

Disfunção Erétil em Pacientes com Neoplasia de Próstata de Baixo Risco Tratados com Radioterapia Exclusiva e Revisão da Literatura

Alysson Sales Melo*, Mauro Cabral de Rosalmeida, Antonio Danilo Mourão Melo, Ítalo Silveira Sampaio, Tadeu José Fontenele Leite Campos, Plínio Henrique Fernandes Leandro.

Centro Regional Integrado de Oncológico (CRIO) e Hospital Geral de Fortaleza (HGF) - Fortaleza, CE

ABSTRACT

Introduction: Exclusive Radiotherapy (RT), brachytherapy and Radical Prostatectomy (RP) have similar efficacy as therapeutic modalities of low risk prostate neoplasm. The erectile dysfunction (ED) is one of the main complications associated with these procedures and determining factor in the choice of patient by one of these methods of treatment.

Goals: Primary –To evaluate the incidence of erectile dysfunction post exclusive radiotherapy; Secondary: To evidence the percentage e of patients submitted to exclusive radiotherapy. Reporting the prevalence of erectile dysfunction in patients with low risk prostate neoplasm radiation pretreatment. Highlight the bio chemical control post exclusive radiotherapy in patients with malignant pathology of low risk prostate. Finding urinary and rectal toxicity of radiotherapeutic treatment.

Methods: A retrospective study uni-institutional (historic cohort) evaluated after a median follow up of 22.6 months (12-53 m), 80 patients with an average age of 72 year old (54-88 year old). All of them low-risk by D'amico (Gleason 6, median PSA 6, 3ng/dL (1.1-10) and initial "T" (66% and 33% T1c T2a). The studied population was submitted to exclusive 3D conformation al radiotherapy (without hormone therapy) with dose ranging from 72-74Gy (2Gy/day) from January 2012 to December 2015. Isolated and multivariate analysis performed the "forecasts" (age, smoking, hypertension (SAH), diabetes mellitus (DM), PSA, and stage "T") on (referred by patient) and Biochemical Recurrence-free Survival (BRFS) (discretion of Phoenix: PSA nadir + 2ng/dL).

Results: Most of the patients, about 60%, were already complaining of sexual dysfunction before starting the RT. The 31 previously no erection issues patients, 21 patients (67%) remained with sexual potency preserved until 1 year after the radiation treatment. Was shown association between age >70 years old and pre and post RT. Smoking, SAH and DM were quite frequent, but did not significantly increase the pre or post RT incidence. The BRFS rate was 90% at the end of 24 months. The value of PSA, stage "T" (T1c x T2a), smoking and comorbidities did not influence the biochemical control. The age >70 year old remained as the only factor independent of bad prognosis for BRFS (HR/3.6 p < 0.04). Rectal and urinary toxicity greater than or equal to 3 was respectively 5% and 2.5%.

Conclusion: Incidence of patients submitted to RT for prostate neoplasm is quite high (probably by old age). But more of those previously no erection problems patients 2/3 preserved the sexual potency after treatment. Exclusive RT proved to be safe and effective for this group of low risk patients (especially the elderly ones). More prospective studies, randomised, double-blind trials should be performed to obtain more consistent data regarding the sexual, urinary and rectal toxicities in patients treated for prostate cancer.

INFORMAÇÕES

Correspondência*:

Rua Artista Plástico Joaquim de Sousa, 101
AP 904, Bairro Papicu
Fortaleza, CE
CEP: 60176106
alysson.sales@hotmail.com

Palavras-Chave:

Radiotherapy; Erectile dysfunction; Prostate neoplasm.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia mais comum no homem, atrás somente do tumor de pele não-melanoma, o diagnóstico clínico é baseado no exame do toque retal e na dosagem sérica do PSA (Antígeno Específico da Próstata) e estratégias individualizadas ao risco, são necessárias para evitar o “Overtreatment”.⁽¹⁾

O diagnóstico histopatológico é baseado na escore de Gleason que por sua vez somado ao PSA e toque retal permitem identificar os riscos de progressão da doença. Os escores de D’Amico, ISUP (International Society of Urological Pathology) e o TNM (Tumour, Node, Metastasis) permitem escolher entre as inúmeras opções de terapia: Active Surveillance (AS), Prostatectomia Radical (PR) (Robótica, Laparoscópica ou Aberta) e Radioterapia (RT) associada ou não à hormonioterapia.⁽¹⁾

