacientes, de acordo com o bounce	
	A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	49
Gráfico 4 -	Sobrevida livre de progressão bioquímica de 220 pacientes, de acordo com a idade	
	A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	50
Gráfico 5 -	Sobrevida livre de progressão bioquímica de 220 pacientes, de acordo com o grau histológico de Geason	
	A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	51
Gráfico 6 -	Sobrevida livre de progressão bioquímica de 220 pacientes, de acordo com o estadiamento clínico	
	A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	52
Gráfico 7 -	Sobrevida livre de progressão bioquímica de 220 pacientes, de acordo com a invasão perineural	
	A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	53
Gráfico 8 -	Sobrevida livre de progressão bioquímica de 220 pacientes, de acordo com PSA inicial	
	A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	54

Gráfico 9 - Sobrevida livre de recidiva de 145 pacientes, de acordo com a porcentagem de fragmentos positivos A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	55
Gráfico 10 - Sobrevida livre de progressão bioquímica de 220 pacientes, de acordo com a hormonioterapia A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	56
Gráfico 11 - Sobrevida livre de recidiva de 68 pacientes submetidos à hormonioterapia, de acordo com o tempo de uso A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	57
Gráfico 12 - Sobrevida livre de recidiva de 178 pacientes com o volume da próstata no implante A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	58
Gráfico 13 - Sobrevida livre de progressão bioquímica de 59 pacientes, de acordo com o D90 A: Critério ASTRO e B: Critério Phoenix	59

RESUMO

Amadei LPP. *Evolução bioquímica através de medidas seriadas de antígeno prostático específico (PSA) de pacientes submetidos a braquiterapia com implante de sementes de ¹²⁵I no tratamento do adenocarcinoma de próstata* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 143 p.

INTRODUÇÃO: Nos pacientes com câncer de próstata considerados de baixo risco, a braquiterapia de baixa taxa de dose (BBTD) utilizando sementes de ¹²⁵I é uma excelente opção, com seguimento após o tratamento, **devendo** ser feito por meio de medidas seriadas de PSA. A avaliação de falha bioquímica após radioterapia, definida por elevação do PSA, tem sido feita pelo critério da ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) e, mais recentemente, pelo critério do consenso de *Phoenix*. **OBJETIVOS:** Avaliar a sobrevida livre de falha bioquímica (SLFB) de pacientes submetidos à BBTD pelos critérios ASTRO e Phoenix e as relações entre eles com as falhas clínicas. Correlacionar essas sobrevidas com idade, grau histológico de Gleason, estadiamento clínico, PSA inicial, porcentagem de fragmentos positivos na biópsia, invasão perineural, volume prostático na ultra-sonografia diagnóstica, hormonioterapia neoadjuvante, *bounce* e D90 (dose recebida por 90% do volume de próstata). **MÉTODO:** Estudo retrospectivo de 329 pacientes tratados, entre julho de 1998 e dezembro de 2002, no serviço de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo. Foram excluídos 18 pacientes que tinham recebido braquiterapia associada à RT externa, 18 pacientes classificados como de alto risco, 61 casos com menos de dois anos de seguimento mínimo e 12, com dados incompletos nos prontuários. Portanto, 220 pacientes formaram a base desta análise. **RESULTADOS:** Cento e vinte e um (55%) pacientes foram classificados como de baixo risco e 99 (45%) de risco intermediário. O seguimento mediano foi de 53,5 meses (24 a 116); 74 pacientes (33,6%) fizeram algum tipo de bloqueio hormonal por um tempo mediano de 90 dias e 66 pacientes (30%) apresentaram *bounce*. O tempo médio para o aparecimento do *bounce* foi de 15 meses, com um nadir médio de 0,30ng/mL. A SLFB em cinco anos pelo critério ASTRO foi de 83% e de 88,3% pelo Phoenix ($p < 0,05$). Para os pacientes de risco baixo e intermediário, respectivamente, 86,7% e 78,4% pela definição ASTRO ($p = 0,069$) e 88,5% e 77,9% de acordo com Phoenix ($p = 0,016$). Na análise multivariada, PSA inicial < 10 ng/mL e porcentagem de fragmentos positivos $< 50\%$ foram fatores prognósticos favoráveis em relação à falha ($p < 0,05$) pelo critério ASTRO. De acordo com o critério Phoenix, PSA inicial < 10 ng/mL, grau histológico de Gleason < 7 , porcentagem de fragmentos positivos $< 50\%$ e grupo de baixo risco foram os fatores independentes favoráveis, preditivos de falha bioquímica ($p < 0,05$). **CONCLUSÕES:** Os dados de sobrevida livre de falha bioquímica em cinco anos para pacientes de risco baixo e intermediário desta análise foram comparáveis aos da literatura. Nesta análise, não houve diferença entre as definições ASTRO e Phoenix de falha. PSA, escore de Gleason, porcentagem de fragmentos positivos na biópsia e grupo de risco foram os fatores prognósticos independentes para falha bioquímica.

Descritores: Neoplasias prostáticas/Radioterapia, Braquiterapia, Sobrevivência livre da doença, Prognóstico, Antígeno prostático específico, Marcadores biológicos de tumor, Radioisótopos do Iodo.

SUMMARY

Amadei LPP. *Biochemical outcome of patients with prostate adenocarcinoma treated with ¹²⁵I seed implantation measured by serial dosages of prostate specific antigen* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 143p.

INTRODUCTION: Patients with low-risk prostate adenocarcinoma may be very well treated by low dose-rate brachytherapy (LDR) using ¹²⁵I seeds. Follow-up with periodical serum prostate specific antigen (PSA) dosages is used to determine the effectiveness of treatment. Biochemical relapse may be defined either by the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) definition, or, more recently, by the Phoenix Consensus criteria. **PURPOSE:** To evaluate and compare biochemical failure-free survival (BFFS) of patients treated with LDR brachytherapy using ASTRO and Phoenix criteria. Also, to correlate BFFS with age, Gleason score, clinical stage, initial PSA, percentage of positive prostate biopsies, perineural invasion, prostate volume at diagnostic ultrasound, neoadjuvant hormone therapy, bounce, and D90 (dose received by 90% of the prostate). **METHODS:** A cohort of 329 patients who received LDR brachytherapy for prostate cancer, between 1998 and 2002 at Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, was retrospectively studied. Eighteen patients who received external beam irradiation were excluded, together with another 18 high-risk patients, 61 with less than 2 years minimal follow-up, and 12 with incomplete record data. So, 220 patients were the basis of this study. **RESULTS:** One hundred and twenty one (55%) were low-risk patients and 99 (45%) were intermediate-risk. Median follow-up was 53.5 months (24-116); 74 (33.6%) patients received neoadjuvant hormone therapy during a median period of 90 days, and 66 (30%) presented bounce. Mean time till bounce was 15 months, with mean nadir of 0,30ng/mL. The 5-year BFFS was 83% using ASTRO criteria, and 88.3% using Phoenix ($p > 0,05$). Low and intermediate-risk patients presented, respectively, 86.7% and 78.4% 5-year BFFS using ASTRO definition ($p = 0,069$), and 88.5% and 77.9%, considering Phoenix criteria ($p = 0,016$). In multivariate analysis, initial PSA < 10 ng/mL, and percentage of positive prostate biopsies $< 50\%$ were favorable prognostic factors, regarding biochemical relapse using ASTRO criteria ($p < 0,05$), while initial PSA < 10 ng/mL, Gleason score < 7 , percentage of positive prostate biopsies $< 50\%$, and low-risk group were detected as independent favorable prognostic factors using Phoenix definition ($p < 0,05$). **CONCLUSIONS:** The 5-year estimates of BFFS using both criteria, for low and intermediate-risk patients, were similar to previous published data, with no significant difference between them. Initial PSA, Gleason score, percentage of positive prostate biopsies, and risk group were independent prognostic factors for biochemical relapse.

Descriptors: Prostatic neoplasms/Radiotherapy, Brachytherapy, Disease-free survival, Prognosis, Prostate-specific antigen, Biological tumor markers, Iodine radioisotopes.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é o tumor mais freqüente em homens em todas as regiões do Brasil, com exceção dos tumores de pele não melanoma. Em 2006, o número de casos novos estimados foi de 47.280, correspondendo a um risco estimado de 51 casos novos a cada 100 mil homens (Brasil, 2006), dados não proporcionais à população do País, se forem comparados com as estatísticas mundiais. Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que 218.890 novos casos serão diagnosticados, em 2007, e 27.050 mortes ocorrerão (Jemal et al, 2007). Um aumento acentuado nas taxas de incidência tem sido observado, influenciado pelo diagnóstico de casos latentes em indivíduos assintomáticos.

O antígeno prostático específico (PSA) é uma proteína produzida pelo epitélio glandular prostático normal e, em algumas afecções benignas, (hiperplasia prostática, infecções, etc.) e na neoplasia de próstata seus níveis séricos em geral, estão elevados. O uso cada vez mais difundido do PSA, como método de rastreamento, tem levado a um aumento da detecção de câncer de próstata em homens jovens e em estádios iniciais, quando o

tumor está confinado à próstata e é, potencialmente, curável (Farkas et al, 1998).

Com base nos casos diagnosticados, entre 1996 e 2002, nos EUA, estima-se que 91% dos novos casos de câncer de próstata sejam diagnosticados em estádios de doença localizada ou regional, com taxas de sobrevida relativa em cinco anos, de quase 100% (Jemal et al., 2007). Apesar destes dados, ainda existem controvérsias sobre os ganhos reais de sobrevida global. Com o advento do uso do PSA, alguns estudos vêm demonstrando diminuição da falha bioquímica, após o tratamento da doença em estádios precoces (Han et al., 2001; Galper et al., 2006). Mas, em outro estudo, foi observado que as taxas de sobrevida relativas em cinco e dez anos, em 180.605 homens norte-americanos diagnosticados, entre 1990 e 2000, foram de 99% e 95%, respectivamente, e o aumento da mortalidade por câncer de próstata nesses homens em relação à população geral foi de 1% e 5%, respectivamente (Brenner et al., 2005).

Assim, se o aumento da detecção de tumores em estádios precoces refletir uma verdadeira redução de mortalidade ao longo do tempo ou se será apenas artefato estatístico (homens parecem ter sobrevida mais longa simplesmente porque o câncer é diagnosticado mais precocemente em sua história natural), ainda é incerto.

Para os tumores de próstata localizados, a terapia mais efetiva também não está definida. Opções de tratamento incluem: prostatectomia radical (PR), radioterapia (RT) externa, associada ou não à braquiterapia de

alta ou baixa taxa de dose, braquiterapia de baixa taxa de dose com sementes de ^{125}I ou ^{103}Pd de forma isolada, ou apenas observação. Terapia com deprivação androgênica tem sido tradicionalmente reservada para homens com doença metastática, embora tenha aumentado muito o uso da forma neoadjuvante e em concomitância com a radioterapia nos casos considerados de risco intermediário e alto (Pilepich et al., 2001; Bolla et al., 2002; D'Amico et al., 2004).

Na escolha do tratamento, os parâmetros mais importantes a serem avaliados incluem: condição médica geral do indivíduo (idade, comorbidades); grau histológico do tumor (grau de Gleason) e PSA sérico; estágio clínico da doença; estimativas de evolução e de efeitos colaterais associadas com diferentes abordagens terapêuticas. Além disso, a participação do paciente na decisão é muito importante.

O objetivo da RT é liberar de forma acurada dose terapêutica de radiação ionizante no tumor, enquanto minimiza dose recebida nos tecidos normais ao redor. Por essa razão, o planejamento do tratamento deve levar em consideração o volume e a dose de radiação recebida, tanto pelo tecido tumoral como pelos órgãos normais adjacentes.

A glândula prostática é um órgão pélvico situado na linha média em íntimo contato com o reto e a bexiga. A dose terapêutica deve ser liberada em toda glândula prostática, em razão da natureza multifocal do câncer de próstata e pode ser feita sob duas formas: teleterapia, também chamada de RT externa ou braquiterapia.

Com o desenvolvimento dos sofisticados métodos de imagem, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), tornou-se possível a definição acurada em três dimensões do volume a ser tratado e dos órgãos a serem poupados. Associado a isso, sistemas de planejamento computadorizados cada vez mais eficientes possibilitam a conformação do feixe de radiação ao volume-alvo (Modulação da Intensidade do Feixe – IMRT) e o escalonamento da dose, possibilitando, assim, maiores taxas de cura e sobretudo diminuição da toxicidade.

A braquiterapia que significa “terapia a curta distância”, é uma modalidade de liberação de radiação na qual a fonte de radiação é colocada em determinado órgão, em contato íntimo com o tumor. Alguns isótopos radioativos podem ser utilizados e dependendo da taxa de dose liberada pelo isótopo, pode ser classificada como de baixa taxa de dose (BBTD), média taxa de dose (BMTD) ou alta taxa de dose (BATD).

Quando se modifica a taxa de dose ou a dose/fração de radioterapia, a dose total de radiação liberada, não é por si só, suficiente para estimar o efeito biológico. O estudo das relações entre doses, número de frações, resposta tumoral, bem como complicações nos tecidos sadios e uso de fracionamentos alternativos, levaram ao desenvolvimento de vários modelos matemáticos para descrever curvas de sobrevivência celular. O modelo mais conhecido é o linear quadrático, ao propor que os eventos letais produzidos pela radiação sejam conseqüentes a dois componentes: linear (alfa) e o quadrático (beta). O primeiro (α), assume que o número de eventos

letais é proporcional à dose de radiação (danos celulares irreparáveis). O segundo (β), que o número de eventos letais é proporcional ao quadrado da dose, no qual dois eventos subletais interagem para produzir um dano letal (*apud* Segreto, 2000).

Segundo esse modelo, a expressão da curva de sobrevida é:

$$S=e^{-\alpha D+\beta D^2}$$

Onde:

S = fração de células que sobrevivem à dose D e

α e β = constantes específicas do tecido.

Os componentes de morte celular proporcionais à dose (α) e ao quadrado da dose (β) são iguais quando $\alpha D = \beta D^2$ ou $D = \alpha/\beta$. Este ponto da curva de sobrevida, onde a contribuição de ambos os componentes para a morte celular é igual, é conhecido como razão α/β . A razão, na verdade, é a dose em Gray (Gy) que, se ultrapassada, aumenta muito a probabilidade de morte celular, caracterizando a curva de sobrevida de um tecido ou tumor em resposta à radiação.

Os tecidos de resposta rápida à radiação (tecidos de proliferação rápida) como pele, mucosas, tecido hematopoiético e vários tumores têm alto valor de α e conseqüentemente alto valor da razão α/β . Em geral atribui-se aos tecidos de resposta rápida o valor para razão α/β em torno de 10 Gy.

Isso significa que, na maioria dos tumores, para que se observe um maior efeito de morte celular, uma dose/fração de 10 Gy ou mais deveria ser utilizada. Esta situação não é convencional na prática clínica, tornando-se proibitiva em razão de baixos valores de α/β de vários tecidos normais que se encontram ao redor dos tumores. Nesses casos, esquemas de hiperfracionamento acelerado são estudados, como por exemplo, nos tumores de cabeça e pescoço (Brizel et al., 1998).

Os tecidos de resposta lenta à radiação (tecidos de baixa proliferação), como por exemplo, o tecido nervoso, têm alto valor β e, conseqüentemente, valor de α/β menor. Atribui-se aos tecidos de resposta lenta o valor para razão α/β da ordem de 2 a 3 Gy, e para tumores com baixo valor de α/β , como, por exemplo, melanoma, esquemas de hipofracionamento parecem ser mais efetivos (Overgaard, 1980).

Em 1999, Brenner e Hall estimaram um valor de alfa/beta de 1,5 Gy aos tumores de próstata, estimulando o interesse nessa questão (desde a radiosensibilidade intrínseca até a capacidade de reparo), uma vez que esse valor é bem menor do que o visto na maioria dos tumores (Brenner et al., 1999). Apesar disso, a experiência clínica baseada no tratamento radioterápico dos tumores de próstata, com boas taxas de resposta utilizando doses adequadas de RT externa, considera um valor de α/β de 10 Gy, semelhante ao visto em outros tumores.

Estudos clínicos prospectivos randomizados comparando as diferentes formas de administração da radiação no câncer de próstata ainda

não foram publicados, mas considerações radiobiológicas têm sido feitas. King utilizou vários modelos radiobiológicos que confirmaram as atuais evidências clínicas de evoluções equivalentes nos tumores de próstata localizados utilizando BATD ou BBTD, com os atuais regimes de prescrição de dose (King, 2002).

Nas duas últimas décadas, a BBTD utilizada de forma isolada no tratamento do câncer de próstata – implante de pequenas fontes radioativas encapsuladas na glândula prostática – surgiu como tratamento efetivo para pacientes com carcinomas clinicamente localizados (Holm et al, 1983; Radge et al, 2000). Em 1995, cerca de 4% dos homens com doença localizada receberam BBTD nos Estados Unidos da América; em razão dos bons resultados conseguidos com a técnica, estimava-se que, em 2006, 40% a 50% dos pacientes com esse diagnóstico receberiam esse tratamento (Blasko et al., 2000). Em um outro estudo, utilizando os dados do *SEER* (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), banco de registro de câncer norte-americano, de 80.780 pacientes diagnosticados com câncer de próstata, entre 1995 e 2000, observa-se claramente que a braquiterapia permanente de próstata está assumindo a preferência, entre outras modalidades, no tratamento dos tumores iniciais (Copeland et al, 2005).

