

.....

CONTRIBUTO PARA O MELHOR CONHECIMENTO DA

Braquiterapia Prostática

Morbilidade Urinária e Sexual

.....

LUÍS MANUEL VIEGAS CAMPOS PINHEIRO

CONTRIBUTO PARA O MELHOR CONHECIMENTO DA

Braquiterapia Prostática

Morbilidade Urinária e Sexual

Dissertação de Doutoramento
Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa

Lisboa • 2006

A A. MATOS FERREIRA A MEUS PAIS A ANA LÚISA E HENRIQUE

Lista de siglas e abreviaturas utilizadas

ABS	“American Brachytherapy Society”		cl clinicamente não aparente (não palpável ou visível por ecografia transrectal)
BCOMB	Braquiterapia associada a radioterapia externa	T1c	Classificação de TNM de tumores malignos da próstata: Tumor clinicamente não aparente detectado por biópsia na sequência de PSA elevado
bGS	Somatório de Gleason avaliado na biópsia prostática		Diferença do valor de IPSS ou QoL ao 12.º Mês relativamente ao momento inicial
BSFI	“Brief Sexual Function Inventory”		Diferença do valor de IPSS ou QoL ao 18.º Mês relativamente ao momento inicial
D100	Dose de radiação que 100% do volume prostático recebeu	$T_{12}T_0$	Diferença do valor de IPSS ou QoL ao 1.º Mês relativamente ao momento inicial
D30 (uretra)	Dose de radiação que 30% do volume uretral recebeu	$T_{18}T_0$	Diferença do valor de IPSS ou QoL ao 1.º Mês relativamente ao momento inicial
D30u	Dose de radiação que 30% do volume uretral recebeu	T_1T_0	Classificação de TNM de tumores malignos da próstata: Tumor palpável confinado à próstata
D80	Dose de radiação que 80% do volume prostático recebeu	T2	Diferença do valor de IPSS ou QoL ao 24.º Mês relativamente ao momento inicial
D90	Dose de radiação que 90% do volume prostático recebeu	$T_{24}T_0$	Classificação de TNM de tumores malignos da próstata: Tumor palpável confinado à próstata mas que envolve os dois lobos
DP	Desvio Padrão		
DVH	Histograma de dose-volume	T2a	Classificação de TNM de tumores malignos da próstata: Tumor palpável confinado à próstata: O tumor envolve menos de metade de um lobo.
EAU	“European Association of Urology”		Classificação de TNM de tumores malignos da próstata: Tumor palpável confinado à próstata mas que envolve os dois lobos
EORTC	“European Organisation for Research and Treatment of Cancer”		
ESTRO	“European Society of Therapeutic Radiology and Oncology”	T2c	Classificação de TNM de tumores malignos da próstata: Tumor palpável confinado à próstata mas que envolve os dois lobos
Gleason score	Gradação histológica do adenocarcinoma da próstata		
GS	Somatório de Gleason	T3	Classificação de TNM de tumores malignos da próstata: Tumor estende-se para além da cápsula prostática
Gy	“Gray”		
H_0	Hipótese nula		
HORM	Braquiterapia associada Hormonoterapia	T_3T_0	Diferença do valor de IPSS ou QoL ao 3.º Mês relativamente ao momento inicial
I^{125}	Iodo ¹²⁵		
IIEF	“International Index of Erectile Function”	T_6T_0	Diferença do valor de IPSS ou QoL ao 6.º Mês relativamente ao momento inicial
iPSA	Antigénio Específico da Próstata inicial		
IPSS	“International Prostate Symptom Score”	TAC	Tomografia Computorizada
LH-RH	“Luteinizing hormone releasing hormone”	TG64	“American Association of Physicist in Medicine Task Group 64”
LUTS	“Lower Urinary Tract Symptoms”		
M	Meses	TNM	Sistema que descreve a extensão anatómica das doenças malignas (T – Extensão local do tumor primário; N – Extensão de metastização ganglionar; M – Ausência ou presença de metastização à distância)
Maior 50	Grupo de doentes com volume prostático superior a 50 ml		
Menor 50	Grupo de doentes com volume prostático inferior a 50 ml		
MONO	Braquiterapia em monoterapia	V100	Volume prostático que recebeu 100% da dose prescrita
NHORM	Braquiterapia não associada a hormonoterapia	V100 (Recto)	Volume de recto que recebeu 100% da dose de radiação prescrita
P	Valor de probabilidade	V100r	Volume de recto que recebeu 100% da dose de radiação prescrita
Pd^{103}	Paladio ¹⁰³		
PR	Prostatectomia radical		
PSA	Antigénio Específico da Próstata	V140	Volume prostático que recebeu 140 Gy
QoL	“Quality of Life”	V150	Volume prostático que recebeu 150% da dose prescrita
r	Coefficiente de correlação		
RE	Radioterapia Externa	V160	Volume prostático que recebeu 160 Gy
RTOG	“Radiation Therapy Oncology Group”	V240	Volume prostático que recebeu 240% da dose prescrita
RTU-P	Ressecção transuretral da próstata		
T1	Classificação de TNM de tumores malignos da próstata: Tumor	VARISSED	Software de planificação de braquiterapia prostática da marca Variant®

<i>Agradecimentos</i>	9
<i>Resumo</i>	11
<i>Introdução</i>	23
1 A braquiterapia prostática	25
Aspectos gerais	27
Aspectos técnicos, resultados e morbilidade na literatura médica	31
Qualidade técnica. A dosimetria do implante	35
A eficácia da braquiterapia em monoterapia, braquiterapia associada a hormonoterapia e braquiterapia associada a radioterapia externa	43
2 Hipóteses e definição de objectivos	53
3 Material e métodos	57
O procedimento de braquiterapia	63
Metodologia estatística	65
4 Resultados	69
Monoterapia versus braquiterapia associada a radioterapia externa	73
Próstatas volumosas versus próstatas não volumosas	89
Hormonoterapia versus sem hormonoterapia	101
IPSS baixo versus IPSS elevado	113
5 Discussão	123
6 Conclusões	163
Anexo I (IPSS)	173
Anexo II (BSFI)	177
<i>Bibliografia</i>	181
<i>Índice de Quadros e Tabelas</i>	187
<i>Índice de Figuras</i>	191

Ao Prof. Doutor A. Matos Ferreira, ilustre Professor Catedrático da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa que me motivou para a realização da investigação em braquiterapia e orientou a realização desta tese de doutoramento.

Toda a minha actividade urológica e académica foram realizadas sob a sua direcção e conselho. Tenho pelo Prof. Matos Ferreira uma grande amizade e profunda admiração.

À Prof^ª. Gilda Cunha, Professora Coordenadora da Área Científica de Matemática da Escola Superior de Tecnologia de Saúde de Lisboa realizou a análise estatística dos dados. Os seus conselhos técnicos e pessoais foram inestimáveis.

Ao Prof. Doutor Nuno Teixeira, Professor da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa: o seu estímulo e amizade foram reconfortantes para ultrapassar as eternas dúvidas na realização deste trabalho.

Ao Dr. Luís Abranches Monteiro, Urologista, o seu excelente humor e disponibilidade permanente foram muito mais importantes do que ele alguma vez imaginará.

Aos Drs. João Varregoso, Rosário Vicente e Justo Úgidos, colaboradores nos mais de 200 implantes de braquiterapia realizados.

A sua qualidade técnica e humana foram essenciais para uma correcta selecção e tratamento dos doentes referidos nesta tese.

À Enfermeira Isabel Fiúza, colaboradora na braquiterapia, tanto no bloco operatório como nas consultas, esteve sempre presente com o seu optimismo e disciplina.

A Fátima Mascarenhas e a Isabel Morais, secretárias, responsáveis pelo funcionamento administrativo da equipa de braquiterapia foram exemplares.

A todos a minha gratidão pela ajuda inestimável e desinteressada que me souberam e quiseram dar.

OBJECTIVOS

1. Avaliar a morbilidade urinária e sexual secundária à braquiterapia prostática com implante de I¹²⁵.
2. Avaliar a influência da hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante na morbilidade urinária e sexual secundária à braquiterapia(I¹²⁵).
3. Avaliar a influência da associação da radioterapia externa na morbilidade urinária e sexual secundária à braquiterapia(I¹²⁵).
4. Avaliar a morbilidade urinária dos doentes com contra-indicação relativa (próstatas volumosas, IPSS elevado).

MATERIAL E MÉTODOS

De Setembro de 2000 a Dezembro de 2004 foram recrutados 204 doentes com o diagnóstico de carcinoma da próstata localizado (T1 e T2) ou localmente avançado (T3) e expectativa de vida superior a 10 anos. Foram submetidos a braquiterapia, com implante transperineal de Iodo 125 (I¹²⁵) em monoterapia ou combinada com hormonoterapia e/ou radioterapia externa (tratamento trimodal).

Definiram-se diversos sub-grupos de pacientes, consoante algumas características habitualmente referidas como factores de risco para a morbilidade do tratamento de braquiterapia prostática, com o objectivo de analisar a sua influência sobre a morbilidade urinária e sexual:

Grupo 1: Braquiterapia em monoterapia (MONO) versus braquiterapia associada a radioterapia externa (BCOMB)

Grupo 2: Próstatas volumosas (>50ml) versus próstatas não volumosas (<50ml)

Grupo 3: Braquiterapia associada a hormonoterapia (HORM) versus braquiterapia sem hormonoterapia (NHORM)

Grupo 4: IPSS elevado versus IPSS baixo

Avaliou-se a evolução do IPSS, QoL, taxa de RTU-P e retenção urinária pós implante, e evolução do BSFI durante todo o período de seguimento.

RESULTADOS

Grupo 1: Para o grupo MONO o IPSS iniciou-se com 7.1, sofreu agravamento para 16.1 e 15.9 ao primeiro e terceiro meses. Aos 12 meses, o IPSS desceu para 10.1 enquanto que, aos 18 e 24 meses, o IPSS foi de 7.3 e 5.8.

O grupo BCOMB iniciou com IPSS de 9.4. Sofreu agravamento ligeiro e pouco acentuado até aos 6 meses (IPSS de 14). A evolução do IPSS foi, então, flutuante com IPSS de 5.9 aos 12 meses e 9.5 aos 18 meses. Aos 24 meses apresentava IPSS de 6.7. A taxa de retenção urinária (6.4% e 0%) e de RTU-P (2.0% e 0%) foram semelhantes nos grupos MONO e BCOMB, respectivamente ($p=0.375$ e $p=1$).

A evolução da qualidade das erecções foi semelhante nos dois grupos excepto aos 6 meses em que MONO apresentou o valor 6 e BCOMB 3.7 ($p=0.029$). A percentagem de doentes potentes foi significativamente inferior nos primeiros 6 meses após a braquiterapia para o grupo BCOMB relativamente ao grupo MONO: 36%-74%; 33%-73%; 33%-75%. Após os 6 meses os grupos foram homogéneos.

Grupo 2: O IPSS evoluiu nas próstatas <50ml e >50ml de 7-9 para 15-19 ao primeiro mês e 15-18 ao 3.º mês. Apenas ao primeiro mês é que as diferenças no IPSS foram significativas ($p=0.061$). Após o 3.º mês os dois grupos foram semelhantes: IPSS de 8 e 12 ao 12.º mês e 5.7 e 6 ao 24.º mês. As taxas de retenção urinária e de RTU-P foram semelhantes ($p=0.054$ e $p=0.286$)

Grupo 3: A evolução do IPSS, taxas de retenção urinária e de RTU-P foram sobreponíveis em ambos os grupos. A evolução da libido, erecções, percentagem de doentes potentes, ejaculação, incómodo e satisfação foi significativamente inferior no grupo HORM relativamente ao grupo N HORM apenas ao primeiro mês (valores de $p<0.0001$; <0.0001 ; <0.0001 ; 0.009 e 0.002 respectivamente)

Grupo 4: A evolução do IPSS nos doentes com IPSS elevado foi a seguinte: 22.17(0M); 19.5(1M); 20.5(3M); 15.3(6M); 15.7(12M); 11(18M); 8(24M)

A evolução do IPSS nos doentes com IPSS baixo foi a seguinte:

5.9(0M); 15.3(1M); 14.9(3M); 12.2(6M); 8.9(12M); 7.2(18M), 5.5(24M)

As taxas de RTU-P (2.8% e 0%) e retenção urinária (5.1% e 5.9%) foram semelhantes em ambos os grupos de doentes ($p=1$).

CONCLUSÕES

1. A radioterapia intersticial da próstata com implante transperineal e ecoguiado de Iodo 125 é frequentemente acompanhada de morbilidade urinária transitória e de intensidade moderada.

A Morbilidade consiste em sintomatologia do aparelho urinário baixo (“LUTS – lower urinary tract symptoms”) que, na maioria dos doentes, sofre

um agravamento máximo do primeiro ao 3.º mês. Segue-se uma melhoria ligeira até ao 6.º mês que é mais acentuada daí em diante. Por volta do 12.º e 18.º mês, a maior parte dos doentes apresenta sintomatologia urinária muito semelhante à que apresentava antes do tratamento. Após o 18.º mês, os doentes mantêm uma melhoria da sintomatologia urinária para além da que apresentavam previamente ao implante.

As taxas de retenção urinária e de ressecção transuretral prostática após o implante de braquiterapia são muito baixas, inferiores a 10%.

2. A associação da braquiterapia prostática com radioterapia externa adjuvante influencia a evolução da sintomatologia urinária: o aparecimento da sintomatologia urinária é mais lento, demorando 6 meses a atingir o seu valor máximo que, por sua vez, é de intensidade menos acentuada do que quando a braquiterapia é utilizada em monoterapia.

3. O volume prostático superior a 50 ml não influencia a morbilidade urinária.

4. A terapêutica hormonal, neoadjuvante e adjuvante, não influencia a sintomatologia urinária.

5. Os doentes com sintomatologia urinária prévia muito acentuada não sofrem agravamento da referida sintomatologia. Pelo contrário, apresentam uma melhoria de sintomas urinários desde o primeiro mês, e que se mantém ao longo dos 24 meses de seguimento, apresentando, no final deste período, sintomatologia urinária ligeira e muito inferior à que apresentavam antes do implante.

As taxas de retenção urinária e RTU-P após a braquiterapia são semelhantes às que ocorrem nos doentes assintomáticos previamente ao implante.

6. A vida sexual está preservada, em mais de 70% dos casos, ao fim dos 24 meses de seguimento.

No entanto, imediatamente após o primeiro mês de seguimento, ocorre uma diminuição ligeira da qualidade das erecções que se mantém, sem melhoria ou agravamento, durante todo o período de seguimento.

A hormonoterapia afecta todos os parâmetros da vida sexual, embora de forma apenas temporária. Após a suspensão da terapêutica hormonal este grupo de doentes recupera a actividade sexual e apresenta-se idêntico ao grupo de doentes que não foram sujeitos a essa terapêutica.

OBJECTIVES

1. To assess urinary and sexual morbidity after prostatic brachytherapy with the implant of I¹²⁵ seeds.
2. To assess the influence of neoadjuvant and adjuvant hormone therapy in urinary and sexual morbidity after prostatic brachytherapy with the implant of I¹²⁵ seeds.
3. To assess the effects, on urinary and sexual morbidity, of associating external radiotherapy after prostatic brachytherapy with the implant of I¹²⁵ seeds.
4. To assess the urinary morbidity in patients with relative contraindications (voluminous prostates, high IPSS).

MATERIAL AND METHODS

From September, 2000 to December, 2004 a total of 204 patients were recruited with a diagnosis of localized (T1 and T2) or locally advanced (T3) carcinoma of the prostate and a life expectancy in excess of 10 years. The patients underwent brachytherapy with transperineal seed implant of iodine (I¹²⁵) as a monotherapy or in combination with hormone therapy and/or external radiotherapy (trimodal treatment).

With the aim of evaluating the treatment's influence on urinary and sexual morbidity, a number of patient sub-groups were defined in accordance with certain characteristics normally mentioned as morbidity risk factors for prostatic brachytherapy treatment:

Group 1: Brachytherapy as monotherapy (MONO) versus brachytherapy in combination with external radiotherapy (BCOMB)

Group 2: Voluminous prostates (>50ml) versus non- voluminous prostates (<50ml)

Group 3: Brachytherapy in combination with hormone therapy (HORM) versus brachytherapy without hormone therapy (NHORM)

Group 4: High IPSS versus a low IPSS.

The evolution of the IPSS, QoL, TURP rate and post-implant urinary retention as well as the BSFI were assessed throughout the entire follow-up period.

RESULTS

Group 1: For the MONO group the IPSS began at 7.1, and then rose to 16.1 and 15.9 in the first and third months, respectively. At month 12, the IPSS had dropped to 10.1 and at month 18 and 24 the IPSS was registered at 7.3 and 5.8, respectively.