Dentre as complicações mais comuns do tratamento do câncer de próstata estão alterações urinárias, retal e disfunção erétil. Estudos recentes encontraram uma taxa de disfunção erétil de aproximadamente 70% para pacientes operados com Prostatectomia Radical Videolaparoscópica (PRVLP) e Prostatectomia Radical Retropúbica (PRR) e uma taxa de incontinência urinária de 21,3% e 20,2% nos pacientes operados com PRVLP e PRR respectivamente.^(1,2,12)

Em se tratando da radioterapia também são bastantes variáveis as incidências de disfunção erétil pós tratamento. As principais séries relatam a ocorrência de 15-76% de DE (Disfunção Erétil) a depender da técnica utilizada; sendo menos frequente quando utilizamos a braquiterapia.^(1,2,5,12)

A disfunção erétil é definida pela persistência da inabilidade de ter e manter ereção, que possa permitir atividade sexual satisfatória.⁽²⁾ A função erétil depende de um equilíbrio entre mecanismos neurológicos, vasculares e musculares.⁽¹²⁾

A Toxicidade urinária e/ou retal severa (maior /igual a 3) pós RT é bastante infrequente (2-5%) e mais tardias que quando em comparação com o tratamento cirúrgico.⁽¹²⁾ Essa taxa de complicação mais baixa que no tratamento cirúrgico está relacionada muitas vezes ao nível tecnológico das máquinas de radioterapia e a entrega das doses terapêuticas cada vez mais específicas e com menos comprometimento dos órgãos circunjacentes. O estudo EORTC 22991 evidenciou que cerca de 50%, 20% e 2% dos pacientes em radioterapia podem ter sintomas urinários classificados em grau 1, 2 e 3 respectivamente.⁽²⁾

O estudo ProtecT evidenciou que em pacientes de baixo

risco existe igualdade na resposta ao tratamento, entre prostatectomia radical e radioterapia, em relação a probabilidade de progressão da doença, efeitos colaterais e potencial benefício de sobrevida.⁽³⁾

A Radioterapia conformacional tridimensional (3DCRT), Radioterapia com Intensidade modulada do feixe (IMRT - Intensity Modulated Radiotherapy) e recentemente a Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT - Image Guided Radiotherapy) são as mais modernas técnicas de entrega de dose ao alvo terapêutico, sem comprometer a toxicidade.⁽¹⁾

O objetivo desse estudo é encontrar a incidência de disfunção erétil pós radioterapia exclusiva em pacientes com câncer de próstata com baixo risco de progressão, além de realizar uma revisão da literatura sobre o assunto.

MÉTODOS

Foi realizado uma busca detalhada do prontuário eletrônico do Centro Regional Integrado de Oncologia (CRIO) com as seguintes variáveis câncer de próstata de baixo risco, D’Amico, e radioterapia exclusiva, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2015. Um total de 800 pacientes foram tratados no período do estudo, e destes 10 % dos pacientes foram incluídos no estudo, pois estes obedeciam aos critérios de inclusão (baixo risco e radioterapia exclusiva). A revisão da literatura foi realizada nas bases científicas do PubMed / MEDLINE, SCIELO, The New England Journal.

Durante a coleta dos dados foi identificado nos prontuários se o paciente já apresentava queixas de disfunção erétil. Após a coleta dos dados, os pacientes incluídos no estudo foram convocados e responderam a 3 perguntas: seu pênis fica duro, você consegue ter ereção, consegue ter relação sexual. A resposta positiva para qualquer uma das perguntas anteriores confirmaria a potência do paciente. A análise estatística foi realizada utilizando os Testes Exato de Fisher e o Teste X2, e avaliações uni e multivariada utilizando o modelo de regressão de COX para avaliar a sobrevida livre de recorrência bioquímica (SLRB).

RESULTADOS

Os prontuários avaliados foram compilados e um total de 80 pacientes com câncer de próstata de baixo risco de D’Amico, ou seja, pacientes com PSA com nível abaixo de 10, toque retal tumor T1c a T2a e biopsia Gleason 6 foram incluídos no sistema. Os pacientes foram tratados no período de janeiro de

2012 a dezembro de 2015 com radioterapia exclusiva, dose de 72-74Gy sem hormonioterapia e o followup mediano foi de 23,6 meses. Foi possível quantificar fatores prognósticos com idade, tabagismo e comorbidades. A idade média dos pacientes foi de 72 anos com uma idade máxima de 88 anos.