As razões para esse notável crescimento são várias, entre elas: imagens obtidas através de ultra-sonografia transretal permitem que as sementes radioativas sejam implantadas na próstata de forma precisa, liberando radiação em todo volume da glândula e alcançando doses muito

maiores que as conseguidas com radioterapia convencional (Radge et al., 2000), aumentando, assim, a chance de cura. Além disso, como as fontes utilizadas são de baixa energia, a radiação liberada tem limitada penetração tecidual, com rápida queda de dose além do limite prostático, restringindo a dose recebida nos tecidos normais ao redor (Blasko et al., 2000). Outra possível explicação é o desejo dos pacientes de procedimentos menos invasivos que a prostatectomia, por exemplo, com menor impacto em qualidade de vida (Copeland et al, 2005). Em um estudo, qualidade de vida foi avaliada por meio de questionários, que foram respondidos por 625 pacientes submetidos a terapêuticas isoladas de prostatectomia radical, RT externa com doses altas e BBTD com sementes de ^{125}I (Frank et al., 2007). O tempo mediano da avaliação, com base no tratamento, foi de quatro anos após prostatectomia radical, 4,7 anos após RT externa e 3,5 anos após BBTD. Os pacientes submetidos a terapias com radiação tiveram melhores índices de continência urinária; melhor função intestinal e menos sintomas urinários irritativos em relação aos observados após prostatectomia. Com relação à função sexual, não houve diferença significativa entre os três métodos, embora tenha se observado uma tendência em favor dos pacientes submetidos à BBTD (Frank et al., 2007). Além disso, a BBTD requer cerca de 24h de internação hospitalar, com sangramento de pequena monta, sem necessidade de sonda vesical de demora na rotina, possibilitando um retorno mais rápido às atividades cotidianas.

O ^{125}I é o radioisótopo mais comumente utilizado, emite um fóton de baixa energia (27 KV) e tem meia-vida de 60 dias, que resulta em uma taxa

de dose de 7 a 10 cGy/hora no dia do implante (Grimm et al., 2001). As sementes de ^{125}I podem ter duas apresentações: sementes isoladas (*loose seeds*) ou interligadas umas às outras por um fio de sutura (*RAPID Strand* – “Rapid Absorbable Permanent Implant Device”). O emprego das sementes interligadas reduz significativamente a incidência de embolização pulmonar de sementes isoladas (Tapen et al., 1998), com alguns autores relatando também melhorias nos parâmetros dosimétricos de qualidade do implante, como V100 (volume de próstata englobado pela curva de 100%) e D90 (dose que engloba 90% do volume de próstata) (Lin et al., 2007). A quantidade e a localização das sementes em cada caso são definidas por estudo ultra-sonográfico prévio, com ajuda de sistemas de planejamento computadorizados, e a movimentação interna da glândula durante o procedimento não chega a ser um problema, já que este é feito com uso de ultra-sonografia transretal em tempo real, com paciente sob anestesia, e realizado sob um custo razoável, com morbidade marcadamente menor que a vista na cirurgia radical (Radge et al, 2000; Blasko et al, 2000). Entretanto, o crescimento da popularidade da BBTD se deve principalmente, aos resultados encorajadores de sobrevida livre de doença em longo prazo em pacientes submetidos a esse procedimento (Radge et al., 2000; Grimm et al., 2001).

A falha bioquímica é definida como aumento de PSA após instituição de terapêutica curativa, sendo aceita como forma legítima de definir evolução pós-tratamento, que pode ser detectada meses a anos antes do desenvolvimento de sintomas clínicos. Entretanto, a definição da

falha bioquímica depende da modalidade terapêutica empregada com grandes implicações na conduta a ser tomada.

Após radioterapia, a redução do PSA sérico não é rápida, como a que ocorre após a prostatectomia radical, o que torna essa definição mais complicada. O tempo necessário para que células tumorais viáveis desapareçam é prolongado, em razão do longo tempo de duplicação da maioria dos tumores de próstata. O tempo mediano para se alcançar o nadir do PSA entre homens com doença clinicamente localizada é de cerca de 18 meses. Além disso, esses níveis podem flutuar significativamente, com posterior redução, sem instituição de terapêutica dirigida, um fenômeno conhecido como *bounce*.

Inicialmente, o *bounce* foi descrito em pacientes submetidos a implante permanente de próstata, embora não seja característico dessa modalidade isolada; ao invés disso, parece estar relacionado a tratamentos radioterápicos em geral (Horwitz et al, 2006). Em 2000, o fenômeno foi relatado em 35% dos 779 pacientes tratados com RT externa associada ao implante permanente, acreditando-se, na época, tratar-se de evento restrito a esse grupo de pacientes. Nesse estudo, foi considerado *bounce* uma elevação de 0,1 ng/mL ou mais, acima do nível precedente, com diminuição subsequente, com 90% dos eventos ocorrendo nos três primeiros anos após o tratamento (Critz et al, 2000). Hanlon et al. (2001), descrevendo a experiência do *Fox Chase Cancer Center*, observaram *bounce* em 30% de pacientes submetidos à RT externa tridimensional conformada isoladamente,

considerando *bounce* como uma elevação mínima de 0,4 ng/mL, com diminuição subsequente. Cavanagh et al., 2000, e Rosser et al., 2002, descrevendo achados semelhantes, deram suporte ao reconhecimento de que o *bounce* é fenômeno comum em pacientes tratados com radioterapia independente da modalidade utilizada.

O nível de elevação sérica de PSA com base no qual se considera ter havido *bounce* não está claro. Vários autores demonstraram que essa definição determina a frequência do evento. Além disso, *bounce* não implica maior recorrência clínica e seu significado é incerto, com instituição de terapêutica, sobretudo bloqueio hormonal, não sendo justificada. Com todas essas variáveis, potenciais erros na definição de falha bioquímica pós-radioterapia podem ocorrer, dificultando a interpretação da evolução dos diferentes tipos de tratamento.

Para padronizar o uso de PSA sérico na avaliação da evolução dos pacientes após tratamento radioterápico, a *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), em 1996, organizou um consenso que definiu falha bioquímica como três aumentos consecutivos de PSA após o nadir, com a data da falha sendo o ponto médio entre a data do nadir e a primeira elevação, ou uma única elevação grande o suficiente para precipitar início de terapia de resgate (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 1997).

Essas recomendações não foram universalmente aceitas e várias modificações foram propostas até que, em janeiro de 2005, um novo

consenso redefiniu os critérios ASTRO de falha, atualmente conhecidos como definição de Phoenix para falha bioquímica: um aumento de PSA de 2 ng/mL ou mais, acima do nadir do PSA. Deve ser considerada a definição padrão de falha bioquímica após RT externa com ou sem hormonioterapia (HT). A data da falha deve ser determinada no tempo da elevação de PSA e não com data retroativa, como na definição anterior (Roach et al., 2006). Recomenda-se que as determinações de PSA sejam obtidas em intervalos de três a quatro meses durante os primeiros dois anos após término da RT e depois a cada seis meses. Embora esses conceitos tenham sido originalmente descritos para pacientes submetidos à RT externa, não existem especificações diferenciadas para descrever falha bioquímica em pacientes submetidos à BBTD isolada ou nos tratamentos que associam RT externa e braquiterapia de baixa ou alta taxa de dose, sendo, portanto, utilizados os mesmos parâmetros.

O emprego de fatores clínicos e patológicos conhecidos, definidos como fatores prognósticos, estratificados em grupos de risco, tem grande importância na previsão de falha bioquímica e morte por câncer de próstata. A estratificação, a seguir, é a mais comumente utilizada para definição das diferentes taxas de falha bioquímica e morte, após tratamento com prostatectomia radical, RT externa, podendo ser aplicada para homens submetidos à braquiterapia (D'Amico et al., 1998a; Pollack et al., 2000), embora existam outras (Zelevsky et al., 2000).

- Baixo risco: pacientes com estadiamento $\leq$ T2a, e PSA < 10 ng/mL, e escore de Gleason ≤ 6 . Esse grupo apresenta chance de 80 a 90% de sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos.
- Risco intermediário: estadiamento T2b, ou PSA entre 10 e 20 ng/mL, ou escore de Gleason igual a sete. Aproximadamente, 50% a 70% de sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos.
- Alto risco: estadiamento $> T2b$, ou PSA > 20 ng/mL, ou escore de Gleason ≥ 8 . Cerca de 25% a 33% de sobrevida livre de progressão bioquímica em cinco anos.

A aplicabilidade clínica da estratificação dos pacientes em grupos de risco é de grande importância, tanto na definição da melhor conduta ou possíveis tratamentos para cada categoria como na interpretação de dados sobre a evolução de pacientes tratados com diferentes abordagens terapêuticas.

O padrão-ouro, para se comparar diferentes abordagens terapêuticas, constitui os estudos prospectivos randomizados controlados mas, infelizmente, não há *trials* clínicos publicados que comparem PR com RT externa ou braquiterapia em homens com tumores de próstata em estádios clínicos iniciais. O *American College of Surgeons Oncology Group's SPIRIT trial* randomizou homens com doença clinicamente localizada para braquiterapia ou PR, mas foi fechado precocemente, por falta de recrutamento (Kupelian et al, 2007). Assim, as séries observacionais são as

únicas com dados avaliáveis que comparam evolução de pacientes submetidos à PR ou à RT em suas diferentes formas.

Grimm et al (2001) publicaram a evolução bioquímica (PSA) de 126 pacientes tratados com braquiterapia com sementes de ^{125}I , como monoterapia para câncer de próstata em estádios iniciais. A taxa de sobrevida livre de progressão de PSA em 10 anos de seguimento foi de 87% para pacientes de baixo risco (PSA < 10 ng/mL, grau histológico de Gleason dois a seis, T1 a T2b). Beyer et al. (2000), em uma série não randomizada, compararam taxas de sobrevida livre de falha bioquímica para homens com câncer de próstata clinicamente localizado, tratados com braquiterapia (695 pacientes) ou radioterapia externa (1.527 pacientes). RT externa foi associada com melhor sobrevida livre de falha bioquímica para homens com tumores de grau histológico de Gleason oito a dez, sendo a evolução para lesões de baixo grau semelhante nos dois grupos.

D'Amico et al (1998) publicaram um estudo retrospectivo com 1.872 pacientes portadores de doença clinicamente localizada submetidos à prostatectomia radical, radioterapia externa ou BBTD. Não houve diferença na sobrevida livre de falha bioquímica nos homens com tumores de baixo risco (estádio T1c e T2a, PSA $\leq$ 10 ng/mL e escore de Gleason $\leq$ 6) tratados, tanto com prostatectomia radical quanto com radioterapia externa ou braquiterapia.

O Hospital Sírio-Libanês (Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP), em 1998, iniciou programa para

tratamento de pacientes com braquiterapia por meio de implante permanente de sementes de ^{125}I guiado por ultra-sonografia e fluoroscopia e, até março de 2007, 614 pacientes já haviam recebido esse tratamento. Avaliar a sobrevida livre de falha bioquímica dessa população, assim como o impacto dos principais fatores prognósticos já definidos na literatura, tem grande relevância, sobretudo por espelhar uma experiência brasileira. Com a possibilidade de se comparar as falhas bioquímicas nesse grupo de pacientes por meio de duas definições distintas, um novo conhecimento poderá ser somado à literatura internacional, proporcionando aos profissionais da área melhor compreensão do método e dos possíveis fatores que venham a interferir nos resultados.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar a sobrevida livre da progressão bioquímica pelos critérios ASTRO e Phoenix dos pacientes submetidos à BBTD exclusiva com ^{125}I para tratamento de câncer de próstata.
2. Estabelecer semelhanças e diferenças entre os dois critérios de falha bioquímica pelos critérios ASTRO e Phoenix.
3. Avaliar o fenômeno *bounce* e sua correlação com a sobrevida livre de recidiva pelos critérios ASTRO e Phoenix.
4. Avaliar a correlação entre as taxas de sobrevida livre de progressão bioquímica pelos dois critérios acima referidos com as seguintes variáveis:
 - Idade
 - PSA inicial
 - Volume da próstata pela ultra-sonografia diagnóstica
 - Porcentual de fragmentos positivos na biópsia
 - Grau histopatológico de Gleason
 - Estadiamento clínico
 - Hormonioterapia
 - D90 (dose que engloba 90% do volume de próstata).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Foi realizado um estudo retrospectivo de pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata, que receberam braquiterapia de baixa taxa de dose, por meio do implante com sementes de ^{125}I , no Serviço de Radioterapia do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês, com aprovação pelos Comitês de Ética do Hospital Sírio-Libanês e do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo 1 A e B). A avaliação inicial incluiu:

1. identificação (nome, idade, profissão, endereço e telefone para contato);
2. história clínica e exame físico, incluindo toque retal, para estadiamento clínico (*American Joint Commission on Cancer TNM Staging Classification* – 5ª edição - Anexo 2);
3. medida sérica de PSA;
4. biópsia prostática guiada por ultra-sonografia;

5. grau histológico de Gleason (Anexo 3);
6. ultra-sonografia transretal;
7. cintilografia óssea se PSA > 20 ng/mL; e
8. avaliação clínico-cardiológica quanto ao risco cirúrgico.

A indicação do tratamento baseou-se nos critérios que se seguem.

Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado pela histologia e grau histológico de Gleason ≤ 7
- Estadiamento clínico $\leq T2b$
- Volume prostático ≤ 60 g
- PSA ≤ 20 ng/mL
- Escala de desempenho de Karnofsky (KPS) ≥ 60 (Anexo 3)
- Uso de bloqueio hormonal foi permitido a critério clínico (na maioria dos casos utilizado para redução do volume prostático)

Critérios de Exclusão

- Pacientes com história de tratamento loco-regional anterior para câncer de próstata

- Evidência clínica ou imagenológica de doença disseminada
- Ressecção transuretral recente
- Co-morbidade que contra-indicasse a realização do procedimento como, confusão ou agitação mental ou motora, fenômenos trombo-embólicos recentes ou presentes, pneumopatias graves ou outras enfermidades que contra-indicassem um ato cirúrgico de pequeno porte.

Depois do procedimento, os pacientes eram orientados para realizarem a coleta de PSA trimestral nos primeiros dois anos após o implante e, semestralmente, até completarem cinco anos de seguimento. Depois desta data, medida de PSA anual.

3.2 CASUÍSTICA

De junho de 1998 a dezembro de 2002, 329 pacientes portadores de câncer de próstata foram tratados com BBTD (^{125}I) no Serviço de Radioterapia do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês.

Foram excluídos do estudo os que receberam braquiterapia associada à RT externa (18), pacientes classificados como de alto risco (18),

os que não apresentavam seguimento mínimo de dois anos após o diagnóstico (61 pacientes – Anexo 5) e os com dados incompletos nos prontuários (12 pacientes). Assim, 220 pacientes formaram a base desta análise.

Uma elevação de PSA $\geq 0,4$ ng/mL, com posterior redução foi considerado *bounce*.

Os parâmetros clínicos analisados foram:

- idade;
- porcentagem de fragmentos positivos nas amostras colhidas para biópsia;
- presença de invasão perineural (IPN) nas amostras;
- PSA inicial;
- grau histológico do tumor (Gleason);
- estadiamento clínico;
- realização ou não de hormonioterapia neoadjuvante;
- tempo de hormonioterapia neoadjuvante. e
- Volume prostático ao diagnóstico e ao implante

Como parâmetros técnicos:

- número de agulhas utilizadas por procedimento;
- número de sementes usados por procedimento;
- atividade das sementes; e
- parâmetros de dosimetria e qualidade no pós-implante.

- D90: dose que engloba 90% do volume da próstata.
- V90: volume de próstata englobado pela curva de isodose correspondente a 90% da dose; áreas ou pontos de subdosagem.
- V100: volume de próstata englobado pela curva de isodose correspondente a 100% da dose prescrita.
- V150: volume de próstata englobado pela curva de isodose correspondente a 150% da dose prescrita; áreas ou pontos de superdosagem.

Os pacientes foram divididos em grupos, de acordo com o risco de recidiva bioquímica e óbito pelo câncer de próstata, em baixo, intermediário e alto, levando-se em conta o PSA inicial, grau histológico de Gleason e estadiamento (Tabela 1). Os pacientes considerados de alto risco (18 casos), como já referido, foram excluídos da análise.

Tabela 1 - Grupos de risco para recidiva bioquímica de pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata

Risco baixo	Risco intermediário	Risco alto
T1 a T2a e	T2b ou	≥ T3a ou
PSA < 10 e	PSA 10 a 20 ou	PSA > 20 ou
G < 7	G = 7	G > 7

PSA: antígeno prostático-específico (ng/mL); G: grau histológico de Gleason.

Todos os pacientes eram portadores de adenocarcinoma, confirmado histologicamente por intermédio de biópsias dirigidas por ultrasonografia. A idade dos pacientes variou de 45 a 81 anos com mediana de 66 anos (média 65,4 anos) (Figura 1).

A percentagem de fragmentos positivos nas amostras colhidas para biópsia foi avaliada em 145 pacientes, com mediana de 33,3%: em 127 casos (87,5%) este valor foi de 50% ou menos, e nos 18 demais (12,4%), acima de 50%. Nas amostras, invasão perineural foi descrita em apenas 5,5% (12) das biópsias estudadas.

Figura 1 - Distribuição dos pacientes por faixa etária

O PSA inicial variou de 1,2 a 20 ng/mL, com mediana de 7,4 ng/mL. Quanto ao grau histológico de Gleason, 176 (80%) pacientes apresentavam Gleason ≤ 6 e 44 (20%), Gleason = 7 (Figura 2).

Figura 2 - Porcentagem dos pacientes, conforme o grau de Gleason

A distribuição dos pacientes, de acordo com o estágio clínico foi a seguinte: T1C ou T2A: 194 (88,2%) e T2B: 26 (11,8%) (Figura 3).

Figura 3 - Estratificação dos pacientes por estágio T

A classificação dos pacientes por grupo de risco foi: 121 (55,0%) casos de baixo risco e 99 (45,0%) com risco intermediário (Figura 4).

Figura 4 - Distribuição de pacientes por grupo de risco

Setenta e quatro pacientes (33,6%) fizeram algum tipo de bloqueio hormonal neoadjuvante, por um tempo mediano de 90 dias (15 a 1.910 dias).

Durante o seguimento, trinta e três pacientes receberam algum tipo de terapêutica de resgate (prostatectomia radical, RT externa ou hormonioterapia) tendo ou não preenchido um dos critérios de recidiva. Estes casos foram denominados “recidivas clínicas” e, posteriormente, comparados com as falhas definidas pelos critérios ASTRO e Phoenix.

3.3 MÉTODO

3.3.1. Técnica de braquiterapia

Os pacientes foram submetidos ao preparo e técnica utilizados de rotina pelo Serviço de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês.