The BCOMB group started out with an IPSS of 9.4. It underwent a slight and little-significant rise until month 6 (IPSS at 14). The evolution of the IPSS then began to fluctuate from an IPSS of 5.9 at month 12 and 9.5 at month 18. At month 24 we registered an IPSS of 6.7. The urinary retention rate (6.4% and 0%) and TURP rate (2.0% e 0%) were similar to those of the MONO and BCOMB groups, respectively ($p=0.375$ and $p=1$).

The evolution regarding the quality of erections was similar for the two groups except at 6 months when the MONO group displayed a value of 6 and the BCOMB group 3.7 ($p=0.029$). The percentage of sexually potent patients was significantly lower in the first six months after brachytherapy for the BCOMB group when compared with the MONO group: 36%–74%; 33%–73%; 33%–75%. After six months, the results became more consistent.

Group 2: IPSS results evolved in <50ml and >50ml prostates from 7–9 to 15-19 in the first month and from 15-18 after the third month. It was only in the first month that the differences in the IPSS were significant ($p=0.061$). After the third month, the two groups displayed similar outcomes: IPSS 8 and 12 at month 12 and 5.7 and 6 at month 24. Urinary retention and TURP rates were similar ($p=0.054$ e $p=0.286$).

Group 3: IPSS evolution and rates of urinary retention and TURP were identical in both groups. Figures regarding libido, erections, percentage of sexually potent patients, ejaculation, discomfort and sexual satisfaction were always significantly lower for the HORM group, when compared to the NHORM group in the first month only (values of $p<0.0001$; <0.0001 ; <0.0001 ; 0.009 e 0.002, respectively).

Group 4: IPSS evolution in patients with a high IPSS was as follows:

22.17(0M); 19.5(1M); 20.5(3M); 15.3(6M); 15.7(12M); 11(18M); 8(24M)

IPSS evolution in patients with a low IPSS was as follows:

5.9(0M); 15.3(1M); 14.9(3M); 12.2(6M); 8.9(12M); 7.2(18M), 5.5(24M)

TURP rates (2.8% e 0%) and those for urinary retention (5.1% e 5.9%) were similar in both patient groups ($p=1$).

CONCLUSIONS

1. Interstitial radiotherapy of the prostate with transperineal, ultrasound-guided implant of Iodine-125 seeds is often followed by transitory urinary morbidity of moderate intensity.

The morbidity involves symptoms of the lower urinary tract which, in most cases are at their worst from the first to the third months. There is a slight improvement up to the sixth month, at which point improvement becomes more accentuated. Around months 12 or 18, most patients display urinary symptoms that are very similar to those noted before treatment. After month 18, patients' urinary symptoms continue to improve past the point they displayed prior to the implant.

Urinary retention rates and those for transurethral resection of the prostate are very low (below 10%), after brachytherapy seed implant.

2. The combination of prostatic brachytherapy and adjuvant external radiotherapy affects the evolution of urinary symptoms: the appearance of urinary symptoms is much slower, taking six months to peak, and is less intense than when brachytherapy is employed as the only means of treatment.

3. The fact that the prostate displays a volume greater than 50 ml does not influence urinary morbidity.

4. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy do not influence urinary symptomatology.

5. Patients with severe, preexisting symptoms of the urinary tract do not experience a worsening of those symptoms. On the contrary, they exhibit an improvement in urinary symptoms as of the first month. This improvement continues for the 24 months, after which patients display symptoms of the urinary tract that are slight and a noticeable improvement over the urinary complaints registered before the implant.

Urinary retention and TURP rates subsequent to brachytherapy are similar to those registered for asymptomatic patients.

6. The patient's sexual performance is maintained in more than 70% of the cases, as noted after 24 months of follow-up.

However, immediately after the first follow-up month there is a lessening in the quality of erections that continues, without improving or worsening, for the whole follow-up period.

Hormone therapy affects all the parameters of sexual performance, albeit temporarily. After suspending hormone therapy, this group recovered with regard to sexual performance, and showed itself to be identical to the group of patients that had not undergone hormone therapy.

OBJECTIVES

1. Évaluer la morbidité urinaire et sexuelle après la réalisation la curiethérapie de la prostate avec implant de I¹²⁵.
2. Évaluer l' influence de la thérapie hormonale néoadjuvante et adjuvante en ce qui concerne la morbidité urinaire et sexuelle après la réalisation de la curiethérapie (I¹²⁵).
3. Évaluer l'influence de l'association de la radiothérapie externe dans la morbidité urinaire et sexuelle après la réalisation de la curiethérapie (I¹²⁵).
4. Évaluer la morbidité urinaire des malades avec des contre indications relatives (prostates volumineuses, IPSS élevé).

MATÉRIEL ET MÉTHODOLOGIE

De Septembre 2000 à Décembre 2004, on a recruté 204 patients ayant pour diagnostique un carcinome de la prostate localisé (T1 et T2) ou localement avancé (T3) et dont l'expectative de vie était de plus de 10 ans. Ils ont été soumis au traitement de la curiethérapie avec l'implantation transpérinéale de l'iode 125 (I¹²⁵) en monothérapie ou en traitement combiné avec une thérapie hormonale et/ou radiothérapie externe (traitement trimodale).

Il y a eu plusieurs sous-catégories de patients, et cela dépend de quelques caractéristiques normalement considérées comme des facteurs à risque en ce qui concerne la morbidité du traitement de la curiethérapie de la prostate, et l'objective étant d'analyser son influence sur la morbidité urinaire et sexuelle.

Groupe 1: Curieithérapie en traitement unique (MONO) par rapport à la curieithérapie associée au traitement externe (BCOMB).

Groupe 2: Prostates volumineuses (>50ml) par rapport au prostates qui ne sont pas volumineuses (<50ml).

Groupe 3: Curiethérapie associée au traitement hormonale (HORM) par rapport à la curiethérapie sans traitement hormonale (NHORM).

Groupe 4: IPSS élevé par rapport au IPSS diminué.

Nous avons évalué l'évolution du IPSS, Qualité de vie, le taux de RTU-P et la rétention de l'urine après l'implant, BSFI pendant toute la période du traitement.

RÉSULTATS

Groupe 1: Pour le groupe MONO l'IPSS a commencé avec un taux de 7.1, et les patients ont souffert d'un empirement allant jusqu'à 16.1 et 15.9 pendant le premier et le troisième mois. 12 mois après l'IPSS diminua jusqu'à 10.1. À 18 mois le taux fût de 7.3 et à 24 mois il diminua encore jusqu'à atteindre 5.8.

Le groupe BCOMB commença avec un taux d'IPSS de 9.4. Ils souffrirent un empirement léger et peu accentué jusqu'aux 6 premiers mois (IPSS de 14). L'évolution de l'IPSS était fluctuante allant de 5.9 à 12 mois et 9.5 à 18 mois. À 24 mois, l'IPSS était de 6.7. Le taux de rétention de l'urine

(6.4% et 0%) et de la RTU-P (2.0% et 0%) étaient similaires dans les groupes MONO et BCOMB respectivement ($p=0.375$ et $p=1$).

L'évolution de la qualité des érections fût semblable dans les 2 groupes excepté le groupe MONO qui présenta une valeur de 6 à 6 mois et le groupe BCOMB qui présenta une valeur de 3.7 ($p=0.029$). Le pourcentage des malades sexuellement puissants a été significativement inférieur pendant les 6 premiers mois depuis la curiethérapie pour le groupe BCOMB si on le compare au groupe MONO: 36%-74%; 33%-73%; 33%-75%. Après cette période, les groupes eurent des résultats homogènes.

Groupe 2: L'IPSS a évolué dans les prostatites <50ml et >50ml de 7-9 jusqu'à 15-19 pendant le premier mois et jusqu'à 15-18 au 3ème mois. C'est seulement pendant le premier mois que les différences de l'IPSS ont été significatives ($p=0.061$). Après le 3ème mois les deux groupes ont eu des résultats semblables: IPSS 8 et 12 à 12^e mois et 5.7 et 6 à 24^e mois. Le taux de rétention de l'urine et de la RTU-P ont été similaires ($p=0.054$ et $p=0.286$).

Groupe 3: L'évolution de l'IPSS, les taux de rétention de l'urine et de la RTU-P pourraient se surposer pour les deux groupes. L'évolution de la libido, des érections, le pourcentage des malades sexuellement puissants, l'inconfort et la satisfaction ont été toujours significativement inférieures dans le groupe HORM par rapport au groupe NHORM dès le premier mois (valeurs de $p < 0.0001$; < 0.0001 ; < 0.0001 ; 0.009 et 0.002 respectivement)

Groupe 4: L'évolution de l'IPSS pour les malades ayant un IPSS élevé fût ainsi:

22.17(0M); 19.5(1M); 20.5(3M); 15.3(6M); 15.7(12M); 11(18M); 8(24M)

L'évolution de l'IPSS pour les malades ayant un IPSS diminué fût ainsi:

5.9(0M); 15.3(1M); 14.9(3M); 12.2(6M); 8.9(12M); 7.2(18M), 5.5(24M)

Le taux de RTU-P (2.8% e 0%) et de rétention de l'urine (5.1% et 5.9%) ont été semblables dans les 2 groupes de malades (p=1).

CONCLUSIONS

1. La radiothérapie interstitielle de la prostate avec implant transpérinéal de l'iode 125 est fréquemment accompagnée d'une morbidité urinaire transitoire et d'intensité modérée.

La morbidité consiste d'une symptomatologie de l'appareil urinaire inférieure qui, dans la plupart des malades, empire gravement du premier au troisième mois. La situation s'améliore légèrement jusqu'au 6ème mois, l'amélioration étant plus accentuée à partir de là. Autour du 12ème jusqu'au 18ème mois, la majorité des malades présente une symptomatologie urinaire qui se ressemble beaucoup à celle qu'ils avaient avant le traitement. Après le 18ème mois l'amélioration de la symptomatologie urinaire est constante par rapport à celle qu'ils présentaient avant l'implant.

Le taux de rétention de l'urine et de RTU-P après l'implant de la curiethérapie sont très basses, au dessus de 10%.

2. L'association de la curiethérapie de la prostate avec la radiothérapie externe adjuvante a une influence sur l'évolution de la symptomatologie urinaire: l'apparition des symptômes est plus lente, prenant jusqu'à 6 mois pour atteindre son niveau maximum, qui à son tour, a une intensité moins accentuée que lorsque la curiethérapie est utilisée en monothérapie.

3. Le volume de la prostate supérieure à 50 ml n'a pas d'influence sur la morbidité urinaire.

4. La thérapie hormonale, néoadjuvante et adjuvante, n'a pas d'influence sur la symptomatologie urinaire.

5. Les malades ayant une symptomatologie urinaire préalable et très accentuée ne souffrent pas d'empirement de leur situation. Au contraire, ils présentent une amélioration des symptômes urinaires à partir du premier mois et ceci se maintient tout au long des 24 mois que dure le traitement, ayant à la fin de cette période une symptomatologie urinaire légère et beaucoup plus basse que celle qu'ils présentaient avant l'implant.

Le taux de rétention de l'urine et de la RTU-P après la curiethérapie est similaire à celui que les malades qui n'ont pas de symptômes présentent avant l'implant.

6. La vie sexuelle est préservée dans plus du 70% des cas à la fin de la période de traitement (24 mois).

Entretemps, immédiatement après le premier mois d'étude, on note une légère diminution de la qualité des érections qui se maintient sans amélioration ou empirement tout au long du traitement.

Le traitement à base d'hormones affecte tous les paramètres de la vie sexuelle, mais de façon temporaire. Après la suspension de la thérapie hormonale ce groupe de malades récupère l'activité sexuelle et se présente de façon égale au groupe de malades qui n'ont pas été soumis à ce traitement.

O carcinoma da próstata é a segunda neoplasia mais frequente do homem (superior a 30% dos novos casos oncológicos) e a segunda causa de morte oncológica (superior a 11% da mortalidade por cancro). Cada um de seis homens sofrerá durante a sua vida de carcinoma da próstata [JEMAL ET AL. 2003].

O aparecimento do novo marcador, antigénio prostático específico (PSA), deu origem a que o diagnóstico do carcinoma da próstata se fizesse em estádios muito mais precoces e em homens muito mais novos. Estes factores ocasionaram profundas alterações na terapêutica da doença.

Actualmente, a doença está frequentemente localizada no momento do diagnóstico; todavia, há, seguramente, um elevado número de doentes em que o carcinoma é diagnosticado mas que nunca viria a desenvolver a doença, com significado clínico.

Deste grupo de pacientes, alguns ainda jovens, serão sujeitos a terapêuticas de que, provavelmente, não necessitariam (sobretreamento) e sofrerão da morbilidade dessas terapêuticas.

A incidência do carcinoma da próstata continua a elevar-se sendo os novos doentes frequentemente jovens [REITER E., DEKERNION JB, 2002].

O dilema nos doentes jovens é que se, por um lado, a expectativa de vida, mais lata, implica um risco maior de vir a sofrer do carcinoma da próstata e, por isso, a ser sujeito a terapêuticas agressivas, por outro lado, é este doente jovem quem sofre maior impacto na qualidade de vida, quando submetido a terapêutica, designadamente no que diz respeito à disfunção eréctil, factor da maior relevância em homens novos.

As terapêuticas curativas eficazes, aceites pela comunidade científica da actualidade, são a prostatectomia radical, a radioterapia externa e a radioterapia intersticial (braquiterapia). Perante uma eficácia aparentemente idêntica, é a maior ou menor morbilidade que ditarão a escolha da terapêutica a aplicar.

Os objectivos do nosso trabalho são:

1. Avaliar a morbilidade urinária e sexual secundária à braquiterapia prostática com implante de I¹²⁵.
2. Avaliar a influência da hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante na morbilidade urinária e sexual secundária à braquiterapia I¹²⁵.
3. Avaliar a influência da associação da radioterapia externa na morbilidade urinária e sexual secundária à braquiterapia I¹²⁵.
4. Avaliar a morbilidade urinária dos doentes com contra-indicação relativa (próstatas volumosas, IPSS elevado).

Procuraremos discernir se avanços na selecção de doentes associados a uma elevada qualidade do implante diminuem as complicações e permitem que a braquiterapia, isolada ou em conjunto com outras formas de terapêutica, possa ser aplicada numa forma generalizada a todos os doentes com carcinoma da próstata localizado e mesmo localmente avançado.

1

A Braquiterapia Prostática

Abraquiterapia prostática é uma forma de terapêutica, com intuítos curativos, do carcinoma da próstata. Tem como alternativas terapêuticas a prostatectomia radical e a radioterapia externa.

Não existe nenhum estudo randomizado, prospectivo, comparativo, entre a prostatectomia radical, a radioterapia externa e a braquiterapia.

O único estudo randomizado do tratamento do carcinoma da próstata localizado é o publicado no *New England Journal of Medicine* por Holmberg, em 2002 [HOLMBERG ET AL, 2002]:

629 doentes foram randomizados entre os submetidos a prostatectomia radical e vigilância. Aos 8 anos detectou-se uma pequena redução na sobrevivência livre de metástases no grupo dos doentes operados (13% vs 27%). Não se detectou nenhuma vantagem na sobrevivência global entre os dois grupos. Este estudo sugere que a vantagem dos tratamentos curativos é diminuta no curto e médio prazo e que, conseqüentemente, as diferenças entre os vários tratamentos entre si, virão a ter ainda menor impacte, mesmo no longo prazo.

Em Maio de 2005, Bill-Axelson (Bil-Axelson e tal, 2005) publicou uma actualização do estudo escandinavo randomizado entre prostatectomia radical e vigilância. Aos 10 anos, a prostatectomia radical reduziu a mortalidade específica, mortalidade global ($p=0.04$) e risco de metástases e progressão local ($p=0.001$) relativamente à vigilância. Embora a redução no risco de morte tenha sido ligeira, a redução no risco de metastização e progressão local foi substancial.

Mesmo tendo em conta as limitações deste estudo, sobretudo relativamente à selecção de doentes avaliados (T2 e PSA elevados) muito diferentes dos doentes da actualidade em que há uma migração acentuada de estágio (T1c), torna-se evidente que, pelo menos para doentes jovens com longa expectativa de vida, é sensato propor-se uma terapêutica curativa.

Kirby e Fitzpatrick, em editorial do *British Journal of Urology* (Kirby et Fitzpatrick, 2005), concluem que nos doentes de risco intermédio com longa expectativa de vida, a vigilância deve ser preterida perante a prostatectomia radical ou braquiterapia prostática. Dizem que a discussão pelo tratamento mais adequado se deve efectuar entre estas duas modalidades.