Um total de 12,5% (10 indivíduos) dos pacientes relataram disfunção erétil após a radioterapia exclusiva, 61% (49 indivíduos) dos pacientes já apresentavam o distúrbio e 26,5% (21 indivíduos), ou seja, 10 indivíduos (32%) ficaram impotentes após a terapia, dentre os 31 indivíduos potentes antes da radioterapia.

Na análise multivariada o único fator prognóstico com impacto na disfunção erétil foi a idade superior a 70 anos. Daqueles pacientes que relataram disfunção após a radioterapia, 58,3% foram pacientes tinham mais de 70 anos e 15,8% tinham menos de 70 anos ($p = 0,021$). As demais variáveis analisadas não mostraram significância estatísticas: 33,3% tem T2a ($p = 0,98$), 38,5% são tabagistas ($p = 0,7$), 49% tem doença cardiovasculares ($p = 0,108$) e 34% diabetes mellitus ($p = 0,82$).

O controle bioquímico global pós radioterapia foi evidenciado em 95% e 90% no followup de 12 e 24 meses respectivamente. E idade abaixo de 70 anos foi o único fator prognóstico desfavorável para o controle bioquímico. SLRB em 12 e 24 meses igual a 80% e 74% respectivamente para pacientes abaixo de 70 anos versus 100% e 95% naqueles acima de 70 anos.

TABELA 1 – Dados da População em estudo.

| CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO | N DO ESTUDO // % |
|------------------------------|--------------------------|
| PACIENTES | 80 |
| IDADE | 72 a (MIN 54a – MAS 88a) |
| PSA mediano | 6,37 (MIN 1,1 – MAX 10) |
| T1c | 53 pacientes (66%) |
| COMORBIDADES | |
| DM | 10 pacientes (12,3%) |
| HAS/DCV | 36 pacientes (44,4%) |
| TABAGISMO | 29 pacientes (35,8%) |
| IMPOTÊNCIA PRÉ-RT | 49 pacientes (61%) |
| FOLLOW UP mediano | 23,6 MESES (12-53M) |

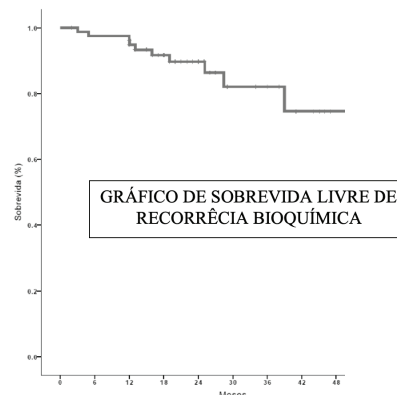
TABELA 2 – Dados do Status Potência relativa pós Radioterapia.

| STATUS POTÊNCIA | N (%) |
|---------------------|-------------|
| POTENTE - IMPOTENTE | 10/31 (32%) |
| POTENTE - POTENTE | 21/31 (68%) |

TABELA 3 – Dados da Potência absoluta pós Radioterapia.

| STATUS POTÊNCIA | N (%) |
|-----------------------|---------------|
| IMPOTENTE - IMPOTENTE | 49/80 (61%) |
| POTENTE - IMPOTENTE | 10/80 (12,5%) |
| POTENTE - POTENTE | 21/80 (26,5%) |

FIGURA 1



Fonte: Arquivo Pessoal.

TABELA 4 – Dados da Potência absoluta pós Radioterapia.

| DISFUNÇÃO ERETEL PÓS RT | P (<0,05) |
|-------------------------|-----------|
| IDADE | |
| <70 a | |
| >70 a | 15,8 % |
| 58,3 % | 0,021 |
| ESTADIO T | |
| T1c | |
| T2a | 30,8 % |
| 33,3 % | 0,98 |
| TABAGISMO | |
| NÃO | |
| SIM | 27,8 % |
| 38,5 % | 0,7 |
| HAS / DAC | |
| SIM | |
| NÃO | 49% |
| 21% | 0,108 |
| DM | |
| SIM | |
| NÃO | 34 % |
| 25 % | 0,82 |