No dia anterior ao implante, os pacientes são orientados a seguirem a rotina abaixo:

- Dieta líquida sem resíduos durante todo o dia
- Fleet enema às 20h
- Dimeticona: 40 gotas via oral às 20h
- Bisacodil: 2 comprimidos via oral às 20h
- Jejum a partir da meia-noite.

No dia do implante, o paciente é internado às 7h, e a seguir, encaminhado à sala de braquiterapia, onde fará a primeira parte do procedimento, que é o estudo volumétrico da próstata. São administrados 400 mg de ciprofloxacina via endovenosa, sedação com solução de midazolam e monitorização do paciente com cardioscopia, oximetria e saturação de oxigênio. O paciente é, então, colocado em posição de litotomia dorsal, com joelhos posicionados em pernas, formando um ângulo de 90° com a mesa cirúrgica.

Após assepsia, procede-se ao cateterismo vesical com sonda Foley nº 12 (balão e duas vias). Aproxima-se e posiciona-se a “stepper unit” - espécie de torre estabilizadora que possui travas de fixação que impedem seu deslizamento no chão – com o transdutor envolvido com gel condutor para ser introduzido no reto do paciente (Figura 5).

O equipamento de ultra-sonografia utilizado é o modelo Sonoline Prima – Siemens®. Procede-se, então, ao estudo volumétrico que consiste de aquisição de imagens da próstata em planos axiais e longitudinais a cada 5 mm, da base até o ápice prostático.

O volume mediano das próstatas nas ultra-sonografias diagnósticas foi de 36,6g (15 a 115g) e na ultra-sonografia do implante, 30,6g (12 a 55g).

No monitor do equipamento de ultra-sonografia, é mostrada uma “grade” (Figura 6), que consiste em linhas e colunas numeradas que vão servir como um sistema de coordenadas no ato da colocação das sementes.

Figura 5 - Paciente em posição de tratamento

Figura 6 - Monitor da ultra-sonografia com sistema de linhas e colunas

O sistema de coordenadas é reproduzido por um “template”, artefato metálico, ordenadamente perfurado, que serve para orientar a disposição paralela das agulhas que irão conter as sementes (Figura 7). Esse “template” é posicionado na “stepper unit”.

Figura 7 - Template

As imagens são enviadas para um sistema de planejamento computadorizado (Prowess 3D® versão 2.42 e, posteriormente, versão 3.01), onde o médico define o volume prostático, o volume da uretra e reto e, com essas informações, associadas à atividade das sementes no dia, definem-se a quantidade de sementes e em que posições devem ser colocadas para um implante adequado.

A distribuição das sementes seguiu as recomendações de Seattle (distribuição uniforme modificada). Em um plano as sementes são distribuídas de forma uniforme (técnica de Quimby) e, no próximo plano, apenas na periferia do volume prostático (técnica de Paterson e Parker). Foram utilizadas sementes de ^{125}I , modelo 6711 (OncoSeedsTM), manufaturadas por Medi-Physics, Inc-Oncura. O modelo 6711 consiste em uma cápsula de titânio com 0,05 mm de espessura, 4,5 mm de comprimento e 0,8 mm de diâmetro, que contém em seu interior o Iodo-125 distribuído na superfície de uma haste de prata (Figura 8). As sementes são posicionadas dentro de agulhas especiais, de acordo com as posições definidas no planejamento.

Figura 8 - Modelo esquemático da semente de ^{125}I

O paciente é submetido à anestesia geral com máscara laríngea. A preparação da pele nas regiões do períneo e escroto é feita com PVPI (polvidine tópico). Colocam-se os campos cirúrgicos e, novamente, a “stepper unit” com o “template” são posicionados. Com ajuda da ultra-sonografia transretal, o paciente é reposicionado da mesma maneira que estava no estudo volumétrico prévio, fazendo coincidir nos cortes axiais, base com a base, assim, em todo volume prostático até o ápice. Só, então, inicia-se o implante propriamente dito, que é realizado com ultra-sonografia e fluoroscopia em tempo real.

Neste estudo, os primeiros 120 pacientes foram tratados com sementes individuais (*Loose Seeds*) e, após 13/09/1999, iniciou-se o uso de sementes ligadas entre si denominadas “RAPID Strand” (Figura 9). Estas são usadas, até hoje, por serem mais práticas em várias etapas do processo, desde sua colocação dentro das agulhas até o posicionamento final na glândula prostática. A técnica utilizada para determinação do posicionamento das sementes e a dose prescrita foram as mesmas, em todos os casos.

Após o término do procedimento, realiza-se a uretrocistoscopia de rotina, para avaliar as condições locais, surpreender sementes que, eventualmente, tenham ficado na bexiga ou na uretra prostática, para que sejam necessariamente retiradas. Além disso, aproveita-se o exame para evacuação de coágulos se necessário e para prevenção de obstrução da sonda vesical, que é deixada por 24 horas.

Figura 9 - Sementes (setas) interligadas “RAPID Strand”

Em média, foram utilizadas 25,7 agulhas por implante, com mínimo de 16 e máximo de 38 agulhas. O número de sementes variou de 47 a 141, com média de 88,12 sementes por implante. A atividade das sementes foi, em média, $0,3908 \text{ mGy}^2/\text{h}$ ($0,3060$ a $0,4580 \text{ mGy}^2/\text{h}$). A dose prescrita foi de 144 Gy, de acordo com as recomendações do “Task Group 43” (Nath et al., 1995).

Após a completa recuperação anestésica, o paciente é encaminhado para realização de tomografia computadorizada da pequena pelve. O tomógrafo utilizado é o modelo Emotion – Siemens, com cortes de 3 mm de espessura, espaçados de 5 em 5 mm, para que se proceda à dosimetria pós-implante. As imagens da tomografia são, então, transferidas

ao sistema Prowess[®] 3D onde são feitos o reconhecimento das sementes e a análise dosimétrica.

Na manhã do dia seguinte, a sonda uretral é retirada e o paciente recebe alta hospitalar, com orientação de retorno em 40 dias com nova dosagem de PSA.

Os prontuários dos pacientes foram revisados para aquisição dos dados referentes ao estudo. Dados relativos à dosimetria foram recuperados em apenas 65 casos, pois no início, a maioria das tomografias para dosimetria era realizada fora do Hospital Sírio-Libanês, com imagens adquiridas fora dos parâmetros necessários para os cálculos, apesar das recomendações. D90 nessa população foi de 140 Gy ou mais em 30 (50,8%) pacientes (92,1 a 190,5 Gy). A Tabela 2 apresenta os valores dos volumes recebendo 90%, 100% e 150% da dose prescrita (V90, V100 e V150, respectivamente).

O seguimento dos pacientes variou de 24 a 116 meses, com mediana de 53,5 meses. Falha bioquímica foi avaliada, utilizando tanto a definição da ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 1997) como a mais recente, conhecida como definição de “Phoenix” (Roach et al, 2006).

Tabela 2 - Dados dos volumes (cm³) correspondentes a 90%, 100% e 150% da dose prescrita, respectivamente

	V90	V100	V150
Nº pacientes	60	53	59
Média	90,723	81,552	30,980
Mediana	93,545	82,710	27,300
Mínimo	57,2	50,4	13,1
Máximo	100,0	99,4	98,8

3.3.2 Análise Estatística

Os dados foram submetidos à análise descritiva e de frequências. A recidiva bioquímica foi definida como evento final, por meio dos dois critérios existentes: três aumentos consecutivos de PSA a partir do nadir (ASTRO) e aumento de 2 ng/mL de PSA, a partir do nadir (Phoenix).

As variáveis qualitativas foram expressas como números e porcentagens, e os parâmetros clínicos e técnicos foram categorizados:

- PSAi: < 10 ng/mL; 10 a 20 ng/mL
- Gleason: < 7, = 7
- % de amostras positivas: ≤ 50% e > 50%
- Estadiamento: ≤ T2a e T2b
- Tempo de hormonioterapia neoadjuvante: ≤ 90 dias e > 90 dias
- Volume da próstata: ≤ 30 g e > 30 g
- D90: < 140 Gy e ≥ 140 Gy

Bounce foi definido como uma elevação de PSA $\geq 0,4\text{ng/ml}$ com posterior declínio e os pacientes foram agrupados, de acordo com o risco de recidiva, já descrito anteriormente, em baixo, intermediário e alto risco.

A comparação entre os grupos, de acordo com o critério de recidiva utilizado foi feita pelo teste do Qui-quadrado, a função de sobrevida acumulada foi calculada pelo método de Kaplan-Meier e as comparações entre funções de sobrevida foram realizadas por meio do teste log rank. Intervalos de confiança a 95% (IC 95%) foram incluídos quando apropriados.

Para a construção do modelo multivariado (Regressão de Riscos Proporcionais de Cox), foram selecionadas as variáveis que apresentaram p-valor inferior a 10% na análise univariada.

A associação entre *bounce* e parâmetros clínicos e técnicos foi avaliada pelo teste Qui-quadrado, teste Exato de Fisher ou Mann-Whitney. Por meio da análise de regressão logística, obteve-se a estimativa do “odds ratio” com seu respectivo intervalo de confiança a 95% (IC 95%).

Em toda análise estatística, foi adotado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), ou seja, foram considerados como estatisticamente significantes os resultados que apresentaram p-valor de até 5% ($p \leq 0,05$).

O *software* “SPSS v. 12.0 for Windows” foi usado para os cálculos.

4. RESULTADOS

Foram avaliados duzentos e vinte pacientes submetidos à BBTD. Os dados da Tabela 3 apresentam a descrição dos pacientes, de acordo com as variáveis clínicas categorizadas, e a classificação em categorias de risco, conforme o grau de Gleason, PSA inicial e estágio clínico.

O tempo mediano para se atingir o nadir do PSA foi de 36 meses, com valores médios de 0,23 e 0,40 ng/mL, respectivamente, para os pacientes de baixo risco e risco intermediário (Tabela 4).

O fenômeno de *bounce* foi observado em 66 dos 220 pacientes, o que corresponde a 30% do total de pacientes (IC a 95% [24,0% ; 36,5%]), cujas características são apresentadas nos dados da Tabela 5.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes, de acordo com as variáveis categorizadas

Variável	Nº de pacientes (%)
Grau de Gleason	
≤ 6	176 (80%)
7	44 (20%)
PSA inicial (ng/mL)	
< 10	169 (76,8%)
10 a 20	51 (23,2%)
Estádio clínico	
T1c ou T2a	194 (88,2%)
T2b	26 (11,8%)
% fragmentos positivos*	
≤ 50%	127 (87,5%)
> 50%	18 (12,5%)
Tempo de hormonioterapia[#]	
≤ 90 dias	47 (69,1%)
> 90 dias	21 (30,9%)
Volume próstata US diagnóstica^ð	
≤ 30g	49 (33,8%)
> 30g	96 (66,2%)
Volume próstata US implante[∞]	
≤ 30g	83 (46,6%)
> 30g	95 (53,4%)
D90[◇]	
< 140 Gy	29 (49,2%)
≥ 140 Gy	30 (50,8%)

* 145 pacientes # 208 pacientes ð 68 pacientes ∞ 208 pacientes ◇ 59 pacientes

Tabela 4 - Comportamento do PSA na população estudada. Dados relativos aos valores medianos do nadir e seus respectivos valores mínimos e máximos

	Total (n = 220)	RISCO	
		Baixo (n = 121)	Intermediário (n = 99)
Nadir PSA (ng/mL)	0,30 (0,01 – 14,40)	0,23 (0,01 – 8,43)	0,40 (0,01 – 14,40)
Tempo nadir (meses)	36 (2 – 90)	36 (3 – 90)	33 (2 – 90)

Tabela 5 - Características dos 66 pacientes avaliados com *bounce*, em relação aos demais

	BOUNCE		p
	Sim (n=66)	Não (n=154)	
Idade (anos)	64,4 ± 8,1	65,9 ± 7,6	0,183
Idade			
≤ 65 anos	35 (53,0%)	74 (48,1%)	0,499
> 65 anos	31 (47,0%)	80 (51,9%)	
Risco			
Baixo	33 (50,0%)	88 (57,1%)	0,329
Intermediário	33 (50,0%)	66 (42,9%)	
Gleason			
≤ 6	55 (83,3%)	121 (78,6%)	0,418
7	11 (16,7%)	33 (21,4%)	
PSA_i			
Mediana (Min – Máx)	7,6 (2,2 – 19,1)	7,4 (1,2 – 20,0)	0,397
PSA_i			
<10	46 (69,7%)	123 (79,9%)	0,101
10 – 20	20 (30,3%)	31 (20,1%)	

continua

Tabela 5 - Características dos 66 pacientes avaliados com *bounce*, em relação aos demais (conclusão)

	<i>BOUNCE</i>		p
	Sim (n=66)	Não (n=154)	
Estádio			
T1c ou T2a	59 (89,4%)	135 (87,7%)	0,715
T2b	7 (10,6%)	19 (12,3%)	
% fragmentos $\oplus$			
≤ 50%	36 (87,8%)	91 (87,5%)	0,960
> 50%	5 (12,2%)	13 (12,5%)	
Invasão perineural			
Sim	2 (3,0%)	10 (6,5%)	0,517
Não	64 (97,0%)	144 (93,5%)	
Hormonioterapia			
Sim	26 (39,4%)	48 (31,2%)	0,237
Não	40 (60,6%)	106 (68,8%)	
Tempo hormônio			
≤ 90 dias	17 (70,8%)	30 (68,2%)	0,821
> 90 dias	7 (29,2%)	14 (31,8%)	
Volume US			
≤ 30 g	11 (25,6%)	38 (37,3%)	0,175
> 30 g	32 (74,4%)	64 (62,7%)	
Volume implante			
≤ 30 g	23 (43,4%)	60 (48,0%)	0,573
> 30 g	30 (56,6%)	65 (52,0%)	
D90			
< 14.000 cGy	7 (41,2%)	22 (52,4%)	0,436
≥ 14.000 cGy	10 (58,8%)	20 (47,6%)	
Nadir			
Mediana (Min – Máx)	0,46 (0,01 – 2,50)	0,23 (0,01 – 14,40)	0,003
Tempo nadir (meses)			
Mediana (Min – Máx)	31,5 (2 – 84)	39 (2 – 90)	0,174

As recidivas foram subdivididas em recidivas tratadas com hormonioterapia, prostatectomia radical ou radioterapia externa. Além dos critérios da ASTRO e de “Phoenix”, foram também caracterizadas como recidivas clínicas, quando o paciente recebeu algum tratamento de resgate sem que houvesse comprovação da recidiva pela elevação do PSA. Os dados da Tabela 6 apresentam esses resultados.

Tabela 6 - Subdivisão dos pacientes, de acordo com o tratamento utilizado para a recidiva bioquímica

Tratamento	Nº pacientes (%)
Hormonioterapia	
Sim	27 (12,3%)
Não	193 (87,7%)
Prostatectomia	
Sim	4 (1,8%)
Não	216 (98,2%)
Radioterapia	
Sim	2 (0,9%)
Não	218 (99,1%)

Nos dados da Tabela 7, estão os pacientes considerados como recidiva bioquímica pelos dois critérios utilizados.

Tabela 7 - Caracterização dos pacientes, de acordo com os dois critérios de recidiva bioquímica

Critério de recidiva bioquímica	Nº pacientes (%)
ASTRO (três aumentos consecutivos de PSA)	
Sim	36 (16,4%)
Não	184 (83,6%)
Phoenix (aumento de 2ng/mL no PSA)	
Sim	41 (18,6%)
Não	179 (81,4%)

As avaliações das discrepâncias observadas entre as recidivas de acordo com os dois critérios de falha bioquímica, não foram estatisticamente significantes (Tabela 8). A mesma análise comparando as recidivas clínicas com as bioquímicas, também, não apresentou diferenças significantes (Tabelas 9 e 10).

Tabela 8 – Comparação entre os critérios ASTRO e Phoenix de recidiva bioquímica. As discrepâncias estão assinaladas em negrito

	Critério Phoenix		Total
	Não	Sim	
Critério ASTRO			
Não	170 (77,3%)	14 (6,4%)	184 (83,6%)
Sim	9 (4,1%)	27 (12,3%)	36 (16,4%)
Total	179 (81,4%)	41 (18,6%)	220 (100,0%)

p = 0,405

Tabela 9 - Comparação entre recidivas clínicas e critério ASTRO de recidiva bioquímica. As discrepâncias estão assinaladas em negrito

	Recidiva clínica		Total
	Não	Sim	
Critério ASTRO			
Não	171 (77,7%)	13 (5,9%)	184 (83,6%)
Sim	17 (7,7%)	19 (8,6%)	36 (16,4%)
Total	188 (85,5%)	32 (14,5%)	220 (100,0%)

p = 0,585

Tabela 10 - Comparação entre recidivas clínicas e critério Phoenix de recidiva bioquímica. As discrepâncias estão assinaladas em negrito

	Recidiva clínica		Total
	Não	Sim	
Critério Phoenix			
Não	174 (79,1%)	5 (2,3%)	179 (81,4%)
Sim	14 (6,4%)	27 (12,3%)	41 (18,6%)
Total	188 (85,5%)	32 (14,5%)	220 (100,0%)

p = 0,064

A análise da relação entre grupo de risco e uso ou não de HT foi feita pelo teste do Qui-quadrado e revelou maior proporção de pacientes do grupo intermediário que fez HT (43%) quando comparada à proporção observada entre pacientes de baixo risco ($p = 0,005$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Grupo de risco versus uso de HT

HT	Grupo de Risco		Total
	Baixo	Intermediário	
Sim	31 (25,6%)	43 (43,4%)	74 (33,6%)
Não	90 (74,4%)	56 (56,6%)	146 (66,4%)
Total	121 (100,0%)	99 (100,0%)	220 (100,0%)

$p = 0,005$

Os Gráficos 1 a 13 apresentam a sobrevida livre de recidiva bioquímica dos 220 pacientes em relação aos parâmetros analisados, de acordo com o critério da ASTRO (A), que considera três aumentos consecutivos do PSA, a partir de seu nadir e de Phoenix (B), aumento absoluto de 2 ng/mL.