Kupelian num estudo recente comparativo, embora não randomizado, de 2991 pacientes (T1 e T2) submetidos a cirurgia, radioterapia e braquiterapia concluiu que a sobrevivência livre de falência bioquímica aos 5 anos era semelhante para as três técnicas, quando os pacientes eram estratificados por categorias de risco clínico. Apenas a radioterapia com dose inferior a 72 Gy apresentava resultados desanimadores [KUPELIAN ET AL, 2004].

Do mesmo modo, Vicini num estudo multi-institucional, não controlado, de 6877 doentes demonstrou haver resultados oncológicos semelhantes entre as três modalidades terapêuticas [VICINI ET AL, 2002].

Em termos de eficácia oncológica, os resultados são aparentemente similares para as três formas de terapêutica citadas.

Neste sentido, é na morbilidade e nos efeitos secundários ou no impacte sobre a qualidade de vida que as diferentes terapêuticas do carcinoma da próstata localizado se devem distinguir.

Neste contexto, e nos últimos 10 anos, tem-se assistido a uma evolução conceptual e efectiva do tratamento do carcinoma da próstata localizado, com o desenvolvimento de terapêuticas curativas cirúrgicas e não cirúrgicas. O conceito filosófico de base a este progresso é o da mini-invasibilidade com o objectivo de baixar a morbilidade terapêutica mantendo a qualidade de vida dos pacientes mas sem perder em eficácia oncológica. Acessoriamente, pretende-se diminuir o tempo de internamento hospitalar e o de inactividade profissional.

Dentro da área cirúrgica foi espectacular o desenvolvimento da prostatectomia radical laparoscópica e robótica, popularizadas por Guy Vallancien, Bertrand Guillonnet e Claude Abbou [GUILLONNET E VALLANCIEN, 2000, ABOU ET AL, 2000].

A braquiterapia prostática moderna com implante transperineal, ecoguiado, de Iodo¹²⁵ ou Paládio¹⁰³ tem sofrido avanços importantes no que diz respeito à selecção de pacientes, “software” de planificação e técnica que lhe confere eficácia oncológica, no longo prazo, comparável à cirurgia e radioterapia externa, com vantagem na morbilidade causada aos pacientes, sobretudo no que diz respeito à qualidade da vida sexual. Por outro lado, é uma técnica executada em ambulatório com tempos de inactividade quase nulos.

A braquiterapia prostática não é, porém, isenta de complicações. A eficácia oncológica apregoada e baixa morbilidade dependem da execução técnica apurada com a utilização de doses adequadas no órgão-alvo, preservando os órgãos vizinhos (dosimetria adequada). Sendo um procedimento

multidisciplinar, envolvendo um urologista, um radioterapeuta e um físico, cada um com tarefas específicas elaboradas, a qualidade técnica do grupo envolve uma aprendizagem cuidada.

A selecção de pacientes, sendo outro factor essencial para a eficácia oncológica com baixa morbilidade, tem limitado a prescrição da braquiterapia a alguns doentes.

A evidência científica actual não é esclarecedora sobre qual dos tratamentos clássicos do carcinoma da próstata é benéfico em termos de afectação da qualidade de vida [HENDERSON, 2004]. Não obstante os questionários de qualidade de vida, a percepção de impacte na qualidade de vida de cada um dos tratamentos, mantêm-se muito subjectivas.

Todas as técnicas curativas actuais (Prostatectomia Radical, Radioterapia externa e Braquiterapia) afectam claramente a qualidade de vida nos aspectos urinário, sexual e intestinal:

A incontinência urinária é o sintoma mais receado pelos pacientes ocorrendo numa taxa de cerca de 10%, em média, (5 a 30%) nos pacientes submetidos a prostatectomia radical sendo uma raridade nas outras duas técnicas [GOLUBOFF, 2002]. No entanto, a sintomatologia urinária com incómodo assinalável é comum na radioterapia externa e na braquiterapia.

Em contrapartida, as radiações ionizantes provocam sintomas de rectite, como diarreia e rectorragia: 9% nos primeiros 3 anos, na série de Nelson Stone [STONE E STOCK, 2002].

No entanto, é consensual que a braquiterapia apresenta as melhores taxas de preservação sexual de entre os tratamentos curativos para o carcinoma da próstata localizado: 50 a 85% [ATERBERY ET AL, 1997]

A potência sexual pós-prostatectomia radical com preservação bilateral dos feixes vasculo-nervosos, nas melhores séries e em indivíduos jovens (menos de 60 anos), apresenta valores espectaculares da ordem dos 60% [WALSH, 1982]. Outros centros, porém, apresentam valores muito inferiores (30%) nas mesmas situações [DOHLE ET AL, 2003]. Estes factos demonstram a dificuldade em reproduzir os excelentes resultados, na comunidade médica em geral.

Nos estudos publicados, define-se potência sexual simplesmente como a capacidade para obter rigidez peniana suficiente para conseguir a penetração. Actualmente, porém, aceita-se que se deve acrescentar a exigência de satisfação no acto sexual. Generalizou-se, pois, a definição proposta pelo *National Institutes of Health* em que potência é a capacidade persistente de obter e manter erecção peniana suficiente para permitir actividade sexual satisfatória [NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1993].

Deve-se manter um olhar muito crítico no impacte sobre a vida sexual dos pacientes submetidos a prostatectomia radical, sobretudo quando se pretende comparar a qualidade da vida sexual entre os diferentes tratamentos.

De sublinhar que a eficácia do tratamento oral da disfunção erétil secundária às terapêuticas curativas do carcinoma da próstata é muito favorável no caso da braquiterapia e radioterapia externa mas desanimadora no caso da prostatectomia radical (respectivamente, 90% versus 17%) [DOHLE ET AL. 2003].

Os doentes com o diagnóstico de carcinoma da próstata localizado, mas de risco elevado ou localmente avançado (definidos com doentes que apresentam PSA superior a 20 ng/ml ou estágio clínico superior a T2C ou Gleason 8 a 10) apresentam maus resultados quando tratados em monoterapia por cirurgia, radioterapia ou braquiterapia com taxas de falência bioquímica aos 5 anos e falência local superiores a 50% [MERRICK ET AL. 1999].

As abordagens modernas destes pacientes incluem o conceito de multimodalidade designadamente de braquiterapia (implante parcial de Iodo 125 na dose de 110 Gy) associado a radioterapia externa (45 Gy) e hormonoterapia (3 meses neo-adjuvante e 6 meses adjuvante).

Pretende-se com a associação da radioterapia externa obter uma subida da dose total de radiação e irradiar a cápsula prostática e as vesículas seminais. A hormonoterapia neo e adjuvante resulta na diminuição do volume da próstata e da doença, intra e extraprostática, e promove a apoptose.

Os resultados têm sido muito animadores, com taxas livres de falência bioquímica aos 5 anos superiores a 80%. Numa recente publicação Nelson Stone apresentou taxas de sobrevivência livres de falência bioquímica de 86%. Os doentes com soma de Gleason igual a 6, somatório de Gleason 7 e somatório de Gleason de 8 a 10 apresentaram taxas de 97%, 85% e 76% respectivamente. Mesmo os doentes com biópsias positivas a nível das vesículas seminais apresentaram sobrevivência livre de falência bioquímica aos 5 anos de 74%. [STOCK ET AL. 2004]

Este entusiasmo recente parece demonstrar que a braquiterapia é um tratamento curativo para alguns doentes com doença localmente avançada. De facto, a terapêutica em trimodalidade (braquiterapia associada a radioterapia externa e hormonoterapia neo e adjuvante) obtém excelente controlo bioquímico.

ASPECTOS TÉCNICOS, RESULTADOS E MORBILIDADE NA LITERATURA MÉDICA

Com a popularização do implante intersticial de radio-isótopos na próstata (Iodo 125 e Paládio 103) a expectativa é que, em 2006, metade dos doentes com carcinoma da próstata localizado, seja submetido a braquiterapia prostática.

A difusão da técnica de braquiterapia por inúmeros centros levou ao desenvolvimento de uma grande diversidade de técnicas mantendo-se aspectos nos quais a comunidade científica não tem conseguido consenso.

Numa tentativa de garantir a reprodução dos excelentes resultados dos centros pioneiros em braquiterapia prostática as diversas sociedades científicas produziram regras ou recomendações baseadas na literatura científica actualizada e na experiência de peritos.

São exemplo de entre outros:

“American brachytherapy society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer” publicado no *International Journal of Radiation Oncology* [NAG ET AL. 1999].

“ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer” publicado no *Radiotherapy & Oncology* [ASH ET AL. 2000].

“The American brachytherapy society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis” publicado no *International Journal of Radiation Oncology* [NAG ET AL. 2000]

Em síntese, as recomendações definem critérios de selecção de pacientes no sentido de obtenção da maior eficácia oncológica com o mínimo de efeitos secundários.

Há dois aspectos essenciais de selecção:

1. Identificação de doentes nos quais a braquiterapia seja susceptível de obter bons resultados oncológicos (sobrevivência livre de falência bioquímica aos 10 anos).

2. Identificação de doentes menos susceptíveis de sofrerem a morbilidade do tratamento.

No ponto de vista da eficácia oncológica, a vantagem teórica da braquiterapia sobre a radioterapia externa está no efeito de escalada de dose. De facto, dada a baixa energia das fontes radioactivas utilizadas (paládio 103 e iodo 125) é possível atingir doses muito elevadas na glândula prostática, sem lesar as estruturas vizinhas (próstata, bexiga e recto). A baixa energia leva a que o factor de atenuação do efeito da radiação pelos tecidos seja muito acentuado.

Isto significa que a doença extra-prostática é dificilmente controlada pelo implante de braquiterapia em monoterapia. Será necessário associar hormono-terapia neoadjuvante e adjuvante ou radioterapia adjuvante (45 Gy).

Seguindo os nomogramas de risco de doença extracapsular (tabelas de Partin) definiram-se três categorias de risco baseadas no PSA, estágio clínico e soma de Gleason:

Doentes de baixo risco: candidatos a braquiterapia em monoterapia:

PSA<10 ng/ml e estágio clínico (T1 a T2a) e soma de Gleason inferior ou igual a 6

Doentes de risco intermédio: estes pacientes devem ser avaliados individualmente segundo o número de biópsias positivas, localização tumoral ou presença de invasão perineural no sentido de se decidir associar hormono-terapia neo e adjuvante ou radioterapia externa:

PSA entre 10 a 20 ng/ml ou estágio clínico superior a T2a e inferior a T2c ou Gleason igual a 7.

Doentes de alto risco: candidatos a multimodalidade terapêutica (braquiterapia associada a radioterapia externa e a hormonoterapia neo e adjuvante) [STONE E STOCK. 1999]:

PSA>20 ng/ml e estágio clínico igual ou superior a T2c e soma de Gleason 8, 9 ou 10. Os pacientes com mais de um critério de doença de risco intermédio consideram-se de alto risco.

A selecção de pacientes baseia-se, tradicionalmente, no volume prostático, nos sintomas do aparelho urinário baixo e nos antecedentes cirúrgicos, prostáticos.

Volume Prostático

O volume prostático inferior ou igual a 35 ml é o ideal para braquiterapia uma vez que a incidência de morbilidade e de retenção urinária são menores [GELBLUM ET AL. 1999].

A retenção urinária pós-braquiterapia ocorre entre 1 a 10% dos casos sendo mais comum nos implantes efectuados em próstatas de maior volume [STONE E STOCK. 2002].

Mas é, sobretudo, a dificuldade técnica na realização da braquiterapia em próstatas volumosas que leva a que a maior parte dos técnicos considere

que próstatas de volume superior a 50 - 60 ml contra-indicam a realização da braquiterapia. Sugerem que o volume prostático seja reduzido com hormonoterapia neoadjuvante [ASH ET AL. 2000].

Nas próstatas volumosas, o arco púbico pode interferir com a colocação das agulhas na periferia da glândula prejudicando a qualidade do implante. Por outro lado, nas próstatas de grande volume, a visualização da sua porção anterior é mais difícil.

A actividade utilizada para irradiar maiores volumes pode implicar doses mais elevadas sobre a uretra, recto e bexiga havendo o risco de maior morbidade nestas situações [STONE E STOCK. 2000].

Sintomatologia do aparelho urinário baixo (LUTS)

A avaliação da sintomatologia do aparelho urinário baixo (LUTS) através do questionário de sintomas “International Prostate Symptom Score” (IPSS) é a melhor forma de prever a morbidade urinária pós-braquiterapia, designadamente de retenção urinária:

Os pacientes com um IPSS inferior a 10 apresentam um risco baixo (10%) de retenção urinária ou de agravamento da sintomatologia urinária [TERK ET AL. 1998]. Quando o IPSS é superior a 20 o risco de retenção urinária ou de sintomas graves pós-braquiterapia é da ordem dos 30-40%.

Antecedentes de prostatectomia ou de ressecção transuretral da próstata

Os doentes com história anterior de ressecção transuretral prostática devem ser avaliados cuidadosamente. Uma grande perda de tecido prostático pode implicar não haver tecido prostático para sustentação das sementes implicando perda de sementes comprometendo a eficácia terapêutica [NAG ET AL. 1999].

Pelo menos numa perspectiva teórica, estes pacientes estão sujeitos a uma maior morbidade, nomeadamente risco de necrose uretral, aperto da uretra e incontinência urinária [GRIMM ET AL. 1997].

Diversas séries demonstram que RTUP prévia ao implante se acompanha de um risco de desenvolver incontinência urinária que pode atingir os 85% [TALCOTT ET AL. 1999].

O mecanismo de incontinência está relacionado com a extensão da lesão uretral causada tanto pela radiação como pelo calor da ressecção, ambos provocando uma diminuição de fluxo sanguíneo com a consequente necrose superficial e fibrose uretral.

QUALIDADE TÉCNICA DO IMPLANTE NA BRAQUITERAPIA PROSTÁTICA. A DOSIMETRIA DO IMPLANTE

A dosimetria é actualmente considerada o instrumento ideal para avaliar a qualidade do implante na braquiterapia prostática. [STOCK E STONE. 2000; WALLNER ET AL, 1999]

Não obstante a dosimetria do implante ser efectuada tarde em relação à braquiterapia, não podendo já influir na técnica aplicada, a análise dos seus dados é importante para, eventualmente, vir a alterar estratégias futuras. Implantes de má qualidade são identificados podendo ser corrigidos com a aplicação dum segundo implante ou de radioterapia externa. [WILLINS E WALLNER, 1997]

Por outro lado, a informação dosimétrica é correlacionável com a eficácia oncológica do tratamento e permite, com bastante aproximação, prever os riscos de morbilidade urinária, rectal ou sexual.

Diversas investigações têm demonstrado haver relação entre as diversas variáveis da dosimetria e os resultados oncológicos determinados pela falência bioquímica ou biópsias positivas e mesmo com a morbilidade do tratamento. [STOCK ET AL, 1998; STOCK E STONE 2002; STOCK E STONE 2002]

A *Sociedade Americana de Braquiterapia*, a *Astro e Estro* aconselham a realização de dosimetria em todos os doentes tratados por braquiterapia prostática com implantes permanentes. [NAG ET AL. 2000; YU ET AL.1999; ASH ET AL. 2000].

A dosimetria do implante faz-se através de uma TAC pélvica realizada um mês após o implante, com janelas de tecidos moles e óssea e cortes de 3 em 3 mm.

Uma vez que o implante provoca edema e hemorragia prostáticas o volume da próstata está habitualmente aumentado em 20 a 50% após o tratamento [WATERMAN ET AL. 1998; MOERLAND ET AL. 1997; NARAYANA ET AL. 1997; PRESTIDGE ET AL. 1998; MERRICK ET AL. 1998]. A duração deste edema é de, aproximadamente, 10 dias [WATERMAN ET AL. 1998]. Por esta razão, presume-se que

o volume prostático ao fim de um mês é o real, permitindo um cálculo correcto da dose que a próstata efectivamente recebeu.

A TAC permite identificar a próstata e a localização das sementes radioactivas e calcular, através de *software* apropriado [VARISEED 6.7, 7.0, 7.1], a distribuição da dose de radiação em cada corte prostático. São feitos histogramas de dose-volume (DVH) nos quais se estabelece a percentagem de volume prostático que recebeu determinada dose de radiação:

Os termos D100, D90 e D80 representam a dose que 100, 90 e 80% do volume prostático recebeu.

As designações V100 ou V150 representam a percentagem de volume da próstata que recebeu a dose de radiação prescrita.

Actualmente utiliza-se, regularmente, o indicador D90:

É a melhor forma de avaliar a dose, efectivamente dada e, por outro lado, é o principal indicador de eficácia oncológica e de morbilidade do tratamento.