DISCUSSÃO

O câncer de próstata chega a acometer mais da metade dos homens com mais de 75 anos e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos é bastante comprometida podendo afetar não só a saúde física como a psicológica do homem.^(1,2)

O estudo PLCO não identificou benefício da triagem para Câncer de Próstata (CaP), em contrapartida ao estudo ERSPC que evidenciou que o rastreamento dessa patologia na população regride a progressão da doença, porém com o custo adicional da detecção e tratamento em excesso. Por sua vez a

Força Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos da América (FTSPEUA) não recomendou o rastreio do CaP como estratégia de saúde pública.^(1,2)

Prostatectomia Radical (PR) e RT são terapias radicais curativas no câncer de baixo risco, onde basicamente os homens têm que decidir entre o benefício do curto prazo, custos dos efeitos colaterais: disfunção erétil e incontinência urinária, e os riscos em relação a progressão da doença no AS, além disso é necessário entender como cada decisão poderá afetar em sua qualidade de vida.⁽³⁾

Estudo ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment) mostrou benefício similar entre a terapia cirúrgica e a radioterapia, ou seja, terapias radicais iniciais, o que corrobora com outros estudos como PIVOT e SPCG-4, dentre esses benefícios, inclui a redução na progressão da doença. O ProtecT mostrou que em 10 anos de followup, o risco de morte por câncer de próstata foi de aproximadamente 1%, independente do tratamento designado. Uma das limitações desse estudo foi a não inclusão da ressonância multiparamétrica nos pacientes tratados com AS, prostatectomia assistida por robô (RPRA), radioterapia modulada por intensidade.^(1,3,5)

As terapias radicais podem ter como complicação comum a disfunção erétil, podendo atingir 25-75% dos pacientes pós PR, com taxas de recuperação de 20-25%, e tem como fatores associados a idade, o volume cirúrgico e a capacidade de preservação dos feixes neurovasculares. Robinson e colaboradores concluem em uma metanálise com mais de 3000 pacientes que a probabilidade de DE pós terapia radical varia de 15 a 75% em até 2 anos nas diversas modalidades terapêuticas, além de benefício similar entre RT e PR, idade como fator preditivo para manutenção da função erétil e que o tratamento hormonal adiciona o risco de DE.⁽⁵⁾ Essa inconsistência de dados dos estudos quanto ao risco de vir a desenvolver a disfunção erétil pode causar insegurança e dificuldade na relação médico-paciente.^(1,5,12)

Nesse estudo as demais toxicidades foram condizentes com os estudos existentes, além das toxicidades maior / igual a 3 variarem de 2-5% e 4% no trato urinário e gastrointestinal respectivamente.

No caso da RT o mecanismo de ação que provoca este distúrbio são: injúria do feixe neurovascular, dos vasos penianos e da estrutura tecidual do corpo cavernoso e possivelmente dano ao endotélio dos vasos. Cozzarini e colaboradores evidenciaram em um estudo multicêntrico que os efeitos colaterais da RT são tardios e que a dose da radiação que afeta o bulbo é fator importante no risco de DE.

Em relação ao nível sérico de testosterona pós RT, Gunar e colaboradores relataram que ocorre queda significativa nos níveis de testosterona, que a radiação não parece ser o fator causal e que essa queda não apresentou efeitos significativos clínicos ou patofisiológicos. Outros estudos mais novos não evidenciam alteração significativa dos níveis de testosterona em até 24 meses de seguimento.^(1,6,7,8,9,10)

A ereção envolve um complexo conjunto de fatores neurais, vasculares e musculares, ou seja, um tenuous equilíbrio entre dilatação arterial, relaxamento da musculatura lisa do pênis e mecanismos veno-oclusivos dos corpos cavernosos. A quebra de algum desses compartimentos e o desequilíbrio desses fatores pode provocar a disfunção sexual e em alguns casos, uma manifestação precoce de doença cardiovascular.^(2,12)

A potência pré-operatória é o maior fator preditor de recuperação da função erétil após a terapia radical. Estudos também mostram altas taxas de recuperação da função erétil com a terapia precoce da disfunção e /ou até mesmo a profilaxia com inibidores da fosfodiesterase-5 (IFD-5).⁽³⁾

Dentre os pacientes que desenvolveram disfunção erétil após a RT, muitos conseguem ter ereção, porém a maioria somente a obtém com o uso da medicação pois a ereção espontânea muitas vezes não é efetiva e ainda com o risco de diminuição progressiva da resposta a droga.^(2,13)

Inúmeros estudos são realizados com intuito de encontrar um tratamento multifacetado e personalizado, incluindo uma atenção às preocupações pessoais do homem e também às necessidades de sua parceira, possibilitando melhoria da qualidade de vida.