Gráfico 1 - Sobrevida livre de recidiva de 220 pacientes

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 2 - Sobrevida livre de recidiva de 220 pacientes, de acordo com o risco

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 3 - Sobrevida livre de recidiva de 220 pacientes, de acordo com o *bounce*

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 4 - Sobrevida livre de recidiva de 220 pacientes, de acordo com a idade

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 5 - Sobrevida livre de recidiva de 220 pacientes, de acordo com o grau de Gleason

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 6 - Sobrevida livre de recidiva de 220 pacientes, de acordo com o estágio

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 7 - Sobrevida livre de recidiva de 220 pacientes, de acordo com a invasão perineural

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 8 - Sobrevida livre de recidiva de 220 pacientes, de acordo com o PSA inicial

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 9 - Sobrevida livre de recidiva de 145 pacientes, de acordo com a porcentagem de fragmentos positivos

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 10 - Sobrevida livre de recidiva de 220 pacientes, de acordo com a hormonioterapia

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 11 - Sobrevida livre de recidiva de 68 pacientes submetidos à hormonioterapia, de acordo com tempo de uso

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 12 - Sobrevida livre de recidiva de 178 pacientes, de acordo com o volume da próstata no implante

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Gráfico 13 - Sobrevida livre de recidiva de 59 pacientes, de acordo com o D90

A: Critério ASTRO

B: Critério Phoenix

Para avaliar quais os parâmetros que influenciaram a sobrevida, foi realizada análise uni e multivariada considerando, tanto o critério ASTRO como Phoenix.

Para a construção do modelo multivariado (Regressão de Riscos Proporcionais de Cox), foram selecionadas as variáveis que apresentaram p inferior a 10% na análise univariada: PSA, % fragmentos positivos, hormonioterapia, volume da próstata à US diagnóstica, volume da próstata à US implante e grupo de risco (baixo x intermediário).

A variável “Tempo de hormonioterapia” correspondeu apenas aos 68 pacientes que usaram HT neoadjuvante, sendo então descartada do modelo. Quando incluída a variável “Grupo de Risco” no modelo, a variável PSA foi retirada por já estar sendo considerada nos grupos de risco.

Com relação às recidivas pelo critério ASTRO, os dados da Tabela 12 apresentam os resultados da análise univariada e os dados das Tabelas 13 e 14, os resultados da análise multivariada.

Da mesma forma, para o critério Phoenix, os resultados estão apresentados nos dados das Tabelas 15, 16 e 17.

Tabela 12 - Resultados da análise univariada, critério ASTRO

	“Odds ratio”	IC 95%	p
Idade			
≤ 65 x > 65	1,549	[0,798 ; 3,006]	0,196
Gleason			
7 x ≤ 6	1,246	[0,544 ; 2,852]	0,603
PSA (ng/mL)			
10 a 20 x < 10	1,864	[0,944 ; 3,681]	0,073
Estádio			
T2b x T1c ou T2a	1,458	[0,606 ; 3,506]	0,399
%fragmentos ⊕			
> 50% x ≤ 50%	3,516	[1,430 ; 8,646]	0,006
Invasão perineural			
Sim x Não	1,739	[0,532 ; 5,680]	0,360
Hormonioterapia			
Sim x Não	1,925	[0,996 ; 3,718]	0,051
Tempo hormônio			
≤ 90 x > 90dias	3,840	[1,093 ; 13,488]	0,036
Volume próstata US diagnóstica			
≤ 30 g x > 30 g	2,869	[1,264 ; 6,512]	0,012
Volume próstata US implante			
≤ 30 g x > 30 g	2,254	[1,004 ; 5,059]	0,049
Pós dose D90			
≥14000 x <14000	1,157	[0,257 ; 5,216]	0,850
Bounce			
Não x Sim	1,054	[0,518 ; 2,145]	0,885
Risco			
Intermediário x Baixo	1,832	[0,944 ; 3,554]	0,074

Tabela 13 - Resultado da análise multivariada sem considerar o grupo de risco - Critério ASTRO

	“Odds ratio”	IC 95%	p
PSA (ng/mL)			
10 a 20 x < 10	2,353	[1,006 ; 5,503]	0,048
% fragmentos ⊕			
> 50% x ≤ 50%	3,595	[1,454 ; 8,888]	0,006

Tabela 14 - Resultado da análise multivariada considerando o grupo de risco e excluindo PSA – Critério ASTRO

	“Odds ratio”	IC 95%	p
Grupo de Risco			
Intermediário x Baixo	1,545	[0,587 ; 4,067]	0,387
% fragmentos ⊕			
> 50% x ≤ 50%	2,984	[1,144 ; 7,784]	0,025

Tabela 15 - Resultados da análise univariada, critério Phoenix

	“Odds ratio”	IC 95%	p
Idade			
≤ 65 x > 65 anos	1,040	[0,562 ; 1,925]	0,901
Gleason			
7 x ≤ 6	1,870	[0,931 ; 3,757]	0,079
PSA (ng/mL)			
10 a 20 x < 10	2,458	[1,324 ; 4,566]	0,004
Estádio			
T2b x T1c ou T2a	1,276	[0,535 ; 3,044]	0,582
%frag +			
>50% x ≤50%	4,712	[2,052 ; 10,819]	<0,001
Invasão			
Sim x Não	3,206	[1,247 ; 8,245]	0,016
Hormonioterapia			
Sim x Não	1,704	[0,911 ; 3,188]	0,096
Tempo hormônio			
≤ 90 x > 90 dias	2,591	[0,832 ; 8,062]	0,100
Volume próstata US diagnóstica			
≤ 30 g x > 30 g	3,013	[1,386 ; 6,547]	0,005
Volume próstata US implante			
≤ 30 g x > 30 g	2,234	[1,035 ; 4,824]	0,041
D90 (Gy)			
≥ 140 x < 140	0,587	[0,140 ; 2,457]	0,466
Bounce			
Não x Sim	0,709	[0,374 ; 1,345]	0,292
Risco			
Intermediário x Baixo	2,132	[1,128 ; 4,030]	0,020

Tabela 16 - Resultado da análise multivariada sem considerar o grupo de risco - Critério Phoenix

	Risco Relativo	IC 95%	P
Gleason			
7 x ≤ 6	2,653	[1,042 ; 6,753]	0,041
PSA (ng/mL)			
10 a 20 x < 10	3,984	[1,745 ; 9,097]	0,001
% fragmentos ⊕			
> 50% x ≤ 50%	3,393	[1,376 ; 8,365]	0,008

Tabela 17 - Resultado da análise multivariada, considerando o grupo de risco e excluindo PSA e o grau histológico de Gleason – Critério Phoenix

	Risco Relativo	IC (95%)	P
Grupo de risco			
Intermediário x Baixo	2,842	[1,003 ; 8,049]	0,049
% fragmentos ⊕			
> 50% x ≤ 50%	3,262	[1,361 ; 7,818]	0,008

Os dados das Tabelas 18 e 19 apresentam um resumo dos principais resultados obtidos.

Tabela 18 - Sobrevida livre de falha bioquímica em cinco anos pelos critérios ASTRO e Phoenix

	ASTRO	Phoenix
SV 5 anos	83,0%	83,7%
Risco baixo	86,7%	88,5%
Risco intermediário	77,8%	75,6%

Tabela 19 - Fatores prognósticos desfavoráveis detectados, de acordo com os critérios de falha bioquímica

	ASTRO	Phoenix
PSA 10 a 20 ng/mL	Não	Sim
Volume próstata < 30 g	Sim	Sim
% fragmentos $\oplus$ > 50%	Sim	Sim
IPN presente	Não	Sim
Realização de HT	Sim	Não

5. DISCUSSÃO

5.1 SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO BIOQUÍMICA

5.1.1 PSA

O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais prostáticas. Seus níveis podem estar elevados em homens com câncer de próstata em razão do aumento de sua produção pelo próprio tumor e, também, porque nos tumores invasivos há uma ruptura da camada basal que comunica a luz do lúmen da glândula com os capilares, levando mais PSA para o sangue periférico. Estudos têm estimado que elevações de PSA possam predizer doença clínica em cinco a dez anos (Gann et al., 1995 e Draisma et al., 2003). Entretanto, o PSA também pode estar elevado em várias condições benignas, particularmente a hiperplasia prostática benigna (HPB) e as prostatites.

A meia-vida do PSA é de 2,2 dias (Stamey et al., 1987) e várias intercorrências podem alterá-lo, entre outras:

- Toque retal tem efeito mínimo nos níveis de PSA, levando a elevações transitórias de apenas 0,26 a 0,4 ng/mL (Chybowski et al., 1992);
- Ejaculação pode aumentar níveis de PSA em até 0,8 ng/mL, com retorno dos níveis a valores basais em até 48 horas (Herschman et al., 1997);
- Prostatites bacterianas podem elevar níveis de PSA que, geralmente, retornam à sua linha de base, seis a oito semanas após resolução dos sintomas (Kawakami et al., 2004);
- Biópsia prostática e ressecção transuretral podem elevar os níveis de PSA em 4 a 24 horas, após o procedimento com medianas de 7,9 e 5,9 ng/mL respectivamente, com permanência dos níveis elevados por aproximadamente três semanas (Tchetgen et al., 1997).

O ponto de corte tradicionalmente usado para definir um PSA anormal na maioria dos estudos é 4,0 ng/mL (Brawer et al., 1992; Catalona et al., 1993; Crawford et al., 1996). Neste nível a sensibilidade do PSA tem sido estimada em cerca de 70% a 80%, e sua especificidade em torno de 60% a 70% (Brawer et al., 1999). Em razão de sua boa sensibilidade como marcador de câncer de próstata, medidas seriais são rotineiramente pedidas para detectar recorrência precoce em homens submetidos à terapia para o tumor primário.

Uma das conseqüências da monitorização com medidas seriadas dos níveis de PSA após tratamento é a identificação de homens que têm

recorrência da doença apenas pelo aumento do PSA, também chamada recorrência bioquímica, na ausência de doença metastática e sem sintomas ou sinais de progressão local. A falha bioquímica é aceita como legítimo evento final para avaliar progressão após tratamento. Grande interesse tem sido focado nesses pacientes e no impacto em sobrevida e na qualidade de vida dos tratamentos de resgate.

5.1.2 Definição de falha bioquímica

A definição de falha bioquímica depende da modalidade de tratamento utilizada. Após a prostatectomia radical, qualquer nível sérico detectável por técnicas padrões de imunoensaio indica tecido prostático residual que, presumivelmente, representa a persistência do câncer (Ravery et al., 1999). Se os níveis séricos de PSA nunca caem ou aumentam rapidamente, doença sistêmica é uma possibilidade (Partin et al., 1994 e Pound et al., 1997) embora alguns homens possam sobreviver longos períodos, após RT de salvamento sem recorrência bioquímica (Bolla et al., 2005). Por outro lado, se os níveis permanecerem indetectáveis por dois ou quatro anos e, então, gradualmente aumentam, a probabilidade de uma recorrência local isolada no leito prostático é maior (Partin et al., 1994; Pound et al., 1999).

A definição de falha bioquímica após RT é mais complicada. Como foi citado, o tempo médio para atingir o nadir (isto é, o menor valor

alcançado na evolução) é em torno de 18 meses, embora haja relatos de até 33 meses, como na série de Croock (1998). O nadir do PSA sérico é um bom indicador de sucesso de tratamento após RT (Critz et al., 1997; Perez et al., 2001; Hanlom et al., 2002; Yock et al., 2002; Ray et al., 2006), embora nenhum nível absoluto tenha sido determinado para distinguir sucesso ou falha de tratamento (Croock et al., 1998). Em nossa série a mediana do nadir do PSA sérico foi de 0,30 ng/mL em um tempo mediano de 36 meses.

Os níveis séricos de PSA podem flutuar significativamente (*bounce*) após RT, sobretudo depois da braquiterapia (Stock et al., 2003; Ciezki et al., 2006; Pickles et al., 2006), como será discutido no tópico, a seguir. Apesar de todas essas considerações, o perfil do PSA depois de tratamento radioterápico tem sido comumente utilizado e a maioria das publicações que empregam técnicas modernas de tratamento, tem suas conclusões baseadas em falha bioquímica como evento final primário.

Em 1996, o consenso ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 1997) definiu falha bioquímica como três aumentos consecutivos de PSA após nadir, com a data de falha sendo retroativa, num ponto médio entre o nadir e a primeira elevação, ou uma elevação grande o suficiente para promover início de terapia de resgate. Algumas conclusões desse consenso devem ser enfatizadas:

- Falha bioquímica não justifica, *per si*, início de terapia adicional. Não é equivalente à falha clínica, porém trata-se de um evento final precoce, que pode ser utilizado em estudos clínicos;

- Como dito acima, nenhum nível absoluto de PSA substitui falha clínica ou sobrevida, e, portanto, nenhum valor de corte pode ser usado para definir sucesso ou falha do tratamento.

A definição ASTRO, de 1997, foi muito utilizada, mas, sempre com críticas. A falta de dados que interligue essa definição com progressão clínica ou sobrevida, a possível inadequação para pacientes submetidos à hormonioterapia neoadjuvante, a data retroativa da falha, que é fator de confusão (*bias*) para as estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de evento dificultam e comprometem sua habilidade de comparar resultados entre estudos, particularmente aqueles com curto seguimento após tratamento (Thames et al., 2003 e Horwitz et al., 2005).

Nas séries mais modernas, publicadas na “era do PSA”, BBTD parece ter resultados semelhantes a outras modalidades de tratamento para os tumores de próstata clinicamente localizados.

Uma revisão sistemática de 13 séries de casos publicados e três estudos de coorte prospectivo concluiu que as evoluções, após braquiterapia de próstata, foram comparáveis à prostatectomia em homens com tumores de baixo risco (T1-2, Gleason ≤ 6 e PSA sérico ≤ 10 ng/mL), mas não para pacientes com características de tumores de alto risco (Crook et al., 2001).

O grupo do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* publicou dados mostrando excelente evolução bioquímica, utilizando a definição ASTRO em 145 pacientes com fatores de risco favoráveis e sobrevida livre de recidiva

bioquímica em cinco anos de 88%, após implante com sementes de ^{125}I . Os autores, também, encontraram diminuição significativa do controle bioquímico, quando BBTD foi utilizada de forma isolada em pacientes com fatores de risco intermediário e alto (Zelevsky et al., 2000).

Grimm et al. publicaram a evolução de 125 pacientes tratados com BBTD com ^{125}I como monoterapia, entre 1988 e 1990, com 87% de taxa de controle bioquímico em dez anos. Embora os pacientes de alto risco representassem apenas um pequeno número nessa coorte, suas taxas de controle bioquímico foram significativamente piores (Grimm et al., 2001).

Em contraste com esses resultados, uma análise retrospectiva de 2.991 homens tratados em três instituições, com tumores clinicamente localizados de próstata, submetidos à prostatectomia, RT externa ou BBTD com ou sem RT externa, concluiu que as taxas de sobrevida livre de progressão bioquímica foram semelhantes com todos os tratamentos, em cinco e sete anos, quando as doses de RT externas eram $\geq 72\text{Gy}$. Os resultados não mostraram diferença quando homens de baixo risco ou de risco intermediário ou alto foram separadamente considerados (Kupelian et al., 2004).

Um estudo brasileiro avaliou 64 pacientes de baixo risco submetidos a implante permanente de sementes de Iodo-125. O critério de falha bioquímica utilizado foi PSA superior a 1 ng/mL no último seguimento e não o critério ASTRO. Nessa casuística, 55% dos pacientes estavam sem

evidência de recidiva com tempo de seguimento mediano de 32 meses (quatro a 48 meses) (Penna, 2003).

Em nossa série, a sobrevida livre de progressão bioquímica pelo critério ASTRO dos 220 pacientes foi de 93% em três anos e 83% em cinco anos, um pouco mais baixa do que a vista na literatura, possivelmente, pelo fato de que 45% desses pacientes eram de risco intermediário. Outra possível explicação é que, nesta série, estão incluídos os casos iniciais tratados na instituição, ainda sob a curva de aprendizado da técnica. Lee et al. demonstraram que todos os parâmetros dosimétricos de adequação do implante melhoraram com o ganho de experiência da equipe médica (Lee et al., 2000).

Battermann et al. (2000) analisaram um grupo de 255 pacientes, os primeiros cem casos (utilizando sementes isoladas) versus 155 casos seguintes que empregaram sementes interligadas. Diferença significativa foi observada na sobrevida livre de doença entre os dois grupos, em favor do segundo grupo de pacientes. Em nossa série, quando os pacientes foram separados pelos grupos de risco baixo e intermediário, as taxas de sobrevida livre de progressão foram de 86,7% e 78,4% em cinco anos, respectivamente, mostrando dados equivalentes e superponíveis aos apresentados em outras séries.

Outras definições de falha têm sido propostas na literatura. Em um estudo com 4.839 pacientes T1-2, de nove instituições, tratados com RT externa isolada sem hormonioterapia e com seguimento mediano de 6,3

anos, foi determinada a sensibilidade de algumas definições de falha bioquímica, utilizando falha à distância de forma isolada, ou falha clínica, definida como falha local e/ou à distância. A sensibilidade e especificidade ao prever falha à distância isolada pelo critério ASTRO foi de 55% e 68%, respectivamente. Três definições tiveram maior sensibilidade e especificidade: nadir do PSA + 3 ng/mL, com data da falha definida na data da elevação do PSA; nadir do PSA + 2 ng/mL, com data da falha na data da elevação do PSA; duas elevações consecutivas de pelo menos, 0,5 ng/mL, com data da falha retroativa. A sensibilidade e especificidade da definição ASTRO na previsão de falha clínica foi de 60% e 72% respectivamente, menor que as dos demais critérios (Tabela 20) (Horwitz et al., 2005).

