

AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE GENITOURINÁRIA DA RADIOTERAPIA PÓS-PROSTATECTOMIA RADICAL ESTÁDIO T3

Victor Silvestre Soares Fanni*
Flávia Luísa dos Santos Teixeira**
Eduardo Hilario Gomes**
Mariana Cunha Lelis**
Marina Tinoco**
Abílio de Castro Almeida***
Edson Augusto Pracchia Ribeiro****

* Mestre em Oncologia e Médico do Serviço de Urologia - Fundação Cristiano - Hospital do Câncer de Muriaé - MG

** Acadêmicos de Medicina da Universidade Nova Iguaçu - Campus Itaperuna - RJ

*** Fellowship em Uro-Oncologia e Coordenador do Serviço de Urologia - Fundação Cristiano - Hospital do Câncer de Muriaé - MG

*** Doutor em Cirurgia e Chefe do Departamento de Cirurgia Oncológica - Fundação Cristiano - Hospital do Câncer de Muriaé - MG

Endereço para Correspondência

Victor Silvestre Soares Fanni -
Rua Capitão José Justino, nº47 - 301 - Muriaé
Minas Gerais - Brasil - CEP - 36880-000
E-mail: victor_fanni@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é a neoplasia maligna mais incidente no sexo masculino, depois do tumor de pele não melanoma¹. No que se refere à mortalidade, sabe-se que em 2010 o número de óbitos por esta neoplasia no Brasil foi de 12.778.²

A descoberta do PSA (Prostate-Specific Antigen) e a sua aplicação na prática clínica revolucionou o diagnóstico da neoplasia prostática, porém seus benefícios quanto a um aumento de sobrevida é controverso e aguarda resultados definitivos de importantes Trials em andamento.³⁻⁴ De concreto a utilização do PSA no rastreamento do CaP determinou aumento da taxa de incidência mundial da neoplasia e inversão do estadió clínico, que antes eram na sua maioria sistêmica, atualmente 70% são localizadas e 88% passíveis de cura.⁵

Junto com mudanças para o diagnóstico desta neoplasia, avanços nas modalidades terapêuticas vêm ocorrendo. No tratamento cirúrgico, aperfeiçoamentos da técnica da Prostatectomia Radical ocorreram nos anos 80⁶ e recentemente houve o advento da Cirurgia Robótica e novos benefícios são esperados. Melhorias nos aparelhos de Radioterapia (RXT), de intensidade Modulada e a Conformacional, foram capazes de diminuir a toxicidade e aumentar a eficácia. No tratamento da doença sistêmica observamos melhorias na hormonioterapia e nos esquemas quimioterápicos, neste último, de forma mais discreta.

A Prostatectomia Radical (PTR) é abordagem eficaz para o tratamento do CaP localizado.⁷ No entanto, quase 30% dos pacientes apresentam recorrência bioquímica a longo prazo.⁸ O envolvimento das vesículas seminais

constitui um dos principais fatores prognósticos nos pacientes submetidos a PTR, apresentando maior incidência de metástases linfonodais e taxas de recorrência bioquímica em até 60% no prazo de 5 anos.⁹

Acometimento da Vesícula Seminal tem sido observada em 4,6% à 29% dos pacientes com CaP tratados com PTR. Nestes casos, na maioria das vezes, a cirurgia isoladamente não é curativa e terapias adjuvantes ou de resgate são necessárias.⁹

Tumores de alto risco, como da doença localmente avançada, apresentam maior probabilidade de progressão e de morte pelo câncer se não tratados, com sobrevida de 57% no seguimento de 15 anos e mortalidade de 56% nos tumores pouco diferenciados.¹⁰

Para tumores órgão-confinados e metastáticos as diretrizes de tratamento são bem definidas.¹¹ O tratamento ideal hoje para o CaP localmente avançado é, reconhecidamente, multimodal. Em parte porque a PTR ou a RXT aplicadas isoladamente tem se mostrado insuficientes.⁹

Porém todas as modalidades terapêuticas para o CaP têm risco de sequelas que acarretam piora da qualidade de vida dos pacientes, as mais importantes são disfunção erétil e incontinência urinária.