Este estudo apresenta pontos positivos como: pacientes tratados com radioterapia exclusiva, realizado em única instituição e por um único médico tendo doses e técnicas igualmente comparáveis entre os pacientes mas também apresenta pontos negativos como: estudo retrospectivo, população do estudo homogênea, não teve a participação de pacientes tratados com IMRT, além de não ter questionário internacional validado para disfunção erétil (IIEF e/ou SHIM).

Neste estudo concluímos que a incidência de DE em pacientes submetidos à RT exclusiva para neoplasia de próstata é bastante elevada. Porém mais de 2/3 daqueles previamente potentes preservaram a potência sexual após o tratamento. RT exclusiva se mostrou segura e eficaz para esse grupo de pacientes de baixo risco. Mais estudos prospectivos, randomizados, duplo cegos devem ser realizados para obter dados mais consistentes a respeito das toxicidades sexual, urinária e retal nos pacientes tratados por câncer de próstata.

REFERÊNCIAS

1. EAU. Erectile Dysfunction. In: EUROPEAN ASSOCIATION UROLOGY. Guidelines-Prostate cancer. [S. l.: s. n.], 2018. Disponível em: www.uroweb.org/guidelines/. Acesso em: 21 fev. 2019.
2. EAU. Erectile Dysfunction. In: EUROPEAN ASSOCIATION UROLOGY. Guidelines-Erectile dysfunction. [S. l.: s. n.], 2018. Disponível em: www.uroweb.org/guidelines/. Acesso em: 21 fev. 2019.
3. HAMDY, F.C. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. The new england journal of medicine, [S. l.], 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606220>. Acesso em: 15 fev. 2019.
4. ROSEN, R.C.; CAPPELLERI, J.C.; GENDRANO III, N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. International Journal of Impotence Research, [S. l.], 2002. Disponível em: www.nature.com/ijir. Acesso em: 15 fev. 2019.
5. ROBINSON, J.W. et al. META-ANALYSIS OF RATES OF ERECTILE FUNCTION AFTER TREATMENT OF LOCALIZED PROSTATE CARCINOMA. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, Canada, 2002.
6. COZZARINI, C. et al. Baseline status and dose to the penile bulb predict impotence 1 year after radiotherapy for prostate cancer. StrahlentherOnkol , [S. l.], 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079673>. Acesso em: 17 fev. 2019.
7. ZAGARS, G.K.; POLLACK, A. SERUM TESTOSTERONE LEVELS AFTER EXTERNAL BEAM RADIATION FOR CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER. I. J. Radiation Oncology. Biology. Physics, [S. l.], 1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9300743>. Acesso em: 18 fev. 2019.
8. PICKLES, T; GRAHAM, P. WHAT HAPPENS TO TESTOSTERONE AFTER PROSTATE RADIATION MONOTHERAPY, AND DOES IT MATTER. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, ELSEVIER, 2002.
9. OERMANN, E.K. et al. Low incidence of new biochemical and clinical hypogonadism following hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) monotherapy for low- to intermediate-risk prostate cancer. Journal of Hematology & Oncology, [S. l.], 2011
10. NICHOLS, R.C. et al. PROTON RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER IS NOT ASSOCIATED WITH POST-TREATMENT TESTOSTERONE SUPPRESSION. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., ELSEVIER, 2012.
11. KIL, W.J. et al. Hypofractionated passively scattered proton radiotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer is not associated with post-treatment testosterone suppression. Acta Oncologica, Informa Healthcare, 2013.
12. ZELEFSKY, M.J. et al. Prophylactic Sildenafil Citrate Improves Selected Aspects of Sexual Function in Men Treated by Radiotherapy for Prostate Cancer. THE JOURNAL OF UROLOGY, [S. l.], 2014.
13. PISANSKY, T.M. et al. Tadalafil for Prevention of Erectile Dysfunction After Radiotherapy for Prostate Cancer The Radiation Therapy Oncology Group [0831] Randomized Clinical Trial. HHS Public Access, [S. l.], 2014.