Tabela 20 - Sensibilidade e especificidade de diversos critérios de falha bioquímica ou clínica (Horwitz et al., 2005)

Critério	ASTRO	PSA + 3 ng/mL	PSA + 2 ng/mL	2 aumentos de 0,5 ng/mL
Falha bioquímica				
Sensibilidade	55%	76%	72%	69%
Especificidade	68%	72%	70%	73%
Falha clínica				
Sensibilidade	60%	66%	64%	67%
Especificidade	72%	77%	74%	78%

Em 2005, a ASTRO e o *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) reuniram-se para definição de um novo consenso de falha bioquímica (Roach et al., 2006). A definição padrão atual de falha bioquímica é uma elevação de 2 ng/mL ou mais, acima do nadir do PSA (menor PSA alcançado), após radioterapia com ou sem uso de curso rápido de hormonioterapia. A data da falha deve ser a da elevação do valor de PSA e não retroativa.

Para evitar artefatos resultantes de um curto tempo de seguimento, recomenda-se que a data de controle seja definida como sendo dois anos menor do que o seguimento mediano. Por exemplo, se o seguimento mediano for de cinco anos, taxas de controle de três anos devem ser relatadas. É importante salientar que a definição proposta define sucesso ou falha no contexto de uma população, não de um indivíduo. Confirmar ou não erros laboratoriais, investigar possibilidade de prostatites e tratar com antibióticos é conduta a ser considerada.

Fitch et al., também, demonstraram que outras definições de falha bioquímica (exemplo, nadir do PSA + 2 ng/ml ou valor mínimo de PSA de 3 ng/mL na evolução) tiveram superior sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo em prever falha clínica subsequente, sobrevida global e causa-específica, quando comparados com a definição ASTRO (Fitch, 2006).

Como já dito anteriormente, uma das principais críticas à definição ASTRO é a data retroativa da falha. Um período mínimo de nove a 12 meses

deve se passar, para que o diagnóstico seja definido: as curvas de Kaplan-Meier apresentam, então, um falso platô e, além disso, há subestimativa das falhas quando o tempo de seguimento é curto. Já na definição Phoenix, as falhas são registradas no momento em que ocorrem ao longo do seguimento, sendo muito menos influenciadas pelo tempo de seguimento. Além disso, não há o platô “artificial” nas curvas de Kaplan-Meier (Pickles, 2003).

Nesta série, a sobrevida livre de progressão bioquímica pelo critério Phoenix, para os 220 pacientes foi 88,3% em três anos e 83,7% em cinco anos. Quando os pacientes foram divididos entre grupos de risco baixo e intermediário, a sobrevida livre de recorrência bioquímica em cinco anos foi de 88,5% e 77,9%, respectivamente.

Pelos resultados apresentados nos dados da Tabela 8, as diferenças na avaliação pelos dois critérios não foram significantes em nossa população.

Anormalidades identificadas nos exames diagnósticos de seguimentos (por exemplo, TC, cintilografia óssea, RM com bobina endorretal, biópsia) que eram claramente consistentes com falha local ou metástases à distância foram consideradas falhas clínicas. Tomografia, RM e cintilografia óssea foram solicitadas para avaliar sintomas descritos pelos pacientes nas consultas de seguimento. Além disso, como descrito anteriormente, as recidivas foram, também, definidas como clínicas, quando o paciente recebeu algum tipo de tratamento para a recidiva, mesmo sem

apresentar sintomas clínicos, preenchendo ou não algum dos critérios de falha bioquímica. Frequentemente, os pacientes alternavam consultas entre seus urologistas e radioterapeutas e três pacientes tiveram hormonioterapia de resgate iniciada, sem que os critérios para falha bioquímica tivessem sido preenchidos. Da mesma forma, para os critérios de recidiva bioquímica, a comparação entre as recidivas clínicas e os critérios de recidiva bioquímica em nossa casuística não mostrou diferença significativa (Tabelas 9 e 10).

Apesar da literatura mostrar que outras definições de falha bioquímica são mais sensíveis e específicas que a definição ASTRO, na nossa análise, as diferenças entre falha clínica e bioquímica, tanto pelo critério ASTRO como pelo Phoenix, não foram significantes, embora este último tenha mostrado uma tendência a ser mais sensível ($p = 0,06$), quando comparado às recidivas clínicas, o que talvez se explique pelo fato de termos incluído como recidivas clínicas, também, pacientes que em absoluto apresentavam algum grau de sintomatologia clínica, porém tiveram tratamentos de resgate iniciados.

Além disso, nenhuma avaliação foi feita em relação à sobrevida causa - específica (nenhum óbito por câncer de próstata foi registrado até o fechamento destes dados) e de sobrevida global. Com maior tempo de seguimento, estes dados poderão ser reavaliados e novas diferenças observadas.

Outro fato que merece discussão é nos casos em que o paciente preenche critérios de falha bioquímica (ASTRO e/ou Phoenix), mas não

apresentam uma falha verdadeira. Durante o seguimento, às vezes, apenas a utilização de medicações antiinflamatórias e/ou antibióticos, após elevação do PSA, podem fazer com que seus níveis retornem aos valores prévios ou até inferiores ao nadir, e assim se mantenham, mostrando tratar-se, na verdade, de um *bounce* e não de uma recidiva. Nesses casos, o *bounce* mimetiza a recidiva bioquímica, que pode levar à administração indevida de terapêutica de resgate ou inclusão dos pacientes em *trials* clínicos para falhas bioquímicas (Ciezki et al., 2006).

Em nossa série, três pacientes preencheram critérios de falha bioquímica pela definição ASTRO ou Phoenix, e um foi considerado como falha bioquímica pelos dois critérios. Estes pacientes não foram submetidos a nenhum tratamento de resgate e, no seguimento, observou-se o *bounce*, com redução dos níveis de PSA, sem progressão posterior, sendo contabilizados, tanto como falhas bioquímicas como *bounces* (do ponto de vista matemático, eles o são), mas métodos diagnósticos capazes de distinguir estas duas condições ainda são necessários. Além disso, ter em mente que falha bioquímica não é igual à falha clínica e que vários fatores devem ser considerados, como a condição clínica geral do paciente e sua vontade são imperativos, antes do início de qualquer terapêutica.

5.2 **BOUNCE**

O *bounce*, como já definido nos tópicos acima, descreve uma condição que pode ser considerada freqüente em pacientes submetidos a qualquer tipo de tratamento radioterápico da próstata, em particular, a braquiterapia. Elevações transitórias de PSA são reconhecidas, desde que se passou a usar o PSA como ferramenta para monitorar a progressão de doença. O *bounce* foi mencionado desde o primeiro consenso ASTRO (1997) e esta é uma das razões pelas quais se definiu falha como três elevações consecutivas do PSA.

A causa do *bounce* não está clara, mas o tempo médio em que ocorre faz alguns autores sugerirem uma possível reação tardia à radiação. Determinados autores mostraram um tempo mediano para *bounce* de 18 meses, semelhante ao tempo descrito para disfunção erétil e retite actínica (Critz et al., 2000; Snyder et al., 2001; Stock et al., 2001). Hanlon et al. (2001) reportaram tempo mediano para *bounce* de 35 meses, com outros autores relatando elevações tão tardias quanto nove anos após o tratamento (Stock et al., 2003).

O valor de elevação do PSA definido como *bounce* é variável na literatura. Elevações $\geq 0,1$ ng/mL, $\geq 0,2$ ng/mL, $\geq 0,4$ ng/mL ou $> 35\%$ do valor do nadir do PSA são descritas (Stock et al., 2003; Ciezki et al., 2006), com posterior declínio ao nadir inicial ou a valores inferiores. Estima-se que

até 25% dos pacientes submetidos à braquiterapia experimentem um aumento transitório de PSA, embora dependendo da definição utilizada possa variar em até 50% dos casos, sem progressão bioquímica subsequente (Ciezki et al., 2006).

Horwitz et al. (2006) estudaram o significado clínico e bioquímico do *bounce* em 4.836 pacientes com tumores iniciais de próstata tratados exclusivamente com RT externa em nove instituições. Com o seguimento mediano de 6,3 anos, foi considerado *bounce* uma elevação mínima de 0,4 ng/ml por um período de seis meses de seguimento com queda subsequente de qualquer magnitude. *Bounce* foi observado em 20% dos pacientes; 58% dos pacientes que experimentaram *bounce* estavam livres de evolução bioquímica em dez anos de seguimento versus 72% dos que não experimentaram *bounce* ($p < 0,0001$). Não houve, entretanto, diferença estatisticamente significativa entre falha clínica à distância, sobrevida causa-específica e sobrevida global. Os autores concluíram que o *bounce* aumentou as taxas de recidiva bioquímica, porém o significado clínico é incerto e o início de terapêutica imediata com base nesse aspecto não é recomendada (Horwitz et al., 2006).

Ciezki et al. analisaram a cinética do PSA em 162 pacientes tratados exclusivamente com BBTD por um período de seguimento mínimo de cinco anos. O *bounce* foi definido como uma elevação $\geq 0,2$ ng/ml acima do valor do nadir do PSA, com um valor subsequente igual ou inferior ao nadir. Os critérios utilizados foram de falha bioquímica ASTRO e Phoenix.

Setenta e cinco pacientes (46,3%) experimentaram *bounce*, dentre esses, a probabilidade de falha bioquímica foi menor, independente da definição de falha empregada ($p = 0,0015$, para o critério ASTRO e $p = 0,0040$, para o critério Phoenix), resultado contrário ao descrito no estudo acima. Além disso, observou-se que o tempo para a primeira elevação após o nadir é um bom discriminador entre a elevação por *bounce* e a elevação por falha bioquímica. As elevações por *bounce* ocorrem mais precocemente, com medianas de 15,1 e 30 meses para definição ASTRO e de 22,3 meses usando a definição Phoenix ($p = 0,001$ e $p = 0,013$, respectivamente) (Ciezki et al., 2006).

Como já foi citado, a definição de *bounce* utilizada determina a frequência do evento. Além disso, Ciezki et al discutiram a importância de minimizar erros de avaliação do *bounce* por causa de testes laboratoriais. Sabe-se que o erro de um desvio-padrão utilizado pela maioria dos laboratórios é de 0,1 ng/ml. Assim, o autor defende que *bounce* deveria ser considerado como, no mínimo, uma elevação de dois desvios-padrão acima do nadir do PSA, ou seja, $\geq 0,2$ ng/ml (Ciezki et al., 2006).

Em nossa série, considerou-se como *bounce* uma elevação $\geq 0,4$ ng/mL com qualquer diminuição subsequente, sobretudo por tratar-se de série retrospectiva, cujas coletas de PSA foram feitas em vários laboratórios, sem que houvesse nenhum tipo de controle sobre a técnica utilizada e dos controles de qualidade laboratoriais para as medidas de PSA.

De acordo com esse critério, 66 pacientes (30%) apresentaram *bounce* ao longo do seguimento, sendo 33 (27,3%) do grupo de baixo risco e 33 (33,3%) do grupo de risco intermediário. Apesar de ter sido observada uma maior proporção de *bounce* entre pacientes com risco intermediário, quando comparada com a dos pacientes com risco baixo, não foi notada associação estatisticamente significativa entre estas duas variáveis ($p = 0,376$). O tempo mediano para o *bounce* foi de 15 meses, variando de três a 56 meses.

Em nossos casos, a apresentação ou não do *bounce* não teve nenhum impacto na sobrevida livre de recorrência bioquímica, tanto pelo critério ASTRO ($p = 0,881$) como pelo Phoenix ($p = 0,357$). Além disso, associação entre o *bounce* e fatores prognósticos pré-tratamento não identificou nenhum fator preditivo de falha na análise univariada (Tabela 5).

Em nossa experiência, portanto, *bounce* não foi um fator preditivo de falha bioquímica futura nem de melhor evolução. As diversas definições do fenômeno dificultam comparações entre séries, mas seu reconhecimento é muito importante e, mais ainda, a sua distinção com as diferentes definições de falhas deve ser feita de forma consciente, cautelosa, sob o risco de início de terapêuticas indevidas e que acarretam efeitos colaterais importantes. Durante o seguimento, elevações de PSA costumam deixar os pacientes e médicos ansiosos e estudos para uma diferenciação entre elevações transitórias das verdadeiras recidivas se fazem necessários e urgentes.

5.3 IDADE

Na era “pré-PSA”, acreditava-se que pacientes jovens com câncer de próstata tinham pior prognóstico, pois se tratava de doença com características mais agressivas do que as observadas em pacientes idosos (Rosenberg, 1965; Cook et al., 1968). Já na “era do PSA”, foram determinados fatores prognósticos pré-tratamento (PSA, grau histológico de Gleason e estadiamento clínico) que definem o risco de um paciente desenvolver falha bioquímica ou morrer por câncer de próstata, como será discutido no tópico a seguir. Com a utilização desses dados, vários autores questionaram o real valor da idade ao diagnóstico na evolução do câncer de próstata.

A *American Cancer Society* recomenda que o primeiro PSA de rastreamento deve ser feito em homens aos 50 anos (45, se o paciente for de alto risco) e o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda um PSA de base aos 40 anos (Smith et al., 2005; NCCN, 2007). Como resultado, em muitos homens com idade inferior a sessenta anos e expectativa de vida maior que dez anos, são diagnosticados tumores iniciais de próstata, levando a um questionamento sobre qual a melhor terapêutica a ser empregada nesse grupo de pacientes.

Na ausência de estudos prospectivos randomizados, em 1999, foi realizada uma pesquisa realizada com urologistas e radioterapeutas norte-

americanos, que mostrou que 93% dos urologistas achavam que prostatectomia radical era melhor que RT externa para pacientes com câncer de próstata localizado e expectativa de vida maior que dez anos, enquanto 75% dos radioterapeutas achavam que RT externa era equivalente, ou melhor, que prostatectomia radical (Fowler Jr. et al., 2000).

Tward et al. analisaram o impacto da idade em pacientes com tumores localizados, de grau baixo a moderado, submetidos à cirurgia, braquiterapia ou nenhuma terapia definitiva em 60.290 homens, retrospectivamente identificados no banco de dados do *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER). Com seguimento mediano de 46 meses, a mortalidade de câncer de próstata-específica e a mortalidade por qualquer causa, não tiveram diferença estatisticamente significativa para homens com menos ou mais que 60 anos tratados com cirurgia ou braquiterapia, e a magnitude do benefício na mortalidade câncer de próstata-específica e a mortalidade por qualquer causa foram semelhantes para ambas as terapias definitivas, sendo, entretanto, menor, quando nenhuma terapia definitiva foi empregada (Tward et al., 2006).

Konski et al analisaram a sobrevida livre de falha bioquímica, a sobrevida livre de metástases à distância e a sobrevida global em pacientes com tumores de próstata localizados, classificados de acordo com a idade em grupos com idade ≤ 55 anos, ≥ 60 anos e < 70 anos, e ≥ 70 anos. Os pacientes foram tratados com RT externa conformada, a maioria com doses

apropriadas, não tendo sido observada diferença significativa na recorrência bioquímica, na sobrevida livre de metástases à distância ou na sobrevida global, para os três grupos de pacientes (Konski et al., 2006).

Em nossa série, os pacientes foram divididos em grupos com idade até 65 anos ou mais de 65 anos que foram correlacionados com os dois critérios de falha bioquímica. Tanto pelo critério ASTRO como pelo Phoenix, não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,192$ e $p = 0,90$, respectivamente), com os pacientes tendo iguais índices de falha, independente de idade, achado que corrobora dados de literatura.

5.4 FATORES DE RISCO

- PSA inicial, escore de Gleason e estadiamento clínico

A melhoria de sobrevida observada nos pacientes com câncer de próstata tratados com braquiterapia tem sido atribuída sobretudo ao refinamento das técnicas de implante e a adequada seleção de pacientes, com alguns centros reportando sobrevida livre de progressão bioquímica em 12 e 15 anos de 86% a 89% (Sylvester et al., 2004; Potters et al., 2005).

A interpretação de dados da evolução dos pacientes com tumores de próstata tratados com qualquer tipo de terapia é feita baseada na estratificação de fatores prognósticos conhecidos. As informações extraídas de modelos preditivos têm sido utilizadas para definir grupos de risco específicos para falha bioquímica e morte por câncer de próstata, baseadas em fatores prévios ao tratamento instituído. Nomogramas foram desenvolvidos para prever evolução após RT de próstata e braquiterapia, de acordo com o valor do PSA inicial, o escore de Gleason e o estadiamento clínico (T) (Kattan et al., 2001; Kattan et al., 2003), classificando os pacientes em grupos de risco baixo, intermediário e alto risco, tanto para falha bioquímica como para morte por câncer de próstata.

Em várias séries não randomizadas, BBTD parece ter evolução semelhante a outras terapias utilizadas para tratar pacientes de baixo risco, mas muitos estudos mostram evolução menos favorável para pacientes com fatores de risco intermediário e alto (D'Amico et al., 1998a; Beyer et al., 2000). Uma das razões propostas para isso é a distribuição de dose característica, com rápida redução na periferia do implante, que pode levar a uma cobertura de dose inadequada aos tecidos periprostáticos, fundamental para pacientes com características desfavoráveis.

Para avaliar a importância dos principais fatores prognósticos, de forma isolada ou agrupada em grupos de risco na sobrevida livre de progressão bioquímica em nossa série, tanto pelo critério ASTRO como Phoenix, foi realizada análise uni e multivariada.

Na análise univariada, quando se correlacionam o PSA inicial (< 10 ou entre 10 a 20 ng/mL) de forma isolada com a sobrevida livre de progressão bioquímica pelo critério ASTRO, houve uma tendência à significância estatística em detrimento dos pacientes com PSA entre 10 a 20 ng/mL. Diferença estatisticamente significativa, entretanto, foi observada quando se utiliza o critério Phoenix de falha ($p = 0,003$).

Ainda na análise univariada, quando se correlaciona grau histológico de Gleason também de forma isolada, observa-se diferença estatística, com pior sobrevida livre de progressão bioquímica para os pacientes com escore de Gleason 7, mas apenas para o critério Phoenix. Quanto ao estadiamento clínico (T), não houve diferença estatística entre os pacientes com estadiamentos T1c/T2a versus T2b, pelos dois critérios. Mas, quando se associam os fatores e estratificamos os pacientes por grupos de risco (baixo e intermediário), observa-se diferença estatisticamente significativa pelos dois critérios de sobrevida livre de progressão, com melhor controle bioquímico observado para os pacientes de baixo risco, achado semelhante aos descritos na literatura.