A disfunção erétil que nos casos de doença localizada, tratados com cirurgia, atinge 50% dos indivíduos, pode chegar até 3/4 dos casos em neoplasia localmente avançadas operadas. O mesmo se observa para incontinência urinária, que nas doenças localizadas ocorre em 2% e pode chegar a 20% nos casos de doença localmente avançada, além de uma maior ocorrência de estenose da anastomose, determinando maior indicação de procedimentos para tratamento de retenção urinária.¹²

Sabemos que a radioterapia também é capaz de causar morbidades nos pacientes portadores de CaP tratados por esta modalidade, dados sobre a incidência de inconvenientes com a associação destas 2 modalidades (PTR e RXT) são escassos na literatura, porém devem ser consideradas pelo fato de que já é sabido que parte destes indivíduos com doença localmente avançada exibem na sua evolução doença sistêmica, independente da terapêutica proposta, e que nestes casos a radioterapia pós-operatória não traz benefícios para o paciente, sobrando apenas um aumento de morbidade.

Neste estudo objetivamos avaliar a incidência de complicações urinárias e disfunção erétil em grupos de indivíduos submetidos a esquemas terapêuticos distintos, bem como a eficácia de cada um desses tratamentos, avaliando riscos e benefícios em cada grupo.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo com análise de casos consecutivos de neoplasia de próstata localmente avançada tratados numa mesma instituição (Fundação Cristiano Varela – Hospital do Câncer de Muriaé). A modalidade de RXT utilizada foi a Conformacional 3D.

Os indivíduos com neoplasia de próstata localmente avançada, estadio T3 (acometimento da cápsula prostática e de uma ou ambas vesículas seminais), foram divididos em 3 grupos de acordo com a terapêutica complementar instituída:

- Grupo 1 – PTR Isolada ou Controle
- Grupo 2 – RXT de Resgate
- Grupo 3 – RXT Adjuvante

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo comitê de ética da Fundação Cristiano Varella – Hospital do Câncer de Muriaé. Realizamos revisão de prontuários e contatos telefônicos com pacientes e verificamos a ocorrência de disfunção erétil, incontinência e histórico de retenção urinária com necessidade de tratamento cirúrgico (Uretrotomia Interna, Cistostomia, Dilatação Uretral ou Ressecção de Colo Vesical). Além do seguimento de cada indivíduo com exames de PSA seriado para verificação da eficácia de cada terapêutica.

Com intuito de padronizar a nossa pesquisa seguimos os conceitos abaixo, que respeitam normatizações urológicas atuais, para aquisição de dados: Incontinência Urinária: Perda urinária relacionada com esforços, por urgeincontinência ou insensíveis, que apareceram e persistiram após 2 (dois) anos do último tratamento instituído para o CaP, com necessidade do uso de protetores (forro, fraldas, etc), realização de procedimento cirúrgico corretivo (Sling Masculino, Esfincter Artificial, etc) ou tratamento para Bexiga Hiperativa (medicações anticolinérgicas, aplicação de Toxina Botulínica Intravesical, etc).

Disfunção Erétil: Incapacidade de obter e manter uma ereção com rigidez suficiente para obtenção da penetração até a conclusão do orgasmo, independente do uso de medicações estimuladores de ereção (Inibidores da 5 Fosfodiesterase, Prostaglandinas Intra-cavernosas, etc) ou que tiveram que fazer uso de procedimento cirúrgico para colocação de prótese peniana.

Recidiva Bioquímica:

- PTR: Após obtenção de valores indetectáveis de PSA a elevação deste marcador atingindo 0,2ng/dl será considerada recidiva. Sendo considerada recidiva sistêmica a ocorrência deste fato num período menor que 2 anos e após este período caracterizada como recidiva local. E

também a realização de exames comprobatório destas entidades, como Cintilografia Óssea, Biópsias Ósseas, Tomografia de Abdome e Pelve (Linfonodomegalias e lesões em vísceras sólidas) e Tórax (lesões em parênquima pulmonar).

- RXT: Será considerada recidiva a elevação de 2ng/dl do PSA após a obtenção do Nadir (menor valor de PSA observado após o tratamento radioterápico) – ASTRO – American Society for Radiation Oncology (Roach et al., 2006). Sendo considerada recidiva sistêmica a ocorrência deste fato num período menor que 2 anos e ou a persistência da elevação do PSA apesar desta terapêutica ou os mesmos critérios radiológicos e comprovação por biópsia descrita acima para PTR.