O D90 como indicador de eficácia oncológica

O conhecimento que actualmente existe de efeito letal das radiações ionizantes deriva da experiência, já longa, da utilização da radioterapia externa no tratamento do carcinoma da próstata. A extrapolação dessa experiência para a braquiterapia com implante permanente de sementes radioactivas designadamente I^{125} ou Pd^{103} é extremamente delicada, em virtude das diferenças substanciais em taxa e duração de dose e das modalidades de exposição à radiação.

A dose actualmente utilizada no implante permanente de I^{125} deriva do trabalho de Hilaris no Memorial Sloan Kettering Cancer Center em 1974 [HILARIS ET AL. 1974]. Baseado em cálculos do factor tempo-dose acreditou-se que a dose de 160 Gy de I^{125} seria equivalente a 70 Gy de radioterapia externa durante 7 semanas.

A experiência clínica altamente favorável à eficácia oncológica da radioterapia intersticial, quando comparada com os resultados desanimadores da radioterapia externa, no longo prazo, das doses inferiores a 72 Gy [KUPELIAN ET AL. 2004], questiona seriamente que a dose biologicamente equivalente dos 160 Gy em radioterapia intersticial com I^{125} seja a dose de 70 Gy em radioterapia externa.

Recentemente, Li XA propôs, baseado em cálculos dosimétricos e considerações biológicas que a dose de 139 Gy e 161 Gy obtidas com o implante de I^{125} fosse equivalente a 70.2 ou 81 Gy respectivamente. [LIXA ET AL, 2003]

Correlação clínica: PSA e resultados de Biópsia com o D90

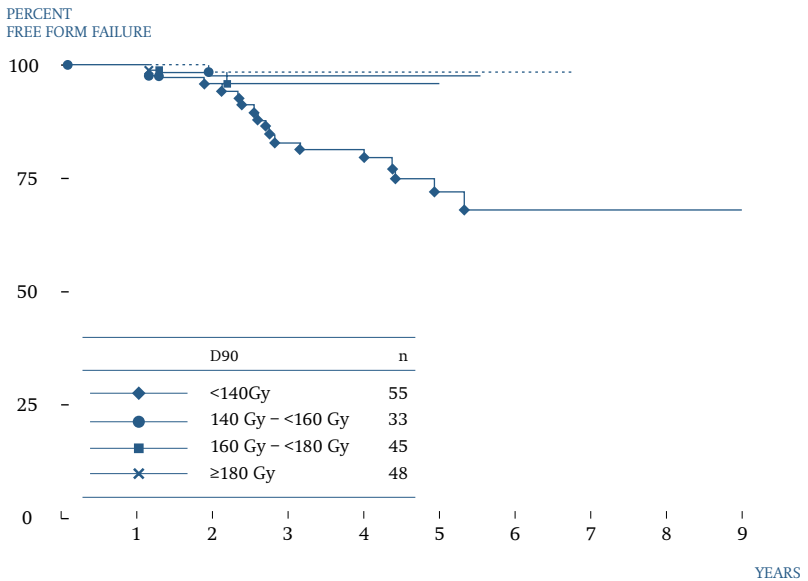
Stock demonstrou haver correlação entre a dose libertada sobre a próstata, definida pelo D90 (dose que 90% da próstata recebeu avaliada pela TAC efectuada um mês após o implante) e os resultados oncológicos definidos

pela taxa de falência bioquímica ou percentagem de biópsias positivas. [STOCK ET AL, 1998; STOCK ET AL, 2002].

Stock efectuou um estudo de dose-resposta em que 134 doentes com o diagnóstico de carcinoma da próstata T1 ou T2, foram submetidos a implante permanente de I^{125} . Concluiu que os doentes que receberam um D90 superior a 140 Gy apresentaram uma taxa livre de falência bioquímica de 92% comparada com 68% com os pacientes em que D90 era inferior a 140 Gy ($p=0.02$)

Em 2002, Stock actualizou os seus resultados, confirmando haver uma relação clara entre o D90, designadamente quando esse valor é superior a 140 Gy, e a eficácia oncológica: aos 6 anos a taxa livre de falência bioquímica para os doentes com D90 inferior a 140 Gy era de 60% comparada com 96% dos doentes com D90 superior a 140 Gy ($p=0.0002$).

FIGURA 1.1_ Efeito da dose na falência bioquímica



[STOCK ET AL, 2002]

Relativamente à taxa de biópsias positivas, efectuadas 2 anos após o tratamento, em 113 doentes, houve uma correlação significativa entre a taxa de biópsias negativas e o D90 de 160 Gy: 91% (50 de 55 doentes) com D90 superior a 160 Gy comparado com 78% (45 de 58 doentes) com D90 inferior a 160 Gy ($p=0.05$) [STOCK, ET AL, 2002]

O quadro seguinte mostra os resultados por dose:

QUADRO 1.1 Efeito da dose nos resultados de biópsia 2 anos após braquiterapia

Dose (Gy)	% biópsias positivas	% biópsias negativas
<140	23	77
140 a <160	21	79
160 a <180	10	90
>180	8	92

Estes resultados mostram um aumento progressivo do controlo oncológico do carcinoma da próstata com o aumento de dose. Relativamente aos critérios bioquímicos o D90 de 140 apresenta-se como o valor a partir do qual não há ganhos de eficácia. Relativamente à biópsia prostática esse valor é de 160 Gy.

Correlação entre D90 e outras variáveis de dosimetria pós-implante

O D90 (dose que irradiou 90% do volume prostático determinado por TAC ao fim de um mês após o implante) é o único parâmetro de dosimetria que se correlaciona com os resultados clínicos de eficácia oncológica [STOCK ET AL, 2002; POTTERS ET AL, 2001].

Stock [STOCK ET AL, 2000] demonstrou haver correlação positiva quase perfeita entre o D90 e D95 ou D80 com valores de coeficientes de correlação (r) aproximando-se de 1.

A correlação D90 e D100 não foi significativa com valores de r e p de 0.099 e 0.089 respectivamente. Merrick [MERRICK ET AL, 1999] concluiu haver na sua série má correlação D90 – D100. O D100 é extremamente sensível às variações de volume e a pequenas áreas de subdosagem (áreas frias). Também as recomendações de TG 64 são no sentido de se usar o D90 em substituição de D100 para avaliação da qualidade dos implantes de braquiterapia.

Em relação às percentagens de volume prostático que recebeu determinada dose (V240, V160, V140), todas mostraram boa correlação com o D90. A correlação mais forte foi com o V240. O V240 identifica regiões intra-prostáticas de dose muito elevada. Por vezes é aconselhada a obtenção de V240 inferior a 25% do volume prostático o que pode determinar implantes inadequados por implicar D90 muito baixos. Uma vez que existe correlação entre o V240 e o D90 pode-se secundarizar a importância do parâmetro V240 evitando o risco de obtenção de D90 insuficientes.

A dose de 140 Gy é considerada, actualmente, como a indicada para braquiterapia em monoterapia, demonstrada que está a eficácia oncológica com esse valor nos estudos de dose-resposta. Seria pois de esperar que o

parâmetro V100 (volume prostático que recebeu 140 Gy) ou V90 (no caso da dose de prescrição ser 160 Gy) fosse o mais adequado para o estudo da qualidade do implante.

No entanto, Stock mostrou que, na sua série, o V90 (volume prostático que foi irradiado com 140 Gy) apresentava grande consistência nos diversos doentes tendo a grande maioria dos implantes, valores de 95% a 100%. No entanto, a distribuição do D90 apresentava uma maior variação da distribuição pelos diversos doentes. Concluiu, pois, que, embora a grande maioria dos doentes apresentassem V90 entre 95 a 100%, isto é, os seus volumes prostáticos estavam cobertos pela dose de 140 Gy em 95 a 100% sugerindo por este parâmetro implantes adequados, as variações de doses intraprostáticas nalguns doentes com implantes insuficientes seriam melhor identificadas pelo D90.

Relativamente aos outros parâmetros que definem a dose de radiação dos órgãos vizinhos da próstata (recto e uretra) também o D90 prostático mostrou ter uma boa correlação. Em virtude da proximidade destas estruturas com a próstata é inevitável que a dose prostática as influencie.

Stock mostrou que as doses uretrais (D30 uretra – dose que irradiou 30% da uretra) são consistentemente 1.2 vezes o D90. Esta dose é muito inferior aos 400 Gy descritos por Wallner como limite.

As doses libertadas sobre a parede rectal anterior (aproximadamente D30 – dose que irradiou 30% do recto) é habitualmente 26% do D90 enquanto que o D5, pontos quentes no recto, são muito próximos do D90.

Morbilidade urinária aguda

A morbilidade urinária representada pelos sintomas de polaquiúria, ardor miccional, imperiosidade ou jacto fraco são muito frequentes nos primeiros 6 meses após braquiterapia. Caracteristicamente, estes sintomas ocorrem após as primeiras 2 semanas após o tratamento, sofrem o seu impacto máximo no 1.º e 2.º meses, com melhoria ligeira ao fim de 6 meses [MERRICK, 2000; CAMPOS PINHEIRO, 2003]. Revelam, então, melhoria acentuada até ao final do ano após o tratamento.

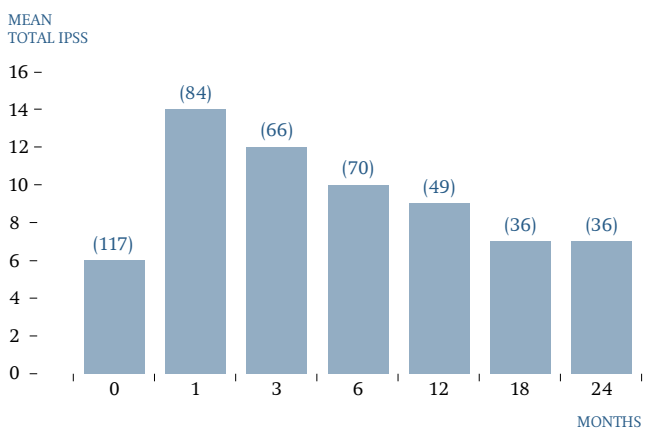
Desay [DESAY ET AL, 1998] demonstrou que doses elevadas (D90) se reflectiam em sintomas urinários mais acentuados. O D90 correlaciona-se muito bem com o IPSS ($p < 0.04$)

Morbilidade urinária crónica

A sintomatologia urinária secundária ao implante de braquiterapia prostática com Iodo 125 (I^{125}) pode manifestar-se mais tardiamente, após 18 meses ou mesmo mais tarde [GUT MAN ET AL, 2002]. São sintomas que se devem à fibrose e necrose prostática e uretral [STOCK E STONE, 2002].

Wallner [WALLNER ET AL, 1995] relacionou o dado dosimétrico pós-implante do comprimento da uretra que recebeu 400 Gy superior a 2 cm ou inferior a 1 cm

FIGURA 1.2_Média do IPSS após braquiterapia



[DESAY ET AL 1998]

como o factor mais relevante para prever a sintomatologia urinária no longo prazo.

Recentemente Stock [STOCK ET AL, 2002] analisou a relação entre o D90 (dose que 90% da próstata recebeu na avaliação de dosimetria por TAC após um mês) e as queixas urinárias manifestadas pelo somatório do IPSS na última consulta de seguimento.

Stock identificou diferenças mínimas entre os pacientes sempre que o D90 era inferior a 180 Gy. Nos doentes em que o D90 era superior a 180 Gy tanto o IPSS como os sintomas, individualmente, para esvaziamento, jacto fraco, esforço abdominal, e noctúria sofriam agravamento significativo ($p=0.0009$).

Concluiu que a dose superior a 180 Gy pode induzir sintomatologia urinária tardia.

Potência Sexual

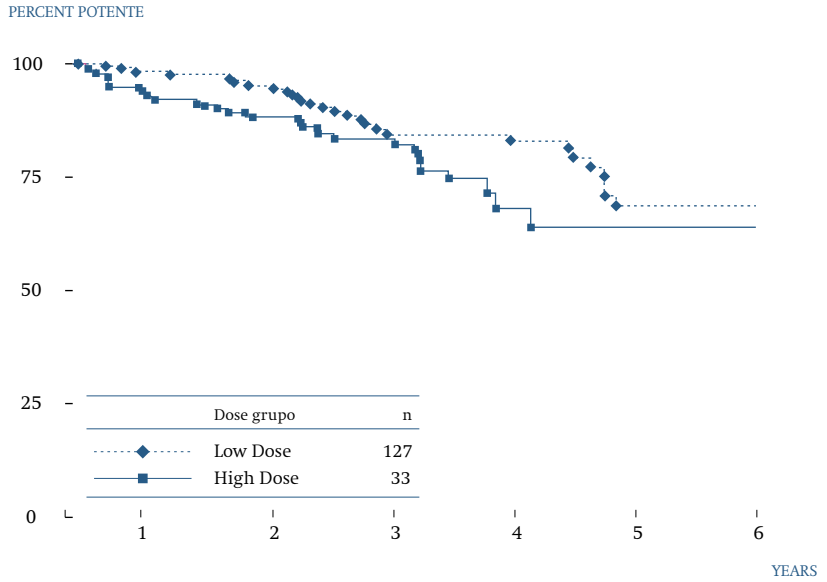
A dose da braquiterapia prostática tem, provavelmente, influência sobre a preservação da função sexual, designadamente na qualidade da rigidez, uma vez que os feixes neurovasculares estão na vizinhança da face posterolateral da próstata [MERRICK ET AL, 2005].

Stock [STOCK, KAO, STONE, 2001] analisou os efeitos do D90 na potência sexual de 416 doentes tratados por braquiterapia prostática com I^{125} ou Pd^{103} . O D90 manifestou ter um impacte significativo na potência sexual, ao fim de 6 anos.

De facto, os doentes que receberam doses elevadas (D90 superior a 160 Gy nos implantes de Iodo 125 e D90 superior a 100 Gy nos implantes de Paládio 103), apresentaram taxas de preservação de potência sexual inferiores: 58% contra 64% aos seis anos ($p=0,02$).

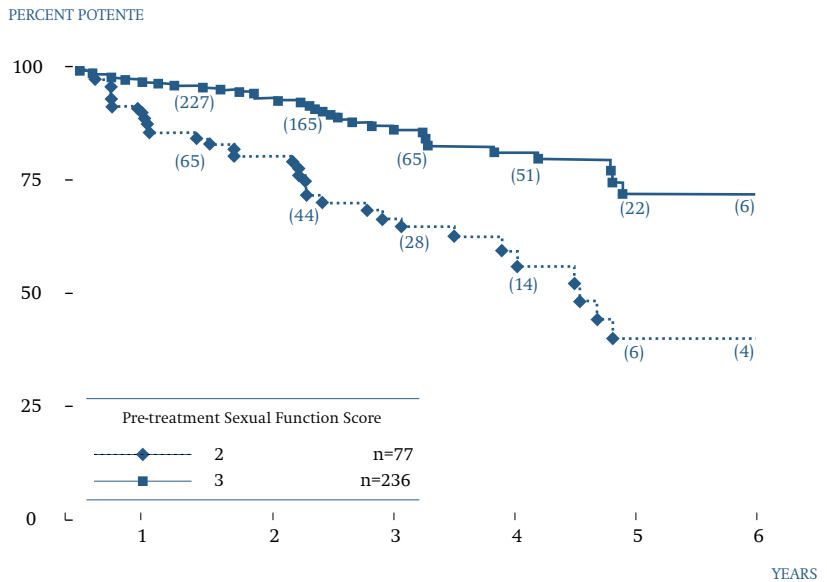
A análise multivariada identificou apenas o D90 e a função sexual prévia ao implante como factores com impacte significativo sobre a preservação da potência sexual nos doentes submetidos a braquiterapia prostática.

FIGURA 1.3_ Efeito da dose na potência sexual



[STOCK, KAO, STONE, 2001]

FIGURA 1.4_ Efeito da função eréctil anterior a braquiterapia na potência sexual



[STOCK, KAO, STONE, 2001]

Morbilidade Rectal

Em virtude da proximidade entre a próstata e a parede rectal existe o risco de surgirem lesões rádicas no recto, secundárias à braquiterapia prostática.

Wallner [WALLNER, ROY, HARRISON. 1995] publicou o primeiro estudo de dosimetria do implante da braquiterapia, em 45 doentes submetidos a implante permanente de I¹²⁵. Houve relação entre a morbilidade rectal e a dose por área/superfície:

Os doentes com complicações rectais RTOG de grau 1 e 2 (Escala de morbilidade rectal da Radiotherapy Oncology Group), apresentaram 17 mm² de superfície rectal irradiada com 100 Gy comparados com os doentes sem complicações que apresentavam apenas 11 mm² de superfície rectal irradiada por 100 Gy.