Já na análise multivariada, pelo critério ASTRO, sem levar em consideração os grupos de risco dos três critérios discutidos nesse tópico, apenas PSA < 10 ng/ml mostrou correlação significativa com menor chance de falha bioquímica ($p = 0,048$). Quando os mesmos critérios foram agrupados em grupos de risco, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes de baixo versus risco intermediário. Utilizando

a definição Phoenix de falha bioquímica, os escores de Gleason ≤ 6 e PSA < 10 ng/ml foram correlacionados com melhor prognóstico quando avaliados de forma isolada ($p < 0,05$). Na análise multivariada, considerando os grupos de risco e excluindo PSA e Gleason como fatores isolados (automaticamente inseridos), houve diferença significativa em detrimento dos pacientes com características de risco intermediário.

Como foi mencionado, a importância dos fatores clínicos adversos como grau histológico de Gleason, níveis de PSA pré-tratamento e estadiamento clínico na seleção de pacientes para braquiterapia é bem conhecida na literatura. Os níveis de PSA pré-tratamento e o grau histológico de Gleason têm se mostrado como fatores prognósticos independentes em várias séries de prostatectomia radical e de radioterapia (Stamey et al., 1998; Stock et al., 1998; Zelefsky et al., 1999; Stock et al., 2000). Em nossa série, esses fatores também foram significantes, sendo o PSA talvez um dos mais cruciais em predizer a evolução bioquímica dos pacientes, sendo fator de risco independente pelos dois critérios de falha estudados.

De forma semelhante, a integração dos fatores prognósticos estratificados em perfis de riscos tem sido amplamente estudada (Stock et al., 1998; Stock et al., 2000). Dados de estratificação de grupos de risco ilustram de forma bastante consistente, diferentes evoluções bioquímicas entre pacientes de baixo versus alto risco e com menor força, diferenças entre os pacientes de risco baixo e intermediário. Em nossa série, houve

uma coorte bem balanceada de pacientes divididos em baixo risco e risco intermediário (55% x 45% dos pacientes). Mesmo nesse cenário, a estratificação dos pacientes em grupos de risco mostrou-se ser fator de risco independente pela definição de Phoenix, confirmando a importância de uma adequada seleção de pacientes.

É interessante comentar o fato de que neste estudo o estadiamento clínico (T), como fator isolado, não foi capaz de prever evolução bioquímica por nenhuma das definições de falha utilizadas. Em 1997, o *American Joint Committee on Cancer* modificou o estadiamento do câncer de próstata, reclassificando os tumores T2 que eram divididos em três grupos: T2a, menos da metade de um lobo, T2b, tumor em um lobo e T2c, tumor em ambos os lobos; em apenas dois subgrupos: T2a, um lobo e T2b, ambos os lobos. Han e colaboradores (2000), estudando a habilidade do sistema TNM, de 1992 e de 1997, em prever sobrevida livre de progressão bioquímica após prostatectomia radical para os pacientes com estágio clínico T2, mostraram uma diferença significativa de evolução entre os pacientes com doença em um único lobo (T2a e b na classificação de 1992) que foi obscurecida pela classificação de 1997, sugerindo uma nova revisão no estadiamento proposto e retorno à classificação de 1992 (Han et al., 2000).

Em 2002, nova modificação no sistema de estadiamento foi feita, dividindo os pacientes T2 novamente em três subgrupos. Nesse estudo, foi utilizada a classificação de 1997, visto que os pacientes estudados foram

tratados entre 1998 e 2002. É possível que esse seja um dos motivos pelo qual não se consegue influência significativa do estadiamento T na sobrevida.

Além disso, Makarov et al. (2007) atualizaram as tabelas de Partin com uma coorte de pacientes contemporânea, revisando variáveis categorizadas, para corrigir o efeito da migração de estadiamento, visto a tendência atual de diagnosticarem-se tumores em estádios clínicos cada vez mais precoces. Foram analisados 5.730 homens tratados com prostatectomia, entre 2000 e 2005, no Hospital John Hopkins. Nomogramas foram desenvolvidos para estimar a probabilidade de doença patológica confinada ao órgão, extensão extraprostática, invasão de vesículas seminais ou envolvimento de linfonodos. Com uma diminuição significativa nos estádios clínicos T2c, comparada com séries antigas, os atuais T2b e c devem ser combinados em um único fator preditivo no novo nomograma (Makarov et al., 2007). Em nossa série, apenas 26 pacientes foram classificados como estágio clínico T2b (tumor em ambos os lobos prostáticos) *versus* 194 (88,2%) com estágio T1c/T2a. Assim, é possível que, se esta população fosse estudada, de acordo com o estadiamento vigente, pacientes do estágio T2a de 1997 poderiam migrar para T2b de 2002 e a comparação entre os grupos T1c/T2a *versus* T2b/T2c apresentasse diferença estatisticamente significativa.

5.5 PORCENTAGEM DE FRAGMENTOS POSITIVOS NA BIÓPSIA

Alguns estudos têm sugerido que a porcentagem de fragmentos positivos nas biópsias prostáticas é um forte fator preditivo de estágio patológico e um fator preditivo independente de margens cirúrgicas positivas (Tigrani, 1999; D'Amico, 2000).

D'Amico et al. (2000) reportaram um significativo aumento na chance de falha bioquímica para todos os grupos de risco de pacientes com câncer de próstata submetidos à prostatectomia radical ou RT externa tridimensional conformada com base na porcentagem de fragmentos positivos, < 34%, 34% a 50% e > 50%. No estudo, a relação entre porcentagem de fragmentos positivos e evolução bioquímica foi mais significativa para pacientes com fatores de risco intermediário. Dos 269 pacientes com características de risco intermediário, submetidos à prostatectomia, 214 (80%) foram estratificados em < 34% e > 50% de biópsias positivas. A sobrevida livre de recorrência bioquímica em quatro anos para esses dois subgrupos foi de 86% e 11%, respectivamente ($p \leq 0,0001$).

Para os pacientes com fatores de risco intermediário submetidos à RT externa com dose mediana de 70,2Gy, 76% (158 de 207 pacientes) puderam ser estratificados usando o critério < 34% ou > 50% de biópsias,

com sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos de 85% e 30%, respectivamente (D'Amico et al., 2001). Em outro estudo, quando mais de dois fragmentos foram positivos, a incidência de margem cirúrgica positiva foi quatro vezes maior do que se um ou dois fragmentos estivessem envolvidos ($p = 0,002$) (Gao et al., 2000).

Merrick et al. avaliaram o impacto da porcentagem de fragmentos de biópsias positivas na previsão da evolução bioquímica em cinco anos de 255 pacientes com tumores clinicamente localizados submetidos à braquiterapia com implante permanente de sementes de ^{125}I ou ^{103}Pd . Embora se tenha observado uma tendência de haver correlação entre aumento das falhas com aumento do número de fragmentos positivos. Não houve diferença estatisticamente significativa na previsão de falha bioquímica em cinco anos para pacientes com risco baixo, intermediário ou alto (Merrick et al., 2002a).

Na presente experiência, 145 pacientes foram avaliados quanto à porcentagem de fragmentos positivos nas biópsias. A diferença de sobrevida livre de progressão, caracterizada tanto pelo critério ASTRO como pelo critério Phoenix foi estatisticamente significativa ($p = 0,03$ e $p < 0,001$, respectivamente). Os pacientes com até 50% de fragmentos positivos foram comparados com os que tinham mais que 50% de fragmentos positivos. Na análise multivariada, tanto pelos critérios ASTRO como Phoenix, a porcentagem de fragmentos positivos foi fator preditivo independente,

levando em consideração ou não a variável grupo de risco, mostrando-se como fator de importante papel na definição de falha bioquímica após BBTD.

Estes dados são compatíveis com outros da literatura que sugerem que pacientes com mais que 50% de fragmentos positivos têm maior chance de apresentar doença extraprostática e menor probabilidade de sobrevida livre de recorrência. Além disso, se um maior número de biópsias positivas indicar um maior volume tumoral, isso poderá explicar por que as taxas de falha aumentam quando se utilizam doses convencionais de RT externa (D'Amico et al., 2000).

É possível que, para os casos em que mais que 50% dos fragmentos são positivos, tratamentos adicionais com hormonioterapia ou incremento nas doses de radioterapia sejam necessários, além de estudos adicionais para definição dessa questão.

5.6 D90

Com o desenvolvimento de sofisticados sistemas computadorizados de planejamento, é possível avaliar a qualidade da braquiterapia por intermédio de vários parâmetros de dosimetria calculados após o implante.

Uma variedade de diferentes parâmetros tem sido estudada, mas a maioria tem se focalizado na dose recebida por 90% do volume prostático (D90) ou na porcentagem de volume que recebeu 100% da dose prescrita (V100) (Lee et al., 2005).

Em 1998, Stock et al. demonstraram uma relação de dose-resposta correlacionando o D90 com probabilidade de controle bioquímico, mostrando que $D90 = 140 \text{ Gy}$ é um fator altamente significativo na previsão de sobrevida livre de falha bioquímica.

Em um outro estudo, Ash et al. (2006) analisaram dados de dosimetria de 413 pacientes tratados com implante de sementes de ^{125}I como monoterapia. A correlação entre D90 e evolução bioquímica não foi diferente entre pacientes que receberam menos ou mais que 140 Gy ($p = 0,43$), porém na análise por grupos de risco houve diferença para pacientes de baixo risco que receberam $D90 > 140 \text{ Gy}$ ($p < 0,01$). Nenhuma relação de dose-resposta entre D90 e evolução bioquímica foi encontrada para pacientes de risco intermediário ou alto risco e os autores fizeram algumas considerações sobre as possíveis causas:

- a presença de edema ou a discrepância entre os volumes pré e pós-implante, apesar da TC pós-implante ter sido realizada seis a oito semanas após o implante;
- áreas de subdosagem poderiam estar localizadas em áreas com maior volume tumoral;

- controle bioquímico não é igual a controle local, pois alguns pacientes podem falhar fora da próstata, sobretudo os de risco intermediário e alto;
- D90 é um bom discriminador somente para pacientes de baixo risco, a ausência de relação de dose-resposta nessa série poderia se dever à presença de 53,8% de casos classificados como de risco intermediário ou alto.

Em outra série retrospectiva uniinstitucional, os 63 primeiros casos de BBTD foram analisados quanto à correlação entre D90 e V100 com sobrevida livre de falha bioquímica. Com um seguimento mediano de 62 meses, não foi encontrada relação de dose-resposta. Relação de dose-resposta só foi vista quando os parâmetros dosimétricos foram, particularmente, ruins ($D90 < 80\text{Gy}$ ou $V100 < 65\%$). Entre as possíveis causas para esse resultado, os autores referem que, provavelmente pelo pequeno número de pacientes, o estudo não teve poder de demonstrar uma relação de dose-resposta por causa de erros nas medidas dos parâmetros dosimétricos, inerentes ao processo, como variabilidade interobservador no contorno do volume prostático, falta de fusão da TC com RM que aumentaria a acurácia da delimitação do volume prostático; e que D90 e V100 seriam parâmetros ruins para quantificar a dose recebida pelo tumor. Com o uso desses parâmetros, assume-se que a distribuição do câncer na próstata é uniforme, porém a maioria dos estudos aponta para uma distribuição periférica do tumor (a maioria dos tumores origina-se na zona periférica),

portanto, a dose na periferia seria mais importante do que a dose recebida por toda a glândula (Lee et al., 2005).

Em nossa série, o parâmetro D90 foi recuperado em 59 casos e correlacionado com sobrevida livre de progressão bioquímica pelos critérios ASTRO e Phoenix, não sendo encontrada diferença entre os pacientes que receberam dose $<$ ou $>$ 140 Gy pelos dois critérios. Neste caso, o número de dosimetrias analisadas também foi pequeno, provavelmente insuficiente para demonstrar alguma relação. Outra possível causa de erro seria a definição do volume prostático na TC pós-implante.

O tempo ideal para se obter a TC para dosimetria não está bem estabelecido, embora alguns estudos sugiram um tempo entre quatro e nove semanas, após o implante como sendo razoável (Yu, 1999; Nag, 1999). Nesta série, todas as TC foram realizadas no mesmo dia do implante (D0) e a probabilidade de que o edema e o sangramento causados no procedimento superestimem o volume prostático e subestimem o D90 e o V100 não é irrelevante (Yue, 1999) além de poder também subestimar a dose recebida pelo reto (Waterman, 1999) e uretra (Waterman, 2000), que não foram focos desta análise.

A análise da qualidade do implante por meio dos dados dosimétricos é fundamental na realização do procedimento de BBTD. Em um caso com dosimetria ruim, providências como a instituição de terapêutica complementar podem ser necessárias para garantir o sucesso do tratamento. Apesar disso, alguns “passos” não estão bem definidos nesse

processo, e muitos serviços continuam a realizar tomografias para avaliação dosimétrica no mesmo dia do implante pela maior praticidade e conforto dos pacientes (Nag, 1999).

A definição da época ideal para realização da análise dosimétrica é um dos principais fatores a ser determinado, assim como a utilização de métodos complementares de imagem, como a RM, para minimizar a variação interobservador e aumentar a acurácia na delimitação do volume prostático na TC pós-implante, devendo entrar na rotina nos próximos anos, facilitando o cálculo dosimétrico. Além disso, avanços na dosimetria em tempo real, feita durante o implante, com reconhecimento ao vivo das agulhas e posicionamento das sementes, assim como da distribuição de dose, é área de crescente interesse pela possibilidade da definição em tempo real da qualidade dos implantes, correção de áreas de subdosagem com colocação de sementes extras e até de maior concentração de dose (sementes) na área tumoral.

5.7 HORMONIOTERAPIA NEOADJUVANTE

O papel da deprivação androgênica neoadjuvante em associação com braquiterapia não está bem estabelecido.

Desde a introdução da técnica transperineal, deprivação androgênica tem sido utilizada em casos selecionados para diminuir o tamanho da glândula e evitar a interferência do arco púbico na realização do implante (Potters et al., 2000; Beyer et al., 2005). Mais recentemente, HT neoadjuvante tem sido empregada com braquiterapia na expectativa de que a melhora observada nos resultados na associação com RT externa possa ser alcançada, também, com braquiterapia.

O mecanismo exato de ação pelo qual o bloqueio hormonal aumenta o efeito da radiação não está claro e, conseqüentemente, é difícil prever se o mesmo benefício visto com RT externa pode ser esperado com braquiterapia. Em associação com RT externa, o benefício em sobrevida é primariamente visto em pacientes de alto risco, não comumente encontrados nas séries de pacientes submetidos à BBTD (Bolla et al., 2002).

Sylvester et al. (2001), em uma análise pareada retrospectiva, compararam 132 pacientes que receberam HT neoadjuvante e braquiterapia com 131 pacientes que receberam braquiterapia isolada. Nenhuma diferença em sobrevida livre de progressão bioquímica foi observada em um seguimento mediano de 48 meses.

Em contraste, Stone et al. (2000) encontraram benefício no uso de HT neoadjuvante associada à braquiterapia. Biópsias prostáticas feitas rotineiramente dois anos após o implante mostraram câncer em 14% de 181 pacientes que não haviam se submetido à HT neoadjuvante comparada com 3,5% de 115 homens tratados com HT neoadjuvante.

Em nossa série, os pacientes que utilizaram qualquer forma de bloqueio hormonal, parcial ou total, com antiandrogênicos e/ou análogos de LH-RH, foram considerados como tendo sido submetidos à HT neoadjuvante o que correspondeu a 33,6% (74 pacientes) dos casos estudados.

As razões para início dessa terapêutica foram várias: redução do volume da glândula, atraso na aplicação da terapêutica definitiva (BBTD) e expectativa de melhor resultado clínico. Quando se correlacionou sobrevida livre de progressão bioquímica pelo critério ASTRO versus HT neoadjuvante, observou-se que os pacientes não submetidos à HT tiveram sobrevida livre de progressão bioquímica significativamente melhor do que os que fizeram HT ($p = 0,047$). Mas, quando o teste foi repetido, utilizando o critério Phoenix de falha, não houve diferença ($p = 0,09$) entre os pacientes que realizaram ou não HT.

Dos pacientes submetidos à HT (74 casos), o tempo de bloqueio hormonal foi avaliável em 68 casos e, também, mostrou resultados conflitantes entre os dois critérios de falha bioquímica. Quando se utilizou o critério ASTRO, pacientes submetidos a mais de 90 dias de bloqueio hormonal tiveram sobrevida livre de progressão de PSA significativamente melhor ($p = 0,024$). Mas, utilizando o critério Phoenix, não foi observada diferença ($p = 0,087$).

Dos 74 casos, 31 pacientes eram de baixo risco e 43, de risco intermediário. De acordo com os dados da Tabela 10, houve uma maior proporção de pacientes do grupo intermediário que fez HT (43%) quando

comparada à proporção observada em pacientes de baixo risco. Por tratar-se de série retrospectiva, não houve nenhum tipo de controle dos possíveis fatores que poderiam afetar diretamente o resultado de sobrevida livre de falha bioquímica, como, por exemplo, a maior utilização do bloqueio hormonal em pacientes com características menos favoráveis (*bias* de seleção). Como dito anteriormente, 45% dos pacientes desta série foram classificados como de risco intermediário e o fato de ter havido correlação positiva entre sobrevida livre de progressão bioquímica pelo critério ASTRO e os pacientes que não haviam se submetido à HT, pode se dever ao fato de que, a maioria dos pacientes que fizeram bloqueio hormonal era de pior prognóstico e, conseqüentemente, quem não fez HT foram os pacientes de melhor prognóstico. Além disso, quando se correlacionou tempo de uso de HT e sobrevida pelo critério ASTRO, também, houve uma diferença significativa em favor dos pacientes que usaram HT por mais de 90 dias, o que também pode ser explicado pelo maior número de casos menos favoráveis entre os pacientes que fizeram HT.