Critérios de Exclusão:

- Presença de acometimento linfonodal
- Hormonioterapia neo ou adjuvante;
- RXT neoadjuvante
- Perda do seguimento
- Presença de outro tipo histológico que não o adenocarcinoma

Critérios de Inclusão:

Seguimento mínimo de 2 anos após a última terapêutica instituída (Cirurgia ou Radioterapia)

- Estadiamento cirúrgico T3;

Os dados obtidos da análise dos prontuários foram digitados e arquivados em um banco com auxílio do programa "Excel 9.0 for Windows". Na análise estatística foi empregado o Software Stata Statistical, versão 10.0, Special Edition, Stata Corporation.

Para comparação de variáveis numéricas entre os grupos utilizamos o Teste de T-student e foi considerado como de significante o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período de 6 anos foram realizados 947 PTR para tratamento de CaP nesta instituição, destes 141 (14,9%) pacientes apresentaram estadiamento cirúrgico 3 – pT3pN0M0. Ao todo 91 pacientes cumpriam os critérios de inclusão no estudo, e dos excluídos 44 pacientes foram por apresentar menos de dois anos de seguimento da última terapêutica realizada, 1 paciente por morte não relacionada com a neoplasia e 6 pacientes por ausência de dados.

Com relação à terapêutica de escolha, 54 (59,3%) indivíduos realizaram somente PTR, e dos que se submeteram à RXT 20 (22,0%) foi adjuvante e 17 (18,7%) de resgate.

A idade média dos pacientes foi de 66 anos, sem diferença entre os 3 grupos, o mesmo se observa em relação ao PSA pré-operatório, que apesar de menor no grupo controle, não houve diferença em relação aos demais.

Quanto a recidiva bioquímica, o grupo que apresentou maior incidência foi o da RXT Adjuvante (38,88%), seguido pelo submetido ao Resgate (33,3%) e a menor no

controle, porém em nenhuma das comparações houve diferença significativa.

Indivíduos que receberam RXT Adjuvante apresentaram um maior índice de incontinência urinária (26,31%) em comparação com grupo controle (15,68%) e a radioterapia de resgate (18,75%), também neste caso não houve diferença significativa.

Dos pacientes que no pré-operatório apresentavam ereção preservada houve evolução para disfunção erétil em 75% da RXT adjuvante, 68,75% dos que realizaram somente PTR e 66,66% aos que receberam a RXT de resgate.

Foi observada uma diferença significativamente menor na necessidade de realização de Uretrotomia Interna no grupo controle (5,88%) em relação aos indivíduos que realizaram RXT, sendo 36,8% na Adjuvância ($p = 0,004$) e no Resgate 18,75% ($p < 0,05$). Ao compararmos os 2 grupos submetidos a terapêutica adicional com RXT, apesar de maior no grupo da adjuvância, não houve diferença significativa ($p = 0,10$).

Na tabela abaixo (Tabela 1) seguem os principais resultados desta investigação: Quanto ao Gleason da peça cirúrgica, a grande maioria apresentava um Gleason de 6 (70,0%), seguido dos casos com Gleason de 7 (25,5%), e os demais (4,5%) Gleason 8-10 (Tabela 2).

TABELA 1

RESULTADO GERAL DE TOXICIDADE E CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS

	N	IDADE	PSA	UI (%)	IU (%)	DE (%)	RECIDIV (%)
PTR	54	66	12,64	5,88	15,68	68,75	24,00
RXT-ADJUV	20	66	17,65(0,12)	36,84(0,0004)	26,31(0,15)	75,00	38,88(0,11)
RXT-RESG	17	67	19,41(0,12)	18,75(0,05)	18,75(0,38)	66,66	33,33(0,23)
TOTAL	91	66	15,00	15,38	18,60	69,57	30,00