Merrick [MERRICK ET AL, 1999] analisou 45 doentes tratados com I¹²⁵ ou Pd¹⁰³ com ou sem radioterapia externa. Concluiu que o comprimento da parede rectal anterior, que recebia 100 a 120% da dose prescrita, deveria ser inferior a 10 e 5 mm, respectivamente, de forma a limitar a possibilidade de rectite a 9%.

Actualmente utilizam-se os estudos de histogramas de dose-volume para definir parâmetros de dosimetria em que se relaciona a dose irradiada com o volume do órgão-alvo em detrimento à superfície. Snyder efectuou um estudo de histograma, de dose-volume em 212 doentes implantados exclusivamente com I¹²⁵ seguidos durante 12 a 61 meses, com um seguimento médio de 28 meses:

A dose de 160 Gy (dose de prescrição) que irradiava menos que 1.3 cm³ da parede rectal resultou em 5% de rectite durante 5 anos enquanto que essa percentagem subia para 18% quando os volumes eram superiores a 1.3 cm³ (p=0.001).

À medida que a dose rectal aumentava o mesmo acontecia com a taxa de rectite:

QUADRO 1.2_% Rectite consoante o V100 recto

Rectite (%)	Volume de recto que recebeu 160 Gy (V100)
0	<0.8 cc
7	0.8 a 1.3 cc
8	1.3 a 1.8 cc
24	1.8 a 2.3 cc
25.5	>2.3 cc

A EFICÁCIA DA BRAQUITERAPIA EM MONOTERAPIA, BRAQUITERAPIA ASSOCIADA A HORMONOTERAPIA E BRAQUITERAPIA ASSOCIADA A RADIOTERAPIA EXTERNA

A braquiterapia com implante transperineal ecoguiado de iodo 125, em monoterapia, na dose de prescrição de 140 – 160 Gy é, dentro das diversas modalidades de radioterapia intersticial, a mais consensual.

Tem como indicação principal os casos de carcinoma da próstata localizado de baixo risco sendo uma alternativa válida à prostatectomia radical ou à radioterapia externa.

Consideram-se doentes de baixo risco aqueles que apresentam um PSA igual ou inferior a 10 ng/ml, um estágio clínico, avaliado por toque rectal, igual ou inferior a T2a e uma soma de Gleason igual ou inferior a 6.

QUADRO 1.3_Critérios para definição de baixo risco

Doentes de baixo risco	
PSA	≤10 ng/ml
Estádio Clínico	≤T2a
Gleason	≤6 (3 + 3)

[STONE E STOCK, 1999]

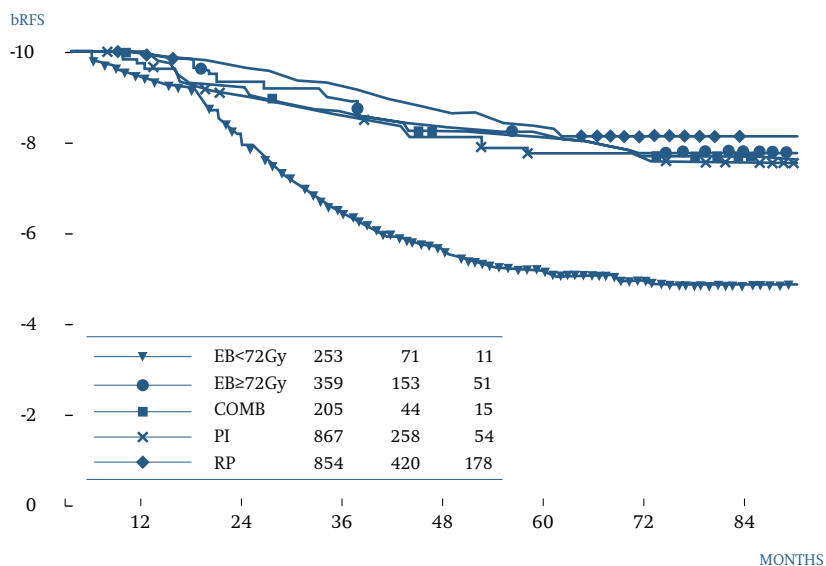
Neste grupo de doentes, em que o risco de doença extra-prostática é muito baixo, a eficácia das três alternativas terapêuticas referidas é elevada e idêntica.

De facto, a prostatectomia radical tem limitações no tratamento eficaz da doença extraprostática já que as margens oncológicas da peça operatória são mínimas. O mesmo se passa com a braquiterapia, em que a baixa energia das fontes utilizadas leva a que a radiação seja limitada fora da próstata. O tratamento da doença extraprostática é insuficiente quando se utiliza a braquiterapia em monoterapia.

Kupelian [KUPELIAN ET AL, 2004] analisou 2991 doentes consecutivos tratados na Cleveland Clinic Foundation e Memorial Sloan Kettering (Mercy Medical Center). Foram submetidos a prostatectomia radical (35%), Radioterapia externa na dose <72 Gy (16%), radioterapia externa na dose >72 Gy (10%), Braquiterapia (32%) e Braquiterapia combinada com radioterapia externa (7%). As taxas de sobrevivência livre de falência bioquímica aos 7 anos foram de 76%, 48%, 81%, 75% e 77% respectivamente.

Concluiu que, excepto para a radioterapia externa de baixa dose, todas as diversas modalidades terapêuticas tinham eficácia semelhantes.

FIGURA 1.5_ % livre falência bioquímica consoante a modalidade terapêutica



[KUPELIAN ET AL. 2004]

As séries de doentes tratados com radioterapia intersticial entretanto publicadas têm tempos de seguimento consideráveis:

Os resultados oncológicos da braquiterapia, em monoterapia, em doentes de baixo risco, revelam taxas de sobrevivência, livre de falência bioquímica, que variam de 76% a 93%, aos 6 a 13 anos. [STONE E STOCKE, 2003]

QUADRO 1.4. % livre de falência bioquímica em doentes de baixo risco

Taxa de controle bioquímico em doentes de baixo risco

Estudo	N.º	Isótopo	bfs	Anos
Dattoli	74	Pd ¹⁰³	93%	6
Stone	171	I ¹²⁵	93%	8
Blasko	230	Pd ¹⁰³	83.5%	9
Grimm	97	I ¹²⁵	87%	10
Ragde	441	I ¹²⁵	76%	13

[STONE E STOCK, 2003]

Tratando-se de uma técnica não cirúrgica e com uma taxa de inactividade quase nula, a braquiterapia prostática apresenta-se como vantajosa relativamente à prostatectomia radical ou radioterapia externa. [PINHEIRO ET AL, 2003]

A baixa morbidade da braquiterapia em monoterapia é habitualmente apresentada como mais uma vantagem relativamente às outras técnicas curativas.

Discute-se, no entanto, quais as verdadeiras taxas de morbidade da braquiterapia realizada, na comunidade em geral, que estão muito dependentes da selecção de doentes e da qualidade técnica do implante. [MERRICK ET AL, 2004]

A morbidade da braquiterapia prostática pode afectar o aparelho urinário, sexual ou o recto.

Eficácia da terapêutica hormonal neoadjuvante e adjuvante

A associação de energias ionizantes (radioterapia externa e braquiterapia) com a hormonoterapia tem sido utilizada nas situações de maior agressividade oncológica com o objectivo de aumentar a eficácia terapêutica.

A hormonoterapia, bloqueio antiandrogénico total temporário, obtido pela associação de análogos LH-RH e antiandrogénios, tem vindo a mostrar-se útil, como terapêutica neoadjuvante e adjuvante, na radioterapia externa [BOLLA ET AL, 1997; PILEPILEH ET AL, 1997] e na braquiterapia [D'AMICO ET AL, 1998; STONE E STOCK, 1999].

A EORTC [BOLLA ET AL, 1997] demonstrou que a hormonoterapia prolongada, durante 3 anos, em associação com radioterapia externa (70 Gy), em doentes com carcinoma da próstata de alto grau ou doença localmente avançada, melhorou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de doença. A sobrevivência global aos 5 anos foi, respectivamente, de 78% e 62% nos doentes submetidos a hormonoterapia ou não (p=0.001).

A duração correcta da hormonoterapia (terapêutica hormonal curta, 6 a 9 meses versus prolongada, 3 anos) não está estabelecida.

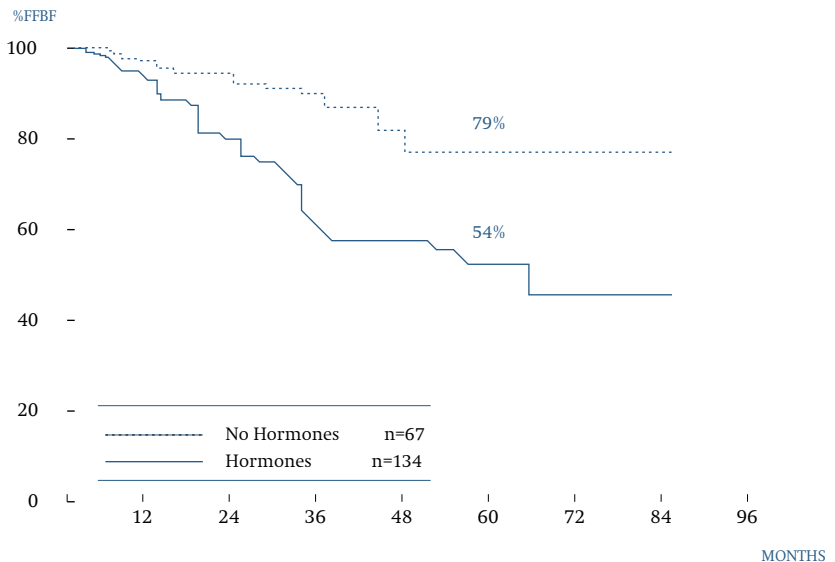
No protocolo RTOG 92-02 foram seleccionados doentes com carcinoma da próstata T2c-T4. Foram submetidos a radioterapia externa (70 Gy) e 4 meses de hormonoterapia (2 meses neoadjuvante e 2 meses adjuvante). Foram então randomizados entre vigilância e 24 meses adicionais de hormonoterapia. Os resultados preliminares (4.8 anos) favorecem o braço de terapêutica prolongada.

Lee [LEE ET AL, 2002] advoga que, num contexto de braquiterapia com doses mais elevadas e bem distribuídas, a duração prolongada de hormonoterapia tenha pouco impacte nos resultados oncológicos, defendendo esquemas mais curtos, menos lesivos da vida sexual dos doentes.

Lee analisou um grupo de 201 doentes com risco considerado intermédio (PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7 ou estágio T2c-T3) ou risco elevado (2 ou mais características de risco intermédio ou PSA superior a 20 ng/ml, Gleason 8-10, Estádio clínico T2c-T3, com seguimento médio de 42 meses.

A hormonoterapia melhorou substancialmente a sobrevivência livre de falência bioquímica aos 5 anos, de 54% para 79%, quando se associou a hormonoterapia neo e adjuvante. A hormonoterapia foi o melhor factor de prognóstico em análise univariada e multivariada ($p < 0.0001$).

FIGURA 1.6_ % livre falência bioquímica consoante terapêutica hormonal



[LEE ET AL, 2002]

É controversa a importância da associação de hormonoterapia na escalada de dose, tanto da radioterapia externa como da braquiterapia.

Zelevsky [ZELEFSKY ET AL, 1999] sugeriu que a hormonoterapia é de pouco valor quando as doses de radiação são muito elevadas em qualquer dos tratamentos.

Lee [LEE ET AL, 2002] demonstrou que a hormonoterapia não era um factor de prognóstico significativo nas situações de implantes de alta dose. Do mesmo modo, a qualidade do implante não era factor de prognóstico significativo nos doentes a que se associara hormonoterapia. No entanto, a hormonoterapia era um factor importante nos doentes que receberam um implante de má qualidade (baixa dose):

De facto, nesta circunstância, a associação com hormonoterapia resultou em taxas de sobrevivência livre de falência bioquímica aos 5 anos de 79% versus 38% nos casos de monoterapia sem terapêutica hormonal.

Já os estudos de RTOG e EROTC haviam demonstrado que os efeitos benéficos da hormonoterapia se faziam sentir sobretudo nos doentes com doença localmente avançada que receberam doses inferiores a 70 Gy hoje consideradas demasiado baixas. [POLLACK E ZAGARS, 1997; HANKS ET AL, 1997]

A eficácia da terapêutica trimodal (braquiterapia associada a radioterapia externa e a hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante)

O tratamento do carcinoma da próstata de alto risco mantém-se controverso. As diversas modalidades terapêuticas quando usadas em monoterapia apresentam desanimadoras taxas de falência aos 5 anos, de 0 a 50% [SHIPLEY ET AL, 1999; KUPELIAN ET AL, 2002], com falência local na maioria dos casos. [HANKS ET AL, 1996].

Os doentes são considerados de alto risco se possuírem um dos seguintes factores de prognóstico:

1. Soma de Gleason de 8 a 10
2. PSA inicial superior a 20 ng/ml
3. Estádio Clínico T2c a T3

São também considerados de alto risco os doentes que apresentem duas ou mais características seguintes:

1. Soma de Gleason 7
2. PSA inicial entre 10 a 20 ng/ml
3. Estádio clínico T2b

Os factores de prognóstico enunciados estão relacionados com doença extracapsular, invasão das vesículas seminais e margens cirúrgicas positivas [PARTIN ET AL, 1997].

Associam-se também com o risco de falência bioquímica [GROSSFELD ET AL, 2003].

A falência bioquímica pode ocorrer porque a doença era sistêmica (micrometástases) no momento da terapêutica ou porque a terapêutica local (prostatectomia radical ou radioterapia externa) é incapaz de controlar a doença localmente:

De facto, a cirurgia apresenta a limitação de não conseguir margens cirúrgicas adequadas para a remoção de tecido neoplásico extracapsular ou nas vesículas seminais, podendo deixar células tumorais no leito cirúrgico. A cirurgia em monoterapia, nas situações de carcinoma da próstata de alto risco, pode pois ser considerada insuficiente e inadequada do ponto de vista de terapêutica local. [KUPELIAN ET AL, 2002; D'AMICO ET AL, 1998]

A radioterapia externa permite uma melhor cobertura da doença extracapsular. No entanto, diversas séries publicadas têm demonstrado taxas de sobrevivência livre de falência bioquímica desanimadoras (0 a 47%) sugerindo que a radioterapia externa tradicional utiliza doses inadequadas no controle local do carcinoma da próstata [D'AMICO ET AL, 1998; SHIPLEY ET AL, 1999]

Actualmente, tem-se desenvolvido o conceito de multi-modalidade terapêutica, incluindo cirurgia, radioterapia externa, braquiterapia e hormonoterapia, no sentido de aumentar a eficácia oncológica nos casos de carcinoma da próstata de alto risco [GLEAVE ET AL, 2001; PETROVICH ET AL, 2002].

A associação de hormonoterapia e radioterapia externa e o conceito de escalada da dose apresentam assinalável melhoria na eficácia oncológica com taxas de 50 a 80% de doentes livres de falência bioquímica aos 5 anos [POLLACK ET AL, 2002; LEDERMAN ET AL, 2001; ZELEFSKY ET AL, 2001].

A taxa de falência local mantém-se elevada (36%) [ZELEFSKY ET AL, 2001] sugerindo que uma melhoria no controle local se possa repercutir ainda mais na sobrevivência global.

A modalidade terapêutica que seguimos foi desenvolvida por Nelson Stone e Richard Stock no Hospital de Mount Sinai em Nova York. Envolve a associação de braquiterapia, radioterapia externa e hormonoterapia durante 9 meses [STOCK ET AL, 2004].

A base teórica desta modalidade terapêutica é de que a hormonoterapia neoadjuvante reduz o volume tumoral intra e extra-prostático enquanto a radioterapia associada a hormonoterapia aumentará a morte celular (sinergia na apoptose). A escalada de dose melhorará o controle local.

A associação de braquiterapia e radioterapia externa é uma ótima forma de aumentar a intensidade de dose intraprostática e irradiar o tecido extra-prostático minimizando os efeitos secundários. De notar que ambas as modalidades se utilizam para este fim com doses menores que as habituais:

Associa-se à braquiterapia na dose de prescrição de 107 Gy (67% da dose habitual) a radioterapia externa com a dose de 45 Gy (62% da dose hoje considerada adequada – 72 Gy).

A eficácia da escalada de dose tem sido demonstrada tanto nas novas modalidades de radioterapia externa [HANKS ET AL, 1996; POLLACK ET AL, 2002; LEDERMAN ET AL, 2001; ZELEFSKY ET AL, 2001] como na combinação de braquiterapia com radioterapia externa [POTTERS ET AL, 2000; LEDERMAN ET AL, 2001].

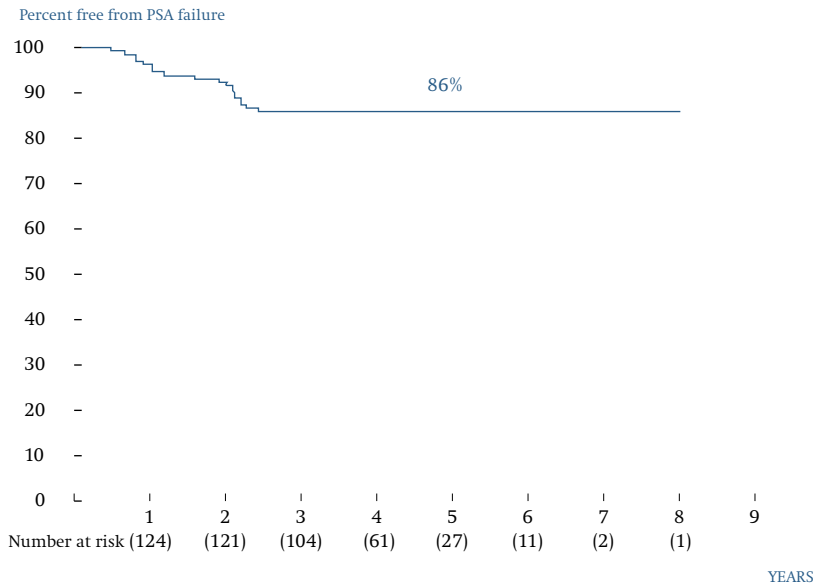
As virtudes da associação entre hormonoterapia e radioterapia tem sido demonstrada numa série de publicações [LEDERMAN ET AL, 2001; HANKS ET AL, 2000; BOLLA ET AL, 1997; PILEPILCH ET AL, 1997; LAVARDIERE ET AL, 1997].

Gleave [GLEAVE ET AL, 2001] apresentou o esquema curto de 8 meses como superior a 3 meses na redução de margens cirúrgicas positivas e PSA nadir após prostatectomia radical.

Stock e Stone [STOCK ET AL, 2004] publicaram excelentes resultados com taxas de controle bioquímico aos 5 anos utilizando um esquema trimodal que inclui 9 meses de hormonoterapia, braquiterapia e radioterapia externa:

Aos 5 anos a sobrevivência global livre de falência bioquímica era de 86%: 97% para Gleason 6; 85% para Gleason 7 e 76% para Gleason de 8 a 10 (p=0,03).

FIGURA 1.7_ % livre falência bioquímica em doentes de alto risco



[STOCK ET AL, 2002]

Estes resultados comparam-se com vantagem com os recentemente publicados relativamente a outras modalidades terapêuticas no carcinoma da próstata de alto risco:

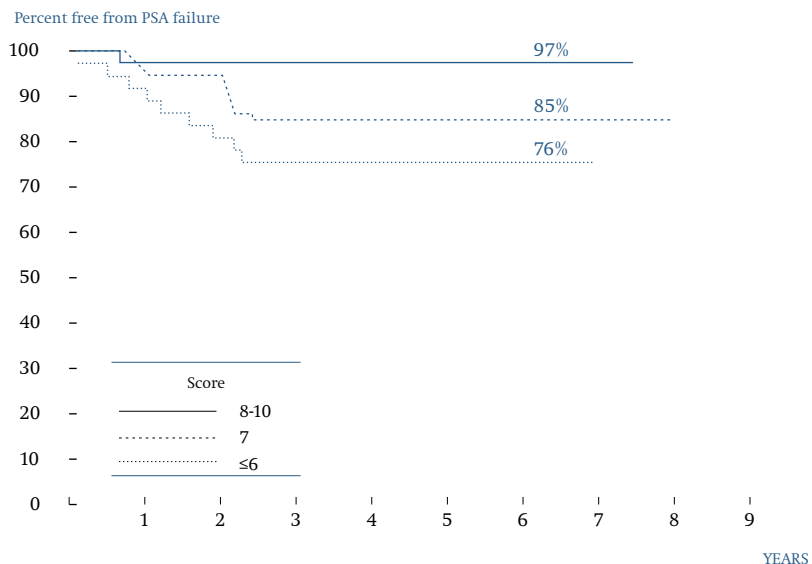
Grossfeld [GROSSFELD ET AL, 2003] em 547 prostatectomias radicais em situações de alto risco apresentou sobrevivência global livre de falência

bioquímica aos 5 anos de 68%; Nos doentes com Gleason 8 a 10 os valores variavam de 19 a 47%.

Na recente publicação do Radiation Therapy Oncology Group study (9413) o melhor braço terapêutico tinha uma taxa livre de progressão aos 4 anos de 64% [ROACH ET AL, 2003]

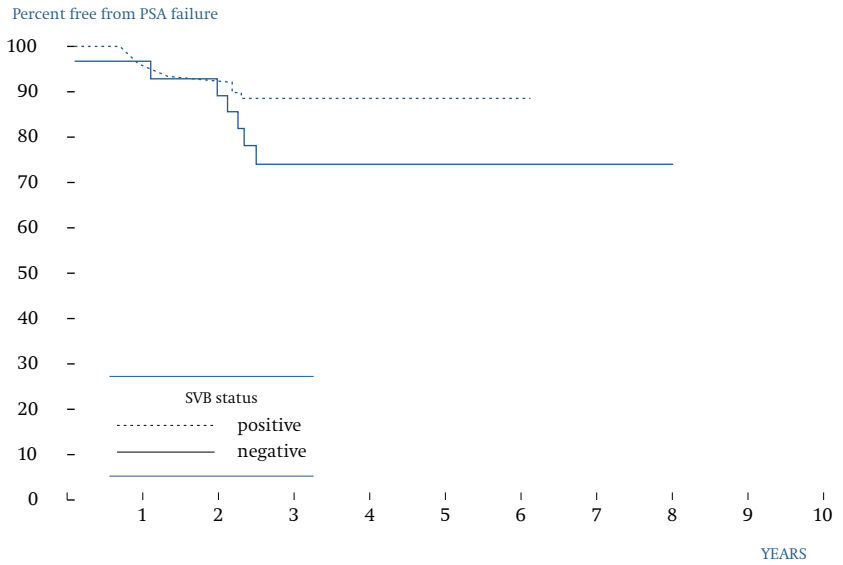
Stone [STOCK ET AL, 2004] correlacionou com os factores de risco a taxa de sobrevivência livre de falência bioquímica e demonstrou que os factores de prognóstico Gleason 8 a 10 e invasão das vesículas seminais tinham uma influência menor que o esperado:

FIGURA 1.8_ % livre falência bioquímica cosoante Gleason



[STOCK ET AL, 2002]

FIGURA 1.9_ % falência bioquímica consoante estado vesículas seminais



[STOCK ET AL, 2002]

De facto, a sobrevivência livre de falência bioquímica aos 5 anos relativamente aos doentes estratificados pela soma de Gleason as diferenças embora significativas ($p=0.03$) não eram muito acentuadas:

97% (<7), 85% (=7) e 76% [STOCK ET AL, 2004]

Relativamente à presença ou não de invasão das vesículas seminais (obtida por biópsia), as diferenças não eram significativas ($p=0,06$):

89% versus 74% consoante a biópsia da vesícula seminal fora negativa ou positiva respectivamente.

Este regime terapêutico lança a hipótese, cada vez mais aceite na literatura mundial, de que a doença localmente avançada pode ainda não ser sistémica e ser potencialmente curável.

2

Hipóteses e definição de objetivos

Abraquiterapia prostática apresenta-se como uma técnica muito atractiva para o tratamento curativo do carcinoma da próstata localizado em virtude de aliar à eficácia oncológica um tempo de inactividade nulo e baixa morbilidade.

No entanto, tanto a eficácia oncológica como a morbilidade da braquiterapia estão muito dependentes da qualidade técnica do implante (dosimetria) e de uma correcta selecção de doentes.

A selecção de doentes, por um lado, baseia-se em critérios de risco de factores de prognóstico, garantindo eficácia oncológica.

Mas, por outro lado, sugere a exclusão de alguns doentes susceptíveis de maior morbilidade (volume prostático elevado; sintomatologia urinária acentuada; cirurgia prostática anterior).

Acreditamos que, avanços recentes na técnica de implante e na distribuição das sementes radioactivas, permitem a obtenção de doses de radiação mais elevadas sem agravamento da morbilidade aumentando a eficácia oncológica.

Acreditamos também que os mesmos avanços permitem preservar as estruturas vizinhas (uretra, recto e bexiga) de doses de radiação exageradas baixando a morbilidade e permitindo alargar a selecção de doentes a tratar sem acrescentar morbilidade.

A técnica que utilizamos, designada de “Tempo Real” (Real Time) desenvolvida por Nelson Stone e Richard Stock do Hospital de Mount Sinay em Nova York, representa um avanço importante relativamente à técnica designada de “Pré-planeamento”, popularizada por John Blasko do Norwest Hospital de Seattle:

Distingue-se por o planeamento da distribuição de sementes radioactivas ser efectuado no Bloco Operatório, em tempo real, permitindo alterações sucessivas da localização das sementes, adaptando-se às características do doente e às dificuldades encontradas. A distribuição das sementes pela

próstata é periférica (75% na periferia) levando à obtenção de doses baixas junto da uretra prostática e, conseqüentemente, menor morbidade urinária. As sementes são colocadas uma a uma o que permite uma maior flexibilidade na localização das mesmas.

Em síntese, a Técnica de Nova York evoluiu no sentido de uma muito maior flexibilidade adequando-se categoricamente a cada caso. O resultado é a obtenção de implantes de boa qualidade com maior facilidade. Por outras palavras, consegue-se a obtenção de doses elevadas na próstata com doses adequadas sobre a uretra e recto prevenindo a morbidade.

Neste sentido, colocaram-se-nos algumas questões cujas respostas possíveis levaram às hipóteses deste trabalho de investigação:

- Qual é efectivamente a morbidade urinária e sexual dos doentes a que efectuámos braquiterapia. Os nossos resultados são sobreponíveis aos obtidos em outros centros de excelência?
- Qual é a influência da hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante na morbidade urinária e sexual? Provavelmente a hormonoterapia não reduz a morbidade urinária enquanto que, provavelmente, prejudica as taxas de potência sexual após a braquiterapia.
- Qual é a influência da radioterapia externa associada à braquiterapia na morbidade sexual e urinária? Provavelmente a radioterapia externa é um factor de agravamento de morbidade.
- É o volume prostático um factor de risco de morbidade urinária ou de inadequação dosimétrica do implante? Provavelmente a flexibilidade da técnica de tempo real permite a obtenção de implantes de qualidade com doses baixas sobre a uretra e recto levando a que a morbidade seja semelhante aos doentes com próstatas de volume mais baixo.
- É a sintomatologia urinária acentuada (IPSS elevado), prévia ao implante, factor de morbidade urinária e, como tal, uma contra-indicação para braquiterapia prostática? Provavelmente os doentes com IPSS elevado vêm a sentir sintomatologia urinária muito elevada e inaceitável devendo ser excluídos de implante de braquiterapia.

Definimos pois os objectivos do nosso trabalho:

1. Avaliar a morbidade urinária e sexual secundária à braquiterapia prostática com implante de I125
2. Avaliar a influência da hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante na morbidade urinária e sexual secundária secundária à braquiterapia prostática com implante de I125
3. Avaliar a influência da associação da radioterapia externa na morbidade urinária e sexual secundária à braquiterapia I125
4. Avaliar a morbidade urinária nos doentes com contra-indicação relativa (próstatas volumosas, IPSS elevado)

3

Material e Métodos

Doentes

De Setembro de 2000 a Dezembro de 2004 foram recrutados 204 doentes com o diagnóstico de carcinoma da próstata localizado (T1 e T2) ou localmente avançado (T3) e expectativa de vida superior a 10 anos. Foram submetidos a braquiterapia prostática em monoterapia com ou sem hormonoterapia (MONO) ou combinada com ou sem hormonoterapia (braquiterapia associada a radioterapia externa – BCOMB)

Todos os doentes tinham doseamento de PSA prévio ao tratamento (iPSA) e biópsia prostática com soma de Gleason (bGS).

Estudo dos doentes

A avaliação clínica inicial incluiu anamnese com questionários “International Prostate Symptoms Score” (IPSS)*, “Quality of life” (QoL), “Brief Sexual Function Inventory” (BSFI)**, “Prostate Specific Antigen” (PSA), Soma de Gleason (GS) e toque rectal segundo a classificação de cancro de 1997 da “American Joint Committee on Cancer Classification”. Incluíram-se ainda uma ecografia prostática transrectal para determinação de volume prostático em todos os doentes.

Para determinação do estágio clínico realizaram-se uma TAC pélvica para detectar disseminação regional e cintigrafia óssea para detecção de disseminação à distância, quando o PSA era superior a 10 ng/ml ou 20 ng/ml, respectivamente.

Tratamento

Os doentes foram submetidos a braquiterapia, com implante transperineal de Iodo 125 (I^{125}) em monoterapia ou combinada com hormonoterapia e/ou radioterapia externa (tratamento trimodal).

*
ver Anexo 1
página 173

**
ver Anexo 2
página 177

O protocolo terapêutico efectuado baseou-se nas categorias de risco de doença extracapsular de acordo com o quadro seguinte:

QUADRO 3.1_Categorias baseadas nas características clínicas

Clínica	Baixo risco	Risco moderado	Risco elevado
Estádio	T2a ou inferior	T2b - T2c	T2c - T3c
Soma de Gleason	6 ou inferior	7	8 ou superior
PSA (ng/ml)	10 ou inferior	Superior a 10	Superior a 20

Houve 98 doentes de **baixo risco**:

PSA inferior a 10 ng/ml, soma de Gleason inferior ou igual a 6 e estágio clínico inferior ou igual a T2a. Foram tratados, na sua grande maioria, com braquiterapia (I^{125}) na dose de 160 Gy em monoterapia.

79 doentes classificaram-se de **risco moderado**:

PSA entre 10 e 20 ng/ml ou estágio clínico T2b ou soma de Gleason igual a 7. A maior parte dos doentes foi tratada com braquiterapia (I^{125}) na dose de 160 Gy a que se associou hormonoterapia neoadjuvante durante 3 meses e hormonoterapia adjuvante durante 3 meses (total de 6 meses).

37 doentes foram classificados de **alto risco**:

PSA superior a 20 ng/ml ou estágio clínico de T2c ou soma de Gleason de 8 a 10. Foram submetidos a tratamento trimodal com braquiterapia de I^{125} na dose de 110 Gy, Hormonoterapia neoadjuvante durante 3 meses e Hormonoterapia adjuvante durante 6 meses e radioterapia externa na dose de 45 Gy.

Na radioterapia externa conformacional 3-D utilizaram-se 6 campos (2 anteriores-obliquos, 2 posteriores obliquos e 2 laterais) com 2 cm de margem da próstata e vesículas seminais.

QUADRO 3.2_Tratamento por grupo de risco

Grupo de risco	Tratamento
Baixo risco	I^{125} monoterapia (160 Gy)
Risco intermédio	I^{125} (110 Gy) + hormonoterapia neo e adjuvante (6 meses)
Risco elevado	I^{125} (110 Gy) + radioterapia externa (45 Gy) + hormonoterapia neo e adjuvante (9 meses)

Nos últimos dois grupos de doentes, de risco moderado e elevado, a hormonoterapia neoadjuvante e hormonoterapia adjuvante era constituída por Goserelin e Bicalutamida.

Concomitantemente os doentes foram medicados com terapêutica para combater a morbilidade da braquiterapia:

QUADRO 3.3_ Terapêutica profilática de morbilidade da braquiterapia

	1ª Semana (8dias)	6 meses
Ciprofloxacina 500 mg 12-12 horas	+	-
Diclofenac 100 mg/dia	+	-
Omeprazol 20 mg/dia	+	-
Tamsulosina 0.4 mg/dia	+	+
Inibidores 5-fosfodiesterase	+	+

Na primeira semana, os doentes foram medicados para profilaxia com ciprofloxacina, antiinflamatórios não esteróides (diclofenac) e omeprazol.

Nos primeiros 6 meses, a tamsulosina (0.4 mg/dia), foi prescrita em todos os pacientes independentemente de haver ou não sintomatologia urinária. Nalguns casos em que o IPSS era muito elevado após o implante foi aumentada a dose de tamsulosina para 0.8 mg/dia.

Sempre que os pacientes referiam diminuição da qualidade da ereção foram imediatamente medicados com inibidores da fosfodiesterase.

Alguns doentes, embora enquadrados nas diversas classes de risco, não seguiram rigorosamente o protocolo definido:

Alguns doentes classificados de **baixo risco**, por terem sido diagnosticados noutras instituições e posteriormente encaminhados para braquiterapia, para o nosso grupo, já vinham medicados com antiandrogénios, razão pela qual não foram incluídos no grupo de braquiterapia em monoterapia.

Outros doentes, inicialmente integrados no grupo de **risco intermédio**, apresentaram características que nos levaram a incluí-los, mais tarde, no grupo de **risco baixo**, ou porque o número de fragmentos positivos da biópsia era irrisório (ex. 1 em 12) ou porque o número de biópsias anteriores efectuadas e que eram negativas, nos levou a considerar não devermos ser demasiado agressivos, e a tratar os pacientes com braquiterapia, sem hormonoterapia.

Também alguns doentes de **alto risco** recusaram a associação com hormonoterapia.

Acompanhamento (Controlo)

O acompanhamento efectuou-se por consultas constituídas por interrogatório e exame físico, questionário de IPSS, qualidade de vida (QoL), questionário sexual (BSFI), doseamento de PSA ao 1.º, 3.º e 6.º meses e depois semestralmente.

Em todos os pacientes efectuou-se TAC para dosimetria ao 1.º mês (cortes de 3 mm utilizando janela de tecidos moles e óssea).

QUADRO 3.4_Seguimento

Consulta pré-Implante	1.º Mês	3.º Mês	6 - 6 Mês
IPSS	IPSS	IPSS	IPSS
QoL	QoL	QoL	QoL
BSFI	BSFI	BSFI	BSFI
PSA	PSA	PSA	PSA
Ecografia Prostática			
Biópsia Prostática	TAC		

Na dosimetria de pós-implante com TAC pélvico ao fim do primeiro mês procedeu-se à avaliação da dose efectivamente recebida em 90% da próstata (D90); no volume de próstata que recebeu a dose prescrita (V100), volume de próstata que recebeu 90% da dose prescrita, e o volume de recto que recebeu a totalidade de dose prescrita (Vrecto100). Os objectivos terapêuticos foram os seguintes:

QUADRO 3.5_Objectivos de dosimetria

D90	Dose recebida em 90% do volume da próstata	140 a 180 Gy
D30 (uretra)	Dose recebida em 30% do volume da uretra	<150% (<240 Gy)
V100 (recto)	Volume do recto que recebeu 100% da dose prescrita	<1.3 cc

A avaliação dosimétrica da uretra (D30 uretra) exige algaliação do doente aquando da realização do TAC. Não o fizemos para conforto do paciente. No estudo que efectuamos utilizámos sempre o valor de D30 uretra na planificação de tempo real.

O método em tempo real depende inteiramente das potencialidades da ecografia prostática transrectal como guia para o implante de sementes na próstata.

1. Determinação do volume prostático para encomenda de sementes

Previamente ao implante, no próprio consultório médico, realiza-se uma ecografia prostática transrectal para determinação do volume prostático (altura x comprimento x largura x 0.52).

Utiliza-se um nomograma para determinar a actividade total do implante, a actividade por semente e, conseqüentemente, o número de sementes a implantar. É com base nestes cálculos que se efectua a encomenda de sementes.

2. Preparação do doente

O doente é submetido a clisteres de limpeza na véspera e dia do implante. A profilaxia antibiótica é feita com ciprofloxacina, 500 mg duas horas antes do implante.

3. Posicionamento do doente

No bloco operatório, após anestesia geral ou epidural, o doente é colocado em posição de litotomia exagerada e é algaliado com uma algália de Folley Ch 18. Procede-se à colocação de uma sonda no recto, biplanar, para uma correcta visualização da próstata nos sentidos sagital e transversal. O períneo é desinfectado e adapta-se um **molde para orientação das agulhas (“template”)** à unidade de estabilização de sonda e agulhas (“Brachy stand e brachystep”).

4. Planificação

A planificação é realizada no bloco operatório, imediatamente antes e durante o procedimento, o que permite contínuos ajustes e adaptações da localização das sementes para a obtenção de boa qualidade do implante. Através de múltiplos cortes ecográficos transversais da próstata (espaçados de 5 mm) procede-se à determinação do volume por planimetria, para determinação da actividade total a implantar. A planificação realiza-se utilizando o *software* Variseed 7.1:

A actividade total é dividida pela actividade por semente (0.3 a 0.5 mCi, no caso de I^{125}) para obter o número de sementes a implantar.

As imagens sagitais permitem a obtenção dos diâmetros longitudinais, anterior e posterior à uretra, da base ao apex, para determinação da distância entre sementes.

O método de distribuição de sementes utilizado, baseado nos princípios de Paterson e Parker, é periférico, permitindo uma distribuição homogênea da dose na próstata evitando doses excessivamente elevadas na uretra.

5. Colocação de agulhas e sementes

De acordo com a planificação, são colocadas as agulhas periféricas ao nível da cápsula prostática, no maior perímetro prostático, identificado no corte transversal. As agulhas são espaçadas de 1 cm.

O aplicador de Mick (Mick Radionuclear Instruments, Bronx, NY, USA) é utilizado para colocar as sementes. Trata-se de um instrumento ao qual é adaptado um cartucho de sementes radioactivas e que permite a introdução, através das agulhas, com precisão, de cada semente na localização prostática desejada. O aplicador é, pois, adaptado a cada uma das agulhas e, utilizando a imagem ecográfica sagital, procede-se à colocação das sementes espaçadas de 10 mm sempre que possível. As sementes são colocadas linearmente, ao nível de cada agulha, no sentido anteroposterior da base para o apex.

No final é feita uma avaliação, com intensificador de imagem, do posicionamento das sementes. Uma cistografia permite detectar a presença de sementes na bexiga, que devem ser retiradas por cistoscopia.

6. Dosimetria do implante

Um mês após o implante realiza-se uma TAC para dosimetria e avaliação da qualidade do implante. As imagens são digitalizadas e reproduzidas em 3 dimensões, realizando cálculos de dose-volume da próstata, parede rectal e uretra obtendo-se os parâmetros:

D90 – Dose irradiada sobre 90% do volume prostático

V100 – Volume que recebeu 100% da dose de 160 Gy

D30 Uretra – Dose irradiada sobre 30% da uretra

V100 Recto – Volume de recto que recebeu a dose de 160 Gy

Para alcançar os objectivos explicitados no início deste trabalho, os indivíduos foram divididos em grupos, constituídos em função de características de interesse para as diversas abordagens apresentadas. Assim, num total de 204 doentes submetidos ao tratamento de braquiterapia prostática foram criados os seguintes grupos de doentes:

QUADRO 3.6_Critério de constituição do grupo

	N.º	N.º
Realização de RE	Não - Mono (173)	Sim - RE (31)
Volume prostático	> = 50 cc (135)	< 50 cc (37)
Pontuação IPSS	> = 18 (176)	< 18 (17)
Pontuação IPSS	> = 15 (166)	< 15 (25)
Terapêutica hormonal	Sim (50)	Não (154)

O número total de doentes não é constante nas diferentes abordagens, reflectindo ausência de informação ao nível do critério utilizado para a divisão em grupos. Dispõe-se, no entanto, em cada grupo de um número de doentes que possibilita a aplicação de técnicas estatísticas apropriadas.

Foram utilizadas técnicas estatísticas descritivas e de inferência ao longo deste trabalho. A escolha das medidas de caracterização ou das técnicas de inferência estatística usadas está dependente, quer da natureza das variáveis e respectiva escala de medição, quer da verificação das condições de aplicabilidade de cada técnica em particular.

A caracterização dos indivíduos é feita, fundamentalmente, com base em medidas de localização como a média, moda e quantis (entre os quais mediana) e de dispersão, (desvio padrão, a amplitude dos dados, máximo e

mínimo). As variáveis quantitativas foram fundamentalmente caracterizadas através do valor da média e do desvio padrão. Para as variáveis qualitativas, não fazendo sentido a utilização daquelas medidas de localização e dispersão, optou-se pela análise de frequências e determinação da moda. Sempre que dispúnhamos de variáveis medidas em escala ordinal optou-se também pela determinação do valor da mediana.

São usadas representações gráficas diversas de modo a tornar mais imediata e simples a interpretação de algumas características dos indivíduos ou do seu comportamento ao longo do tempo. Salienta-se a utilização de gráficos de barras, histogramas, diagrama de extremos e quartis, e gráficos de linhas para evidenciar o comportamento de variáveis ao longo do tempo.

As técnicas estatísticas de inferência possibilitam a caracterização de uma ou mais populações a partir do estudo de amostras. É particularmente útil a utilização de testes de hipóteses quando se pretende verificar (probabilisticamente), a partir da(s) amostra(s), determinadas afirmações feitas sobre características da população em estudo.

Neste trabalho recorreu-se, em particular, à utilização dos seguintes testes de hipóteses:

Paramétricos (pretende-se validar afirmações feitas sobre parâmetros da população em estudo): igualdade de variâncias, igualdade de valores médios e igualdade de proporções

Não paramétricos (pretende-se validar afirmações feitas sobre outras características da população em estudo): Mann-Whitey, Qui quadrado de Homogeneidade, Teste de Ajustamento Kolmogorov-Smirnov

Dos testes anteriormente referidos importa distinguir os que são utilizados para responder mais directamente a questões de investigação colocadas e os que são utilizados para verificação de pressupostos, que não se verificando impossibilitam a aplicação de determinado teste estatístico. Na primeira situação encontram-se os testes sobre igualdade de valores médios, igualdade de proporções, Mann-Whitey e Qui-Quadrado de Homogeneidade. No segundo encontram-se os testes sobre igualdade de variâncias e Teste de Ajustamento Kolmogorov-Smirnov.

Para a aplicação do teste sobre igualdade dos valores médios é necessário dispor-se de:

1. Variáveis medidas numa escala métrica (intervalo ou razão)
2. Variáveis com distribuição de probabilidade Normal (teste de ajustamento de Kolmogorov-Smirnov em que H_0 : a variável tem distribuição Normal) ou amostras com dimensão superior ou igual a 30 observações, sendo deste modo possível aproximar-se a distribuição da estatística de teste a uma Normal (Teorema Limite Central).

3. Informação sobre a homocedasticidade ou heterocedasticidade das variâncias populacionais (teste de Levene sobre igualdade de variâncias)
4. Amostras independentes
5. Define-se a hipótese nula, hipótese a testar, do seguinte modo:
Para a aplicação do teste sobre igualdade de proporções é necessário dispor-se de:
 1. Dados sob a forma de frequências
 2. Possibilidade de aproximação da estatística de teste à distribuição Normal (verificação das condições de aproximação da Binomial à Normal)
3. Define-se a hipótese nula, hipótese a testar, do seguinte modo:

O teste de Mann-Whitney constitui uma alternativa não paramétrica ao teste sobre igualdade de valores médios para duas amostras independentes. Este teste não paramétrico utiliza-se sempre que se pretende comparar dois grupos independentes e a característica a comparar está medida numa escala pelo menos ordinal, ou utiliza-se quando não se verificam as condições de aplicabilidade do teste sobre comparação de dois valores médios. Este teste é largamente utilizado ao longo deste trabalho, quer pela natureza das variáveis dos questionários, quer pela difícil verificação das condições necessárias à aplicação do teste de diferença de valores médios. A forma como este teste está construído torna-o particularmente sensível às possíveis diferenças de localização entre os dois grupos.

Define-se a hipótese nula, hipótese a testar, do seguinte modo:

os dois grupos são idênticos relativamente à característica em estudo.

(1) Corresponde, num teste bilateral, a duas vezes o valor de probabilidade que se encontra à direita do valor da estatística de teste. O valor p pretende medir a probabilidade do resultado obtido ter resultado do acaso. Assim, se este valor de probabilidade é muito pequeno, menor ou igual ao nível de significância, rejeita-se a hipótese nula, assumindo-se a hipótese alternativa.

O teste do Qui Quadrado de Homogeneidade é utilizado quando se pretende comparar dois ou mais grupos independentes relativamente a uma característica de natureza qualitativa. Para a aplicação deste teste é necessário que:

1. A variável (característica a comparar) seja qualitativa ou esteja transformada em qualitativa
2. As categorias da variável sejam exaustivas e mutuamente exclusivas
3. Os dados disponíveis estejam sob a forma de frequências
4. Se tenham dois ou mais grupos independentes

A hipótese nula ou hipótese a testar define-se do seguinte modo

Os grupos são homogêneos relativamente à característica em estudo.

A utilização de testes estatísticos impõe a tomada de decisão relativamente à afirmação definida em H_0 . Neste trabalho utiliza-se como critério de decisão a comparação entre valor $p^{(1)}$ (valor de probabilidade determinado à *posteriori*) e o nível de significância $\alpha^{(2)}$ (valor de probabilidade definido à *priori* e que neste trabalho é 0,05).

(2) Corresponde à probabilidade de rejeitarmos a hipótese nula e ela ser verdadeira (erro tipo I)

4

Resultados

Foram definidos diversos sub-grupos de pacientes, consoante algumas características habitualmente referidas como factores de risco para a morbilidade do tratamento de braquiterapia prostática, com o objectivo de analisar a influência daqueles factores no risco de morbilidade urinária e sexual.

Avaliou-se, em cada grupo, a evolução do IPSS, frequência de retenção urinária, frequência de ressecções prostáticas após o implante e evolução do BSFI. Procedeu-se à comparação entre os diversos grupos para avaliar o impacto dos factores referidos na morbilidade.

Os factores de prognóstico clínicos não foram descritas na análise dos resultados uma vez que o objectivo era avaliar o risco de morbilidade.

QUADRO 4.1 **Grupo 1**
Braquiterapia em Monoterapia (MONO) versus
Braquiterapia associada a Radioterapia Externa (BCOMB)

MONOTERAPIA (MONO)	RADIOTERAPIA EXTERNA (BCOMB)
Braquiterapia em monoterapia [inclui doentes submetidos a hormonoterapia e com antecedentes de cirurgia prostática (RTU-P ou prostatectomia)]	Braquiterapia combinada com Radioterapia Externa, 2 meses depois (inclui doentes submetidos a hormonoterapia e com antecedentes de cirurgia prostática (RTU-P ou prostatectomia))

QUADRO 4.2_ **Grupo 2**
Próstatas volumosas versus
Próstatas não volumosas

VOLUME >50 ml

Braquiterapia em monoterapia
ou combinada com Radioterapia
Externa

VOLUME <50 ml

Braquiterapia em monoterapia
ou combinada com Radioterapia Externa

QUADRO 4.3_ **Grupo 3**
Hormonoterapia (HORM) versus
Sem hormonoterapia (NHORM)

HORMONOTERAPIA

Braquiterapia em monoterapia
ou combinada com Radioterapia
Externa

SEM HORMONOTERAPIA

Braquiterapia em monoterapia
ou combinada com Radioterapia Externa

QUADRO 4.4_ **Grupo 4**
IPSS elevado versus IPSS baixo

IPSS elevado (>18)

Braquiterapia em monoterapia
ou combinada com Radioterapia
Externa

IPSS baixo (<18)

Braquiterapia em monoterapia
ou combinada com Radioterapia Externa

RESULTADOS: GRUPO MONO (GERAL DE MONOTERAPIA - 160 GY) VERSUS GRUPO BCOMB DE (GERAL DE RADIOTERAPIA EXTERNA)

Características dos pacientes

O **GRUPO MONO** é constituído por todos os doentes que foram submetidos a braquiterapia com implante de Iodo 125 em monoterapia a que, nalguns casos, se associou hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante. Neste grupo estão incluídos alguns doentes com história prévia de cirurgia prostática (RTU-P ou prostatectomia).

O **GRUPO BCOMB** inclui todos os doentes que, dada a maior agressividade oncológica, foram submetidos a implante parcial de braquiterapia prostática de Iodo 125 combinada com radioterapia externa na dose de 45 Gy, 2 meses após a braquiterapia. Também neste grupo estão incluídos alguns doentes com antecedentes de cirurgia prostática.

Os quadros 4.5 e 4.6 sintetizam, de forma comparativa, as características de cada um dos grupos no momento do implante.

O número total de doentes foi de 204: 173 foram submetidos a braquiterapia em monoterapia. Em 19% dos doentes, associou-se hormonoterapia (33 doentes).

Trinta e um doentes foram submetidos a braquiterapia associada a radioterapia externa. Neste grupo associou-se hormonoterapia em 56.8% dos casos (17 doentes).