Pickles et al. (2002) descreveram que 95% dos homens recuperam níveis de testosterona de não castração, em média, dez meses após suspensão do uso do bloqueio hormonal. Também como já dito anteriormente, o critério ASTRO foi definido para pacientes não submetidos à HT neoadjuvante, sendo provavelmente inadequado para avaliar esse grupo. Alguns autores sugerem que, nesses casos, o tempo de HT neoadjuvante seja descontado do tempo de seguimento, mas será que não deveria também ser descontado um tempo mediano de dez meses, após o

término de hormonioterapia? Essas questões permanecem em aberto e esse é mais um dos motivos pelos quais o critério ASTRO é alvo de tantas críticas.

Pickles et al. (2003), também, mostraram que a definição ASTRO estava com maior probabilidade de falhas bioquímicas falso-positivas como resultado de *bounce* do PSA, quando a hormonioterapia foi utilizada, se comparada com a definição nadir do PSA + 2 ng/mL ou + 3 ng/mL (28% vs < 5% para as duas últimas).

Quando se correlacionou sobrevida livre de progressão bioquímica pelo critério Phoenix e uso ou não de HT neoadjuvante e com o tempo de uso do bloqueio hormonal, não houve diferença significativa estatisticamente. O critério Phoenix de falha foi definido, após radioterapia com ou sem uso de curso rápido de hormonioterapia, e apesar do *bias* de seleção discutido anteriormente, é possível que seja menos sensível às oscilações de PSA e mais fidedigno. Novos estudos prospectivos utilizando os dois critérios de falha devem ser feitos para que se revalide ou descarte, antigos e novos conceitos no capítulo BBTD e HT neoadjuvante, além de um maior conhecimento nos mecanismos de ação dessas duas modalidades de tratamento, se há sinergismo ou não e que pacientes beneficiar-se-iam.

5.8 INVASÃO PERINEURAL

Muitos estudos têm avaliado fatores prognósticos em pacientes com câncer de próstata, com a maioria incluindo PSA inicial, escore de Gleason e estadiamento clínico, subdividindo os pacientes em grupos de risco, com base nesses parâmetros.

Além desses fatores, outros, como a presença de IPN na biópsia prostática, têm sido amplamente estudados em séries de prostatectomia radical, correlacionados com pior evolução clínica (de la Taille et al., 1999; D'Amico et al., 2001; Quinn et al., 2003). Em 1994, o Colégio Americano de Patologistas recomendou a inclusão da presença ou não de IPN nos laudos anatomo-patológicos, por todos os patologistas. Mais recentemente, um número crescente de dados tem sugerido que IPN não adiciona informação prognóstica com relação a estágio patológico ou recorrência bioquímica, particularmente nas análises multivariadas (Weight et al., 2006).

Em uma série de 696 pacientes submetidos a prostatectomia radical, Quinn et al. (2003) encontraram uma correlação entre IPN na biópsia prostática e estadiamento clínico, escore de Gleason e número de fragmentos positivos. IPN também foi correlacionada com extensão extracapsular, envolvimento de vesículas seminais e margens cirúrgicas positivas na análise do espécime cirúrgico. Na análise multivariada, IPN foi

fator preditivo de recorrência de doença em pacientes com níveis de PSA > 10 ng/mL.

D'Amico et al. (2001) reportaram menor controle de PSA em cinco anos após prostatectomia radical, para pacientes de baixo risco com IPN comparado com aqueles sem IPN (82% vs 95%, $p = 0,04$). Pacientes com IPN também apresentaram maiores taxas de margens cirúrgicas positivas. Em contraste com esses achados, Egan et al. (1997) não demonstraram correlação estatisticamente significativa entre IPN na biópsia e extensão intraprostática, envolvimento de vesícula seminal ou estadiamento patológico no espécime cirúrgico.

Poucos dados existem sobre IPN, como fator preditivo de evolução para pacientes submetidos à RT externa. Alguns estudos mostram resultados do aumento de falha bioquímica nos pacientes com IPN, porém esta diferença só pôde ser demonstrada em análises univariadas (Kestin et al., 2002; Wong et al., 2004).

Em um estudo, 331 pacientes com tumores clinicamente localizados (T1-3N0M0), que receberam RT externa, com dose mediana de 68,4Gy, foram avaliados quanto à correlação de IPN e sobrevida livre de recorrência bioquímica. IPN estava presente em 30 pacientes e o seguimento mediano foi de 4,4 anos. Na análise univariada, a presença de IPN foi fator preditivo de pior controle de PSA após RT externa, porém na análise multivariada, IPN não foi significativamente associada com sobrevida livre de recorrência bioquímica (Wong et al., 2004).

O achado de IPN nas biópsias prostáticas varia de 7% a 38%, na literatura (de la Taille et al., 1999 e D'Amico et al., 2001; Quinn et al., 2003). Em nossa série, em 12 casos (5,5%) foi descrito o achado de IPN. Quando se correlacionou sobrevida livre de falha bioquímica pelo critério ASTRO com presença ou não de IPN, não foi observada diferença ($p = 0,353$); porém na análise feita utilizando o critério Phoenix de falha bioquímica, houve diferença significativa entre os pacientes com ou sem IPN ($p = 0,001$).

O significado prognóstico de IPN em pacientes submetidos à braquiterapia para tratamento de tumores de próstata é relativamente pouco conhecido. Merrick et al. (2002) avaliaram se IPN era fator preditivo de controle bioquímico em 425 pacientes submetidos à braquiterapia de próstata e não encontraram correlação estatística entre a presença ou não de IPN e sobrevida livre de recorrência. Nesse estudo, houve grande variação na terapêutica empregada: 235 pacientes receberam RT externa com *boost* de braquiterapia e 163 pacientes receberam hormonioterapia, em média por 6,1 meses antes da braquiterapia (Merrick et al., 2002b).

Em nossa análise, 33,6% dos pacientes também foram submetidos à HT neoadjuvante, o que é um fator de confusão na análise desses parâmetros. Até que ponto a HT pode ter influenciado o controle bioquímico nesses pacientes não se pode definir. Além disso, pela característica retrospectiva do estudo, somente em um pequeno número de casos encontrou-se descrição de IPN (menor que a média descrita na literatura). Foram considerados negativos quanto à presença de IPN todos os pacientes

onde o laudo anatomo-patológico confirmava a ausência da invasão e naqueles onde não havia menção ao achado. É possível que se todas essas lâminas fossem revistas aumentasse o número de casos de IPN, mas se isto iria ter impacto ou não na recorrência bioquímica é incerto.

Weight et al. (2006), em um estudo retrospectivo de caso-controle, revisaram 653 pacientes submetidos à braquiterapia, para determinar se IPN era fator preditivo de falha bioquímica. Desses, 63 pacientes tiveram falha bioquímica, segundo o critério ASTRO e foram pareados, na razão um-para-um, com pacientes sem falha bioquímica de seu banco de dados, com iguais características quanto aos fatores de risco (estadiamento clínico, escore de Gleason, PSA inicial, idade, raça, uso de HT). Com um seguimento mediano de 58,5 meses e 53,5 meses para os casos que falharam e os controles, respectivamente, foram observados oito casos de IPN no grupo controle e 11 no grupo de pacientes que falharam, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,45$). Na conclusão, o autor questiona inclusive a necessidade de se descrever a presença de IPN nos laudos de biópsia prostática e que a presença ou não de IPN isoladamente não deve modificar a recomendação de braquiterapia.

Ainda em nossa série, quando utilizamos o critério Phoenix de falha, houve uma correlação estatisticamente significativa entre presença de IPN e pior evolução. Levando em consideração as limitações deste estudo descritas anteriormente e a falta de concordância com o critério ASTRO, é difícil chegar a alguma conclusão definitiva com relação ao assunto. Além

dos dados conflitantes na literatura, a definição Phoenix de falha é recente e ainda não existem estudos disponíveis comparando esses parâmetros.

5.9 VOLUME PROSTÁTICO AO DIAGNÓSTICO

Pacientes com tumores de próstata localizados e grandes volumes prostáticos quase sempre não são candidatos a BBTD, especificamente aqueles com próstatas maiores que 60cm^3 , que são tecnicamente mais difíceis de implantar por causa da potencial interferência do arco púbico (Nag et al., 1999) e de maior possibilidade de retenção urinária e sintomas urinários baixos. Por esse motivo, esses pacientes são quase sempre desaconselhados a se submeterem à braquiterapia ou são inicialmente submetidos à deprivação hormonal na tentativa de redução do volume prostático (Merrick et al., 2004).

Em algumas séries de prostatectomia, grandes volumes de próstata não afetam de forma adversa o controle tumoral. Foley et al. (2003) mostraram que tumores originados em grandes próstatas tinham menor estadiamento, menor grau histológico de Gleason, menor volume e não se diferenciavam em número e distribuição de margens positivas nos espécimes cirúrgicos.

Quan et al. (2006) estudaram o impacto do tamanho da glândula prostática na sobrevida livre de falha bioquímica em 390 pacientes submetidos à braquiterapia com sementes de ^{125}I , com seguimento mediano de 45 meses. Nenhum paciente foi submetido à HT neoadjuvante. Os fatores avaliados nas análises uni e multivariada como preditivos de sobrevida livre de falha bioquímica pelo critério ASTRO foram: volume da glândula, idade, PSA inicial, escore de Gleason, estadiamento clínico e variáveis dosimétricas pós-implante. Na análise multivariada, apenas a largura e o volume grande da próstata prévios ao tratamento influenciaram favoravelmente a sobrevida livre de falha bioquímica ($p = 0,0069$ e $p = 0,0255$, respectivamente) (Quan et al., 2006).

Em nossa série, o volume prostático no diagnóstico foi avaliável em 145 pacientes e correlacionado com sobrevida livre de progressão bioquímica pelos critérios ASTRO e Phoenix. O volume da próstata no implante não foi analisado porque aproximadamente um terço de nossos casos foi submetido à HT neoadjuvante, optando-se por não utilizar esses dados por seu óbvio fator de confusão. O volume mediano das próstatas nas ultra-sonografias diagnósticas foi de 36,6 g (15 a 115 g).

Os pacientes deste estudo foram divididos em dois grupos com relação ao tamanho da próstata ≤ 30 g ou > 30 g. Este valor foi escolhido por ser aproximadamente o volume considerado normal da próstata à ultra-sonografia transretal. Os pacientes com próstatas maiores que 30 g tiveram sobrevida livre de progressão bioquímica melhor do que os pacientes com

próstatas até 30 g tanto pelo critério ASTRO como pelo critério Phoenix ($p = 0,043$ e $p = 0,003$).

Uma possível explicação para o fato é que pacientes com próstatas grandes quase sempre apresentam níveis de PSA elevados em razão da presença de hipertrofia prostática benigna. HPB não é fator de risco para câncer de próstata, mas como está associada à elevação de PSA sérico, esses pacientes seriam submetidos a biópsias prostáticas, diagnosticando tumores clinicamente assintomáticos. Assim, o teste de PSA seleciona homens com próstatas aumentadas para biópsias, tendo-se observado um significativo aumento do tamanho das próstatas removidas em prostatectomias radicais com tumores precoces, desde a introdução do teste de PSA (Feneley et al., 2000).

Alguns autores também propõem que, em pacientes com HPB, sinais parácrinos agiriam regulando a proliferação de células epiteliais que poderiam ter influência benéfica em tumores coexistentes (D'Amico et al., 1998b).

Lehrer et al. (2005) estudaram a relação do tamanho da próstata e falha bioquímica em 613 homens submetidos à braquiterapia com sementes de ^{125}I . Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com o tamanho da próstata em pequena (< 30 mL), intermediária (30 a 50 mL) e grande (> 50 mL). A diferença nas taxas de falha bioquímica (critério ASTRO) entre os três grupos foi significativa ($p < 0,0001$). Em dez anos, a

sobrevida livre de falha de PSA foi de 84% para próstatas pequenas, 94% para as médias e 98% para próstatas grandes.

A análise da presente série corrobora os dados de literatura, dando suporte às prováveis explicações descritas acima.

6. CONCLUSÕES

1. Neste estudo, a sobrevida livre de recorrência bioquímica em cinco anos pelo critério ASTRO foi semelhante à avaliada pelo critério Phoenix (83% e 83,7%, respectivamente). Entretanto, quando avaliada pelos grupos de risco, a sobrevida livre de progressão de PSA foi maior para os pacientes de baixo risco, em relação aos de risco intermediário, pelos dois critérios de falha (86,7% e 88,5%, respectivamente). A variável grupo de risco foi fator preditivo independente de falha bioquímica pelo critério Phoenix.
2. Nenhuma diferença significativa foi observada na correlação entre os critérios ASTRO e Phoenix entre si e *versus* falhas clínicas (com tendência a significância do critério Phoenix).
3. *Bounce* foi observado em 30% dos casos, em média aos 15 meses de seguimento. Nenhum fator prognóstico pré-tratamento foi preditivo para *bounce* e não houve correlação estatística com recidivas bioquímicas pelos dois critérios estudados.

4. Na análise univariada pelo critério ASTRO, os fatores PSA entre 10 e 20 ng/mL, a porcentagem de fragmentos positivos acima de 50%, ter sido submetido à hormonioterapia, volume da próstata menor ou igual 30 g na ultra-sonografia diagnóstica e o grupo de risco intermediário foram fatores de pior prognóstico para falha. Na análise multivariada, entretanto, apenas o PSA entre 10 e 20 ng/mL e a maior porcentagem de fragmentos positivos foram preditivos de falha.
5. Na análise univariada pelo critério Phoenix, grau histológico de Gleason 7, PSA entre 10 e 20 ng/mL, porcentagem de fragmentos positivos acima de 50%, IPN presente, ter sido submetido à hormonioterapia, volume da próstata menor ou igual a 30 g na ultra-sonografia diagnóstica e grupo de risco foram relacionados à maior chance de falha bioquímica. Mas na análise multivariada, apenas PSA, grau histológico de Gleason, porcentagem de fragmentos positivos e grupo de risco foram fatores preditivos independentes de falha bioquímica pelo critério Phoenix.
6. Avaliar um número maior de pacientes por um tempo mais longo de seguimento, incluindo os dados necessários de dosimetria, é importantíssimo e pode ser capaz de detectar outros fatores importantes nas definições de falhas bioquímicas, assim como corroborar os já conhecidos.

7. ANEXOS

Anexo 1

A - Aprovação do Comitê de Ética do Hospital Sírio Libanês

<small>Sociedade Beneficente de Senhoras HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS CEPesq - Comitê de Ética em Pesquisa</small>
 <u>APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</u> 		
<p><u>Data da Aprovação:</u> 05 de novembro de 2003.</p>		
<p><u>Título do Protocolo:</u> <i>“Evolução bioquímica através de medidas seriadas de PSA de pacientes submetidos a braquiterapia com implantes de sementes de ¹²⁵I como monoterapia no tratamento do adenocarcinoma de próstata”</i></p>		
<p><u>Nome do Investigador:</u> LARISSA P. DA PONTE AMADEI</p>		
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio Libanês, avaliou e APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº: HSL 2003/29, estando de acordo com as Resoluções nºs 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde.</p>		
<p>Lembramos, que de acordo com o cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEPesq), deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo.</p>		
<p>Atenciosamente,</p> <div style="text-align: center;"> </div>		
<p>Dr. Orlando Parise Jr. Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - CEPesq Sociedade Beneficente Hospital Sírio Libanês</p>		

Anexo 1

B - Aprovação do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas FMUSP

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16.06.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **443/04**, intitulado: "Evolução bioquímica através de medidas seriadas de antígeno prostático específico (PSA) de pacientes submetidos à braquiterapia com implante de sementes de ^{125}I como monoterapia no tratamento do adenocarcinoma de próstata" apresentado pelo Departamento de RADIOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **Dra. Heloísa de Andrade Carvalho**

Pesquisador(a) Executante: **Dra. Larissa Pereira da Ponte Amadei**

CAPPesq, 16 de Junho de 2004.

PROF. DR. CLAUDIO LEONE

Vice-Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

Anexo 2

ESTADIAMENTO

American Joint Commission on Cancer Staging Classification (AJCC-5ª Edição)

Tumor primário clínico (T)

- TX – tumor não pode ser avaliado
- T0 – sem evidência de tumor primário
- T1 – tumor clinicamente não palpável ou visível por imagem
 - T1A: achado histopatológico incidental de tumor em até 5% do tecido ressecado
 - T1B: achado histopatológico incidental de tumor em mais de 5% do tecido ressecado
 - T1C: tumor identificado por biópsia de agulha (por causa de elevação de PSA)
- T2: tumor confinado a próstata
 - T2A: tumor envolve um lobo
 - T2B: tumor envolve ambos os lobos
- T3: tumor estende-se além da cápsula prostática
 - T3A: extensão extra-capsular uni ou bilateral
 - T3B: tumor invade vesículas seminais
- T4: tumor fixo ou invadindo estruturas adjacentes outras, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores anais e/ou parede pélvica.

Linfonodos Regionais (N)

- NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados
- NO: sem metástases em linfonodos regionais
- N1: metástases em linfonodos regionais

Metástases à distância (M)

- MX: metástase à distância não pode ser avaliada
- M0: sem metástase à distância
- M1: metástase à distância
 - M1A: em linfonodos não regionais
 - M1B: em ossos
 - M1C: outros sítios

Anexo 3

Graduação Histológica de Gleason

- Padrão 1:** glândulas pequenas, isoladas, próximas cuja distância não excede o tamanho da glândula. Tem bordas definidas, expansivas.
- Padrão 2:** glândulas uniformes, pequenas, próximas, circunscritas, mas com bordas irregulares. O espaçamento entre as glândulas pode exceder o diâmetro de uma glândula.
- Padrão 3:** glândulas pequenas, isoladas, uniformes e infiltrativas, podendo apresentar também massas cribiformes, ligeiramente circunscritas.
- Padrão 4:** distingue-se por blocos grandes de células poligonais pálidas com crescimento difuso através do estroma, lembrando carcinoma de células claras renal. Geralmente é possível encontrar alguma diferenciação glandular. A fusão das glândulas define padrão 4.
- Padrão 5:** agregados cribiformes ou crescimento sólido com necrose central (comedocarcinoma). Intensa anaplasia com aspecto extensamente infiltrativo. Cordões, trabéculas ou ninhos são característicos do padrão 5.