Fonte: Arquivo pessoal

TABELA 2
DISTRIBUIÇÃO DO GRAU HISTOLÓGICO (CLASSIFICAÇÃO DE GLEASON) NOS GRUPOS

	PTR	RXT-ADJUV	RXT-RESGATE	TOTAL
GLEASON 6	40 (75,5%)	13 (65%)	10 (58,8%)	63 (70,0%)
GLEASON 7	11 (20,7%)	7 (35%)	5 (29,4%)	23 (25,5%)
GLEASON 8 -10	2 (3,8%)	0	2 (11,8%)	4 (4,5%)
TOTAL	53	20	17	90

Fonte: Arquivo pessoal

DISCUSSÃO

A Neoplasia de Próstata trata-se do tumor mais frequente na população masculina com excessão dos tumores de pele não melanoma.¹ Tal patologia tem aumentado nas ultimas décadas graças a utilização do PSA e maior conscientização da população, qu através de campanhas com divulgação em massa, observamos um aumento do atendimento médico especializado para realização de preventivos.

Apesar deste aumento na detecção da neoplasia de próstata os casos de doença localmente avançado mantém-se como situação presente, na qual a terapêutica multimodal está indicada e a presença da morbidade é maior que nos casos de doença localizada, tanto por causas relacionadas com condição local determinada pela neoplasia, quanto pela toxicidade das terapêuticas instituídas.¹²

A PTR é o principal tratamento para o CaP e em 2/3 dos casos a cura é obtida, porém num segmento de 10 anos 1/3 dos pacientes apresentam recidiva.⁸ A recidiva se manifesta por elevação do PSA e se deve a recorrência local, doença metastática ou por metástase oculta no momento da PTR.

A presença de doença localmente avançada (pT3) junto com margens cirúrgicas positivas e escores de Gleason desfavoráveis (8-10), são os principais fatores de risco para recidiva da neoplasia.⁹ A RXT Adjuvante ou de Resgate devem ser consideradas neste momento.Os benefícios destas modalidades estão sendo avaliadas em 3 grandes Trials, ainda em andamento, com resultados parciais demonstrando em todos a diminuição da recorrência bioquímica em relação a PTR isoladamente.¹³⁻¹⁵

Em 2 dos estudos a recidiva local foi menor no grupo submetido à RXT, sendo significaste no EORTC 22911.¹⁴ A so-breviva livre de terapia hormonal e a progressão clí-

nica foi menor nos casos submetidos à RXT, porém benefícios na sobrevivência global foi demonstrado em apenas um dos estudos (SWOG 8794), no qual observa-se uma baixa sobrevivência dos pacientes submetidos à PTR, o que parece ter sido o responsável por este achado.¹³

Nesta investigação pudemos observar que a recidiva bioquímica foi semelhante nos 3 grupos, sendo um pouco maior nos pacientes submetidos à RXT, o que se deve provavelmente ao fato de que a opção por esta modalidade terapêutica está relacionada com um maior risco de recidiva local, porém a elevação do PSA em vigência de terapia adicional significa presença de metástase oculta no momento da adjuvância ou resgate. Sendo assim percebemos que em 33,3% (RXT de Resgate) e 38,9% (RXT Adjuvante) dos casos não houve benefício curativo adicional em relação aos pacientes que apenas foram submetidos a PTR.

Uma das questões clínicas mais discutíveis quanto a realização da RXT pós-PTR, encontra-se sobre a melhor hora de se administrar a mesma, antes (Adjuvante) ou somente após a evidência de recorrência bioquímica. Sabemos que nos casos de RXT Adjuvante corremos o risco de irradiar pacientes que nunca teriam recidiva da doença, sobrando apenas a toxicidade da terapêutica para estes indivíduos. A idéia da realização de RXT em caráter de Resgate se baseia nesta possibilidade (tratamento desnecessário de alguns casos), porém outra linha sugere que o retardo no tratamento (Resgate) de pacientes com indicação da RXT poderia acarretar prejuízos.

Os estudos disponíveis até o momento não são capazes de definir a melhor conduta nestes casos, no máximo observa-se uma menor recidiva bioquímica no grupo de Adjuvância, porém sem nenhum ganho na sobrevivência, sendo que tais resultados se equiparam quando a terapêutica de Resgate é realizada precocemente (PSA < 0,5 ng/ml). Atualmente existem 2 importantes Trials com intuito de comparar as 2 propostas de RXT pós-PTR, o RADICAL (MCR PR10 / NCIC PR13) e o RAVES

Trial (TROG 0803), porém resultados definitivos ainda não estão disponíveis.¹⁶

Um outro fator de grande importância que deve ser considerada pelo médico assistente trata-se da toxicidade e impacto na qualidade de vida pela ação da RXT. As investigações disponíveis sobre este assunto são inconclusivas, com falhas nas coletas dos dados e utilizam-se de tecnologia antigas, pois sabemos que a RXT Modulada e Conformacional 3D apresentam maior eficácia com menor toxicidade, aguardamos resultados em especial do estudo ARO 96-02 que utiliza estas novas tecnologias.¹⁵

Nesta nossa investigação podemos destacar a toxicidade da RXT Conformacional 3D, num período de seguimento (após 2 anos), avaliamos também a incidência de recidiva sistêmica da neoplasia nos 3 grupos e pudemos perceber que parte dos pacientes apresentaram recidiva bioquímica mesmo em vigência de RXT, configurando um risco de tratamento desnecessário ou ineficaz.

Em relação a toxicidade, apenas a obstrução urinária com indicação de Uretrotomia Interna foi maior nos casos de RXT em comparação PTR exclusiva, e nos casos submetidos à RXT não houve diferença entre os grupos de Adjuvância e de Resgate.

Ao avaliarmos a toxicidade genitourinária, observamos que a única diferença significativa entre os grupos ocorreu na necessidade de realização de Uretrotomia Interna, e que tal procedimento não impactou na ocorrência de incontinência urinária, sendo assim apenas o conhecimento por parte dos pacientes seria suficiente para que não houvesse uma maior insatisfação dos inconvenientes relacionados com a terapêutica.

Podemos concluir pela elevação de PSA nos primeiros dois anos, que a existência de metástase oculta ou ineficácia da RXT devem ser considerado na decisão de se realizar ou não a RXT pós-PTR, e que tais modalidades não interferiram na elevação do PSA.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Jemal, A., T. Murray, E. Ward, A. Samuels, R. C. Tiwari, A. Ghafoor, E. J. Feuer & M. J. Thun: Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 55, 10-30 (2005)
- 2 Ministério da saúde (BR). Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Datasus. Mortalidade do câncer de próstata - 2010. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10br.def>
- 3 Schröder F.H. et al - Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *The new england journal of medicine* - march 15, 2012 vol. 366 no. 11
- 4 Andriole, G.L. et al - Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up - *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jan 18;104(2):125-32.
- 5 Stephenson, R.A.: Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment. Analysis of US mortality and SEER incidence. Trends in the PSA and pre-PSA eras. In: Klein EA, ed. *Management of Prostate Cancer*, 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2004:3-13.
- 6 Walsh, P.C.; Donker, P.J.: Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128:492-497.
- 7 Miller, D. et al: Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J. Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 1134-41.
- 8 Chun, F.K. et al: Anatomic radical retroperitoneal prostatectomy – long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2005; 24: 273-80.
- 9 Lerner, S.E., Blute, M.L., Zincke, H.: Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol.* 1995;154:1447-52.
- 10 Johansson, E. et al: Time, symptom burden, androgen deprivation, and self-assessed quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting: the Randomized Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) clinical trial. *Eur Urol.* 2009;55:422-30. [PMID: 18783877]
- 11 D'Amico, A.V.J.: Pretreatment Nomogram for Prostate-Specific Antigen Recurrence After Radical Prostatectomy or External-Beam Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer - *Clin Oncol* 17: 168, 1999.
- 12 [No authors listed] Locally advanced prostate cancer: effective treatments, but many adverse effects. *Prescrire Int.* 2013 Jan;22(134):18-20, 22-3.
- 13 Thompson, I.M. et al: Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006 Nov 15; 296(19): 2329-35
- 14 Bolla, M. et al: Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Long-term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet* 2012; 380: 2018 -2027.
- 15 Wiegel, T. et al: Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009 Jun; 27(18): 2924-2930.
- 16 Thompson, I.M. et al - ADJUVANT AND SALVAGE RADIOTHERAPY AFTER PROSTATECTOMY: ASTRO/AUA GUIDELINE - www.auanet.org/education/guidelines/radiation-after-prostatectomy.cfm1