QUADRO 4.5_ Características dos doentes submetidos a braquiterapia 160 Gy associada ou não a hormonoterapia, versus os doentes submetidos a braquiterapia parcial de 110 Gy associado a radioterapia externa, 45 Gy

	MONO 160 Gy	BCOMB 110 Gy + 45 Gy	Valor de p
N.º	173	31	
Idade média	64.7	64.65	0.866
Desvio Padrão	6.9	8.65	
Ecografia (volume prostático)	40.05	35.67	0.193
DP	17.35	15.94	
IPSS	7.1	9.4	0.280
DP	6.06	8.25	

Do ponto de vista da idade e volume prostático e IPSS os dois grupos de pacientes eram homogêneos não havendo diferenças estatísticas significativas nestas 3 variáveis.

Do ponto de vista dos factores de prognóstico oncológico os dois grupos são substancialmente diferentes uma vez que foram esses mesmos factores que determinaram a inclusão num ou noutro protocolo terapêutico e consequentemente nos grupos a analisar.

QUADRO 4.6_ Características dos doentes submetidos a braquiterapia 160 Gy associado ou não a hormonoterapia, versus os doentes submetidos a braquiterapia parcial de 110 Gy associado a radioterapia externa, 45 Gy

	MONO	BCOMB
N.º	173	31
PSA inicial (ng/ml)	9.75	20.10
Média	7.16	14.71
Desvio padrão		
Soma de Gleason (%)		
Inferior ou igual a 6	81	13
Igual a 7	17	52
Igual ou superior a 8	1	35
Estádio (%)		
T1c	82	52
T1a	1	3
T1b	1	00
T2a	14	26
T2b	2	6
T3	0	13
Hormonoterapia (%)	19	54.8

De facto, o PSA médio, no momento do diagnóstico, foi de 9.75 ng/ml, com desvio padrão de 7.16 ng/ml no primeiro grupo, enquanto que no segundo grupo era de 20.10 ng/ml com desvio padrão de 14.71 ng/ml.

A biópsia prostática no grupo em monoterapia apresentava, em 81% dos casos, Gleason inferior ou igual a 6. Em 17% a soma de Gleason era de 7 e em apenas 1% era igual ou superior a 8. No segundo grupo apenas 13% apresentavam uma soma de Gleason igual ou inferior a 6 enquanto que 52% e 35% apresentavam, respectivamente, um Gleason igual a 7 ou igual ou superior a 8.

Relativamente ao estágio clínico (TNM), no grupo de monoterapia, a grande maioria dos doentes apresentava-se com T1C (82%) enquanto que no grupo combinado com radioterapia externa, só 52% eram T1C, seguido de T2 (A+B) em 32% e T3 em 13% dos casos.

É de referir que os grupos de doentes no momento zero (no momento da braquiterapia) não são exactamente os mesmos que são avaliados nos restantes momentos do acompanhamento. De facto, há muitos doentes que não perfizeram a totalidade dos 24 meses de controlo. O número de doentes avaliado foi diminuindo, progressivamente, como demonstra o seguinte quadro:

QUADRO 4. 7_N.º de doentes MONO e BCOMB em cada momento de seguimento

N.º doentes	0	1M	3M	6M	12M	18M	24M
MONO	173	145	100	105	75	56	38
BCOMB	31	20	11	18	14	10	6

Dosimetria do Implante

A dosimetria do implante foi efectuada através da análise da TAC pélvica efectuada dois meses após o implante. Uma vez que as doses foram diferentes nos dois grupos que estamos a analisar (160 Gy em monoterapia versus 110 Gy em combinação com radioterapia externa) não se procede à comparação dos valores da dosimetria entre os dois grupos.

Os dados de dosimetria são apresentados para se poder avaliar a qualidade dos implantes nos dois grupos de pacientes.

QUADRO 4.8_ Avaliação da dosimetria dos doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia com ou sem hormonoterapia (160 Gy)

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
D90	176.8	21.8	120	230
V90	97.1	2.5	87.5	100
V100	93.8	4.7	72.7	100
V150	58.4	15.0	27.2	99.9
D30U (eco)	193.3	14.6	155	270
V100R	1.3	1.0	0.01	7.6

O D90 médio no grupo de doentes tratados com braquiterapia em monoterapia foi de 176.8 Gy com o desvio padrão de 21.8. Apenas um doente apresentou D90 inferior a 140 Gy (120 Gy). Nenhum doente apresentou um D90 inferior a 120 Gy.

48 doentes (27.7%) apresentaram um D90 superior a 180 Gy. O valor máximo foi de 230 Gy.

Relativamente à dose que 30% da uretra recebeu (D30U) a média foi de 193.3 Gy com desvio padrão de 14.6 Gy. Apenas um doente excedeu 240Gy (270 Gy).

O volume médio de recto que recebeu 160 Gy (V100R) foi de 1.3 cc com desvio padrão de 1.0 cc. 50 doentes (28.9%) apresentaram valores de V100R acima de 1.3 cc. O valor máximo foi de 7.6 cc.

QUADRO 4.9_ Avaliação da dosimetria dos doentes submetidos a braquiterapia associada a radioterapia externa (110 Gy)

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
D90	124.9	17.2	97	165
D30U (eco)	135.8	15.3	119	181
V90	98.6	1.1	97	99.9
V100	95.5	3.9	85.9	99.6
V150	66.2	14.2	45.6	91.2
V100R	0.4	0.5	0	2.38

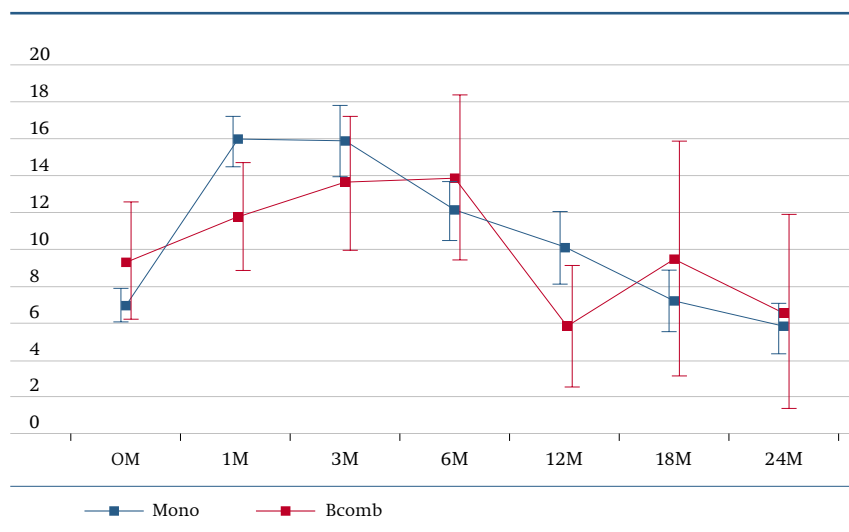
Os doentes submetidos a braquiterapia parcial (110 Gy) combinada com radioterapia externa na dose de 45 Gy, apresentaram um D90 médio de 124.9 com desvio padrão de 17.2 Gy. O D30U foi de 135.8 (DP de 15.3) e o V100R de 0.4 cc com desvio padrão de 0.5 cc.

Morbilidade Urinária

Comparou-se a morbilidade urinária nos dois grupos (MONO versus BCOMB), através da evolução do IPSS e do QoL, desde imediatamente antes da braquiterapia e ao longo dos dois anos. Avaliaram-se ainda a frequência de retenção urinária e de RTU.P durante os dois anos de acompanhamento.

Evolução do IPSS

FIGURA 4.1_ Evolução comparativa do IPSS nos doentes submetidos a Braquiterapia em Monoterapia e Braquiterapia associada a Radioterapia Externa



QUADRO 4.10_ Teste Mann-Whitney U: Valor de p em cada momento no estudo comparativo dos 2 grupos: Mono versus BCOMB

0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
0.280	0.39	0.521	0.613	0.053	0.872	0.828

A evolução do valor médio do IPSS, ao longo do tempo, mostra para os dois grupos curvas ligeiramente diferentes:

Para o grupo submetido a braquiterapia em monoterapia (160 Gy) a evolução foi característica. Iniciou-se com um valor médio de IPSS de 7,1, sofrendo um agravamento acentuado ao primeiro e terceiro mês, para valores médios de IPSS de 16,1 e 15,9, havendo, até aos dois anos, um decréscimo gradual.

Aos 12 meses, o valor médio do IPSS foi de 10.1 (42% acima do valor de base), enquanto que, aos 18 e 24 meses, o valor médio do IPSS foi de 7.3 e 5.8, respectivamente. Na verdade, aos 18 meses o valor médio do IPSS foi igual ao valor médio de base e aos 24 meses chegou mesmo a ser ligeiramente inferior.

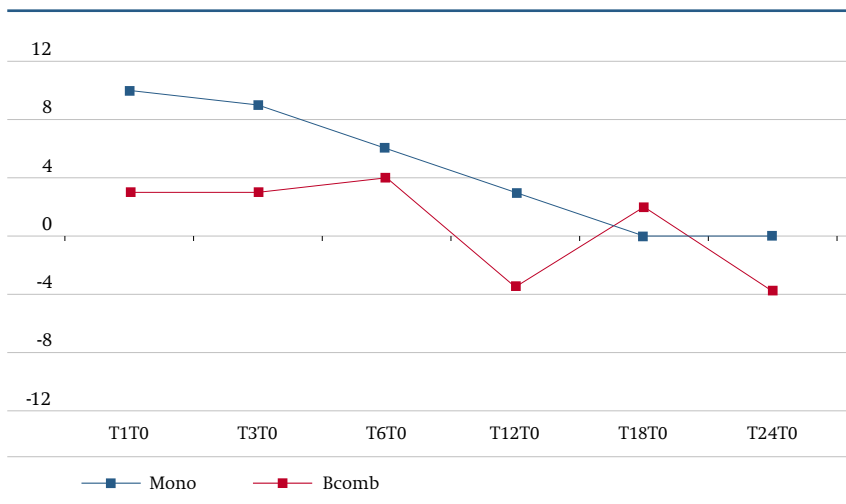
De forma diferente se comportaram os doentes submetidos a braquiterapia associada a radioterapia externa. Partindo de um valor do IPSS no momento zero ligeiramente superior (9.4) este sofreu um agravamento mais ligeiro e durante um período mais prolongado, até aos 6 meses. A partir desse momento a evolução foi flutuante com melhoria muito acentuada aos 12 meses (5.9) seguida de agravamento aos 18 meses (9.5) e melhoria final aos 24 meses (6.7).

QUADRO 4.11 Estatística descritiva da evolução de IPSS e QoL

IPSS	Monoterapia			BCOMB		
	N	Média	DP	N	Média	DP
0M	167	7.06	6.06	26	9.42	8.25
1M	145	16.10	8.47	20	11.80	6.57
3M	100	15.68	9.25	11	13.64	6.03
6M	105	12.19	8.17	18	13.94	9.4
12M	75	10.15	8.53	14	5.86	6.1
18M	56	7.34	6.27	10	9.50	10.01
24M	38	5.79	4.21	6	6.67	6.43
QoL						
0M	167	1.71	1.37	26	1.77	1.33
1M	144	2.90	1.53	20	3.00	1.52
3M	96	3.01	1.66	11	2.82	1.32
6M	101	2.40	1.35	17	2.59	1.69
12M	73	2.21	1.49	14	1.43	1.45

Avaliámos a variação do IPSS em cada momento, relativamente ao valor de base (momento 0):

FIGURA 4.2_ Evolução da diferença do IPSS em relação ao valor no momento zero



Os doentes MONO sentiram um agravamento importante ao primeiro mês no qual atingiram um pico no IPSS. A partir daí aproximaram-se progressivamente do valor inicial até a diferença ser de zero apenas aos 18 meses.

Os doentes BCOMB sofreram um pico de queixas apenas ao 6.º mês sendo a evolução flutuante mas com tendência para a melhoria também demonstrada neste gráfico.

QUADRO 4.12_ Teste Mann-Whitney U: Valor de p em cada momento no estudo comparativo dos 2 grupos: MONO versus BCOMB

0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
0.280	0.001	0.197	0.286	0.08	0.913	0.321

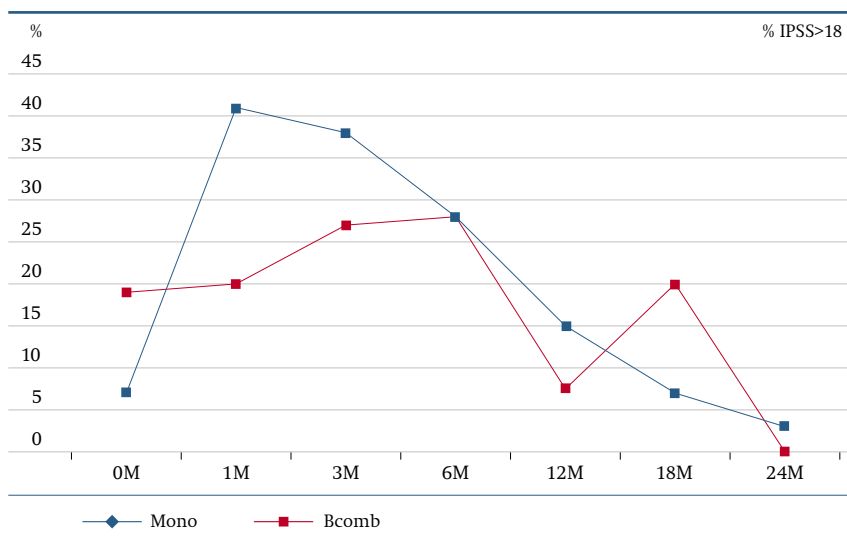
Manifestamente os doentes BCOMB não sofreram um agravamento tão acentuado do IPSS ao 1.º mês ($p=0,001$). No entanto, no momento 3 e daí em diante, já não apresentam diferenças significativas relativamente aos doentes MONO.

A percentagem de doentes com IPSS muito elevado (superior a 18) é apresentada no quadro seguinte e respectivo gráfico:

QUADRO 4.13_ Comparação da proporção de doentes com IPSS muito elevado

	0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
MONO	7%	41%	37%	24%	11%	4%	1%
BCOMB	19%	20%	27%	28%	7%	20%	0%

FIGURA 4.3_ Percentagem de doentes com IPSS superior a 18 em cada grupo ao longo dos 24 meses



Confirma-se que os doentes MONO sofreram, numa grande percentagem de casos (41%), um agravamento das queixas, muito acentuado nos primeiros 6 meses, com melhoria lenta e progressiva. Aos 12 meses, a percentagem de doentes com muitas queixas urinárias (IPSS>18) foi semelhante à percentagem existente previamente ao implante. A partir dos 18 meses a percentagem de doentes com IPSS superior a 18 foi inferior ao inicial e continuou a diminuir até ao 24.º mês.

De notar que, observando o gráfico relativo à percentagem de doentes com IPSS muito elevado (superior a 18), constata-se que os doentes submetidos a radioterapia externa concomitante apresentaram, pelo menos nos primeiros 3 meses, taxas inferiores ao grupo de doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia. De facto, a percentagem mais elevada de doentes BCOMB com IPSS superior a 18 foi apenas de 27% e ocorreu tardiamente, aos 6 meses.

Deve ser realçado que foi, apenas no primeiro mês, que a proporção de doentes com queixas urinárias mais acentuadas (IPSS>18) foi significativamente superior no grupo MONO relativamente a BCOMB ($p=0.035$).

A evolução do IPSS nos doentes BCOMB a partir do 12.º mês foi flutuante, com alívio e agravamento sucessivos o que nos surpreendeu. Constatámos que o número de doentes reduzido poderia estar a produzir um artefacto:

Na verdade, o número de doentes BCOMB a partir do 12.º mês é pequeno: 14, 10 e 6 doentes nos momentos 12M, 18M e 24M, respectivamente. Analisámos a evolução do IPSS em cada doente e constatámos que dois doentes (n.ºs 70 e 101) poderiam estar a influenciar a flutuação do IPSS a partir do 12.º mês, dificultando a interpretação:

Um dos doentes apresentou um IPSS muito elevado ao 12.º mês, não compareceu à visita referente ao 18.º mês e finalmente, ao 24.º mês, voltou a referir uma pontuação elevada do IPSS.

O segundo doente compareceu a todas as visitas referindo uma pontuação muito acentuada nas visitas 12M e 24M enquanto que na visita 18M praticamente não tinha queixas urinárias.

Efectivamente, perante uma amostra pequena, estes 2 doentes de evolução aberrante influenciaram os resultados não sendo possível tirar conclusões fiáveis.

Evolução da QoL

FIGURA 4.4_ Evolução comparativa do QoL dos grupos MONO e BCOMB