Anexo 4

Escala de Desempenho de Karnofsky

Karnofsky	Categoria Geral	Desempenho
100	Apto a exercer atividade normal, não necessita de nenhum cuidado especial	Normal, sem queixas, sem evidência de doença
90	Apto a exercer atividade normal, não necessita de nenhum cuidado especial	Apto a exercer atividade normal, sinais ou sintomas mínimos de doença
80	Apto a exercer atividade normal, não necessita de nenhum cuidado especial	Atividade normal com esforço, alguns sinais ou sintomas de doença
70	Inapto para o trabalho, apto a viver em casa e cuida da maioria de suas necessidades, graus variados de assistência	Cuida-se sozinho, não consegue exercer atividade normal ou trabalhar
60	Inapto para o trabalho, apto a viver em casa e cuida da maioria de suas necessidades, graus variados de assistência	Requer assistência ocasional mas apto a se cuidar na maioria de suas necessidades
50	Inapto para o trabalho, apto a viver em casa e cuida da maioria de suas necessidades, graus variados de assistência	Requer assistência considerável; cuidados médicos freqüentes
40	Inapto para se cuidar, requer cuidados institucionais ou hospitalares ou equivalente, doença pode estar progredindo rapidamente	Inapto, requer cuidados especiais e assistência
30	Inapto para se cuidar, requer cuidados institucionais ou hospitalares ou equivalente, doença pode estar progredindo rapidamente	Gravemente comprometido, indicação de hospitalização; morte não iminente
20	Inapto para se cuidar, requer cuidados institucionais ou hospitalares ou equivalente, doença pode estar progredindo rapidamente	Muito doente, necessária hospitalização e tratamento de suporte
10	Inapto para se cuidar, requer cuidados institucionais ou hospitalares ou equivalente, doença pode estar progredindo rapidamente	Moribundo
0		Morto

Anexo 5

Características dos pacientes excluídos por seguimento insuficiente

Nº pacientes	n=61
Idade (anos)	
40-49	4 (5,3%)
50-59	17 (28,6%)
60-69	22(37,5%)
70-79	18(28,6%)
Grau de Gleason	
≤ 6	50 (85,7%)
7	11(14,3%)
PSA inicial (ng/mL)	
< 10	47 (80,4%)
10 a 20	14 (19,6%)
Estádio	
T1C ou T2A	55 (94,6%)
T2B	6 (5,4%)
Tempo de Seguimento (meses)	
≤3 meses	22 (37,5%)
4 a 9 meses	14 (23,2%)
10 a 15 meses	18 (30,4%)
16 a 21 meses	7 (8,9%)
Grupo de Risco	
Baixo	38(62,5%)
Intermediário	23(37,5%)

8. REFERÊNCIAS

American Society for Therapeutic Radiation Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37(5): 1035 - 41.

Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, Carrey B, Joseph J. The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2006; 79(2): 185 – 9.

Battermann JJ, van Es CA. The learning curve in prostate seed implantation. *Cancer Radiother*. 2000; 4(1): 119 – 22.

Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2000; 57(3): 263-7.

Beyer DC, Mckeough T, Thomas T. Impact of short course hormonal therapy on overall and cancer specific survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(5): 1299 - 305.

Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 46 (4): 839-50.

Bolla M, Collete L, Blanck L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Stenberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet*. 2002; 360(9327): 103-6.

Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijck TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005; 366(9485): 572 - 8.

Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa para o ano de 2006 de numero de casos novos por câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária. Acessado em 29/03/2007. Disponível em www.inca.gov.br

Brawer MK, Chetener MP, Beatie J, Buchner DM, Vessela RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*. 1992; 147(3): 841 - 5.

Brawer MK. Prostate-specific antigen: current status. *CA Cancer J Clin.* 1999; 49(5): 264 - 81.

Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43(5): 1095-101.

Brenner H, Arndt V. Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate specific antigen era: population-based estimates for the year 2000 by period analysis. *J Clin Oncol.* 2005; 23(3): 441- 7.

Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1998; 338(25): 1798 - 804.

Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA.* 1993; 270(8): 948 - 54.

Cavanagh W, Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Transient elevation of serum prostate-specific antigen following $^{125}\text{I}/^{103}\text{Pd}$ brachytherapy for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol.* 2000. 18(2); 160 -5.

Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol.* 1992; 148(1): 83 - 6.

Ciezk JP, Reddy CA, Garcia J, Argermeier K, Ulchaker J, Mahadevan A, Chehade N, Altman A, Klein EA. PSA kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64(2): 512 - 7.

Cook GB, Watson FR. A comparison by age of death rates due to prostate cancer alone. *J Urol*. 1968; 100(5): 669 – 71.

Copeland LA, Elshaikh MA, Jackson J, Penner LA, Underwood W 3rd. Impact of brachytherapy on regional, racial, marital status, and age-related patterns of definitive treatment for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*. 2005; 104 (7): 1372 - 80.

Crawford ED, Deantoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. *Urology*. 1996; 47(6): 863 - 9.

Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA, Holladay CT. The PSA nadir that indicates potential cure after radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 1997; 49(3): 322 - 6.

Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2000; 163(4):1085-9.

Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M; Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *CMJA*. 2001; 164(7): 975 - 81.

Crook JM, Choan E, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: implications for patterns of failure and definition of cure. *Urology*. 1998; 51(4): 566 - 72.

D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs. radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22(18): 3726-32.

D'Amico AV, Schultz D, Silver B, Henry L, Hurwitz M, Kaplan I, Beard CJ, Renshaw AA. The clinical utility of the percent of positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome following external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 49(3): 679 - 84.

D'Amico AV, Whitting R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiotherapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998a; 280(11): 969 - 74.

D'Amico AV, Whitting R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP. Clinical utility of percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18(6): 1164 - 72.

D'Amico AV, Whitting R, Malkowicz SB, Schultz D, Tomaszewski JE, Wein A. A prostate gland volume of more than 75 cm³ predicts for a favorable outcome after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Urology*. 1998b; 52(4): 631 – 6.

D'Amico AV, Wu Y, Chen M, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2001; 165 (1): 126 – 9.

De la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O' Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on the prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology*. 1999; 54(6): 1039 – 43.

Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schoreder FH, de Koning HJ. Lead times and overdetecction due to prostate specific antigen screening: estimates from European Randomized Study for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(12): 868 - 78, 2003.

Egan AJ, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analyses. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21(12): 1496 – 500.

Farkas A, Scheneider D, Perrotti M, Kummings KB, Ward WS. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. *Urology.* 1998; 52(3): 444 - 9.

Feneley MR, Landis P, Simin I, Metter EJ, Morrell CH, Carter HB, Walsh PC. Today men with prostate cancer have larger prostates. *Urology.* 2000; 56(5): 839 – 42.

Fitch DL, McGrath S, Martinez AA, Vicini FA, Kestin LL. Unification of a common biochemical failure definition for prostate cancer treated with brachytherapy or external beam radiotherapy with or without androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66(5): 1430 - 9.

Foley CL, Bott SR, Thomas K, Parkinson MC, Kirby RS. The impact of prostate volume and neoadjuvant androgen-deprivation therapy on urinary function following prostate brachytherapy. *BJU Int.* 2003; 92(4): 370 – 4.

Fowler FJ Jr, McNaughton CM, Albertsen PC, Zietman A, Elliott DB, Barry MJ. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 2000; 283(24): 3217 - 22.

Frank SJ, Pisters LL, Davis J, Lee AK, Basset R, Kuban DA. An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. *J Urol.* 2007; 177(6): 2151 - 6.

Galper SL, Chen MH, Catalona WJ, Roehl KA, Richie JP, D'Amico AV. Evidence to support a continued migration and decrease in prostate cancer specific mortality. *J Urol.* 2006; 175: 907–12.

Gann PH, Hennekens CH, Stampfer M. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA.* 1995; 237(4): 289 - 94.

Gao X, Mohideen N, Glanigan RC, Waters WB, Wojcik EM, Lemaan CR. The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection. *J Urol*. 2000; 164(6): 1982 – 6.

Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate specific antigen) control of prostate cancer with ¹²⁵I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51(1): 31- 40.

Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC. Era-specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinical localized prostate cancer. *J Urol*. 2001; v. 166(2): 416-19.

Han M, Walsh PC, Partin AW, Rodriguez R. Ability of the 1992 and 1997 American Joint Committee on Cancer staging systems for prostate cancer to predict progression-free survival after radical prostatectomy for stage T2 disease. *J Urol*. 2000; 164 (1): 89 – 92.

Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE. Post treatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 53(2): 297 – 303.

Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Hanks GE. Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50(4): 845 – 9.

Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology*. 1997; 50(2): 239 - 43.

Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal 125 Iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol*. 1983; 130(2): 283 - 6.

Horwitz EM, Levy LB, Thames HD, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. Biochemical and clinical significance of the post treatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone. A multi-institutional pooled analysis. *Cancer*. 2006; 107: 1496 – 502.

Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy KB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institucional pooled analysis. *J Urol*. 2005; 173(3): 797 - 802.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. *Cancer Statistics*, 2006. *CA Cancer J. Clin*. 2007; 57(1): 43-66.

Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, Leibel SA, Scardino P. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology*. 2001; 58(3): 393 - 9.

Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupellian PA, Chao D, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21(24): 4568 - 71.

Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: Implications for prostate cancer screening. *Urology*. 2004; 64(6): 1075 - 80.

Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, Martinez AA. Percentage of positive biopsy cores as predictor of clinical outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *J Urol*. 2002; 168(5): 1994 – 9.

King CR. LDR vs. HDR brachytherapy for localized prostate cancer: the view from radiobiological models. *Brachytherapy*. 2002; 1(4): 219 -26.

Konski A, Eisenberg D, Horwitz E, Hanlon A, Pollack A, Hanks G. Does age matter in the selection of treatment for men with early-stage prostate cancer? *Cancer*. 2006; 106(12): 2598 - 602.

Kupelian PA, Klein E. Overview of treatment for early prostate cancer. Internet. Data. [Acesso em 23/04/2007]. Disponível em: www.uptodate.com

Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72Gy, external beam radiotherapy or = 72Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58(1): 25 - 33.

Lee WR, de Guzman AF, Bare RL, Marshall MG, McCullough DL. Post implant analysis of transperineal permanent prostate brachytherapy: evidence for a learning curve in the first year at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 46(1): 83 - 8.

Lee WR, de Guzman AF, McMullen KP, McCullough DL. Dosimetric and cancer control after low-dose-rate prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(1): 52 – 9.

Leher S, Stone NN, Stock RG. Prostate cancer in a large prostate is associated with a decreased prostate specific antigen failure rate after brachytherapy. *J Urol*. 2005; 173(1): 79 – 81.

Lin K, Lee SP, Cho JS, Reiter RE, DeMarco JJ, Solberg TD. Improvements in prostate brachytherapy dosimetry due to seed stranding. *Brachytherapy*. 2007; 6(1): 44 – 8.

Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007; 69 (6): 1095 – 101.

Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Perineural invasion is not predictive of biochemical outcome following prostate brachytherapy. *Cancer J*. 2002b; 8(1): 79 - 80.

Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Relationship between percent positive biopsies and biochemical outcome after permanent interstitial brachytherapy for clinically organ-confined carcinoma of the prostate gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002a; 52(3): 664 - 73.

Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Lief JH, Hinerman-Mulroy A, Galbreath RW. The impact of prostate volume and neoadjuvant androgen-deprivation therapy on urinary function following prostate brachytherapy. *Cancer J*. 2004; 10(3): 181 – 9.

Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R . American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44(4): 789 - 99.

Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys*. 1995; 22(2): 209 – 34.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate cancer early detection. v. 2. 2007. Disponível no www.nccn.org

Overgaard J. Radiation treatment of malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980; 6(1): 41-4.

Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastasis. *Urology*. 1994; 43(5): 649 - 59.

Penna ABRC. A braquiterapia permanente com sementes de iodo-125 no tratamento do câncer de próstata: técnica, resultados e complicações preliminares [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2003. 149 p.

Perez CA, Michalsky JM, Lockett MA. Chemical disease free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus or 1ng/mL as end point. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 49(5): 1287 - 96.

Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan GG, Keyes M, Kwan W, McKenzie MR, Morris WJ ; British Columbia Cancer Agency, Prostate Cohort Outcomes Initiative. Testosterone recovery following prolonged adjuvant androgen ablation for prostate carcinoma. *Cancer*. 2002; 94(2): 362 – 7.

Pickles T, Kim-Sing C, Morris WJ, Tildesley S, Paltiel C. Evaluation of the Houston biochemical relapse definition in men treated with prolonged neoadjuvant adjuvant androgen ablation and assessment of follow-up lead-time bias. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57(1): 11 - 8.

Pickles T. Prostate-specific antigen (PSA) bounce and other fluctuations: which biochemical relapse definition is least prone to PSA false calls? An analysis of 2030 men treated for prostate cancer with external beam or brachytherapy with or without adjuvant androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64(5): 1355 - 9.

Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P. Phase III radiation therapy to definitive Radiotherapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50(5): 1243 - 52.

Pollack J.M. Radiation therapy options in the treatment of prostate cancer. *Cancer Investigation*. 2000; 18(1): 66 – 77.

Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2005; 173(5): 1562 - 6.

Potters L, Torre T, Asheley R, Leibel S. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18(6): 1187 – 92.

Pound CR, Partin AW, Eisenberg MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999; 281(17): 1591 - 97.

Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am*. 1997; 24(2): 395 - 406.

Quan AL, Ciezki JP, Reddy CA, Argemeir K, Ulchaker J, Mahadevan A, Chehade N, Altman A, De Oreo G, Klein EA. Improved biochemical relapse-free survival for patients with large/wide glands treated with prostate seed implantation for localized adenocarcinoma of prostate. *Urology*. 2006; 68(6): 1237 – 41.

Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O' Neil GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer*. 2003; 97(8): 1884 – 93.

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 observed follow-up. *Cancer*. 2000; 89(1): 135 - 41.

Ravery V. The significance of recurrent PSA after radical prostatectomy: benign versus malign sources. *Semin Urol Oncol*. 1999; 17(3): 127 - 29.

Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64(4): 1140 - 50.

Roach M III, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(4): 965 - 74.

Rosenberg S. Is carcinoma of the prostate less serious in older men? *J Am Geriatr Soc*. 1965; 13: 791- 8.

Rosser CJ, Kuban DA, Levy LB, Chichakli R, Pollack A, Lee AK, Pisters LL. Prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2002; 168(5): 2001 – 5.

Segreto HRC, Segreto RA. Revisão e atualização em radiobiologia. Aspectos celulares, moleculares e clínicos. *A Folha Médica*. 2000; 119(4): 9-27.

Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 31 - 44.

Snyder KM, Stock RG, Hong SM, Lo YC, Stone NN. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following ¹²⁵I prostate brachytherapy using a rectal dose–volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50 (2):335 – 41.

Stamey TA, Sozen TS, Yemoto CM, McNeal JE. Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups. *J Urol*. 1998; 159(6): 2009 – 12.

Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mc Neal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987; 317(15): 909 - 16.

Stock RG, Kao J, Stone NN. Penile erectile function following permanent radioactive seed implantation for the treatment of prostate cancer. *J Urol*. 2001;165(2): 436-9.

Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56(2): 448 - 53.

Stock RG, Stone NN, Kao J. The effect of disease and treatment-related factors on biopsy results after prostate brachytherapy: implications for treatment optimization. *Cancer*. 2000; 89(8): 1829 -34.

Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, De Wyngaert JK. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 41(1): 101 - 8.

Stone NN, Stock RG, Unger P. Effects of neoadjuvant hormonal therapy on prostate biopsy results after ^{125}I and ^{103}Pd seed implantation. *Molec Urol*. 2000; 4(3): 163 – 70.

Sylvester J, Blasko J, Grimm P. Fifteen-year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004; 23 (397a).

Sylvester J, Blasko J, Grimm P. Impact of short course androgen ablation on the biochemical progression survival of high risk prostate cancer patients managed with permanent brachytherapy. *J Brachyther Int*. 2001; 17: 173 – 80.

Tapen EM, Blasko JC, Grimm PD, Radge H, Luse R, Clifford S, Sylvester J, Griffin TW. Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42(5): 1063 - 7.

Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am*. 1997; 24(2): 283 - 91.

Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez AA, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57(4): 929 - 43.

Tigrani VS, Bhargava V, Shinohara K, Presti JC Jr. Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy. *Urology*. 1999; 54(4): 689 – 93.

Tward JD, Lee CM, Pappas LM, Szabo A, Gaffney DK, Shrieve DC. Survival of men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy, brachytherapy, or no definitive treatment. Impact of age at diagnosis. *Cancer*. 2006; 107(10): 2392 - 400.

Waterman FM, Dicker AP. Effect of post-implant edema on the rectal dose in prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phy*. 1999; 45(3): 571 – 6.

Waterman FM, Dicker AP. The impact of post-implant edema on the urethral dose in prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phy*. 2000; 47(3): 661 – 4.

Weight CJ, Ciezka JP, Reddy CA, Zhou M, Klein EA. Perineural invasion on prostate needle biopsy does not predict biochemical failure following brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(2): 347 - 50.

Wong WW, Schild SE, Vora SA, Halyard MY. Association of percent positive prostate and perineural invasion with biochemical outcome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60(1): 24 - 9.

Yock TI, Zietman AL, Shipley WU, Thakral HK, Coen JJ. Long-term durability of PSA failure-free survival after radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54(2): 420 - 6.

Yu Y, Anderson LL, Mollenberg DE, Nath R, Schell MC, Waterman FM, Wu A, Blasko JC. Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64. *Med Phys*. 1999; 26(10): 2054 - 76.

Yue N, Dicker AP, Nath R, Waterman FM. The impact of edema on planning ^{125}I and ^{103}Pd prostate implants. *Med Phys*. 1999; 26(5): 763 - 7.

Zelevsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47(5): 1261 - 6.

Zelevsky MJ, Wallner KE, Ling C, Raben A, Hollister T, Wolfe T, Grann A, Gaudin P, Fuks Z, Leibel SA. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of the three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (2): 517 – 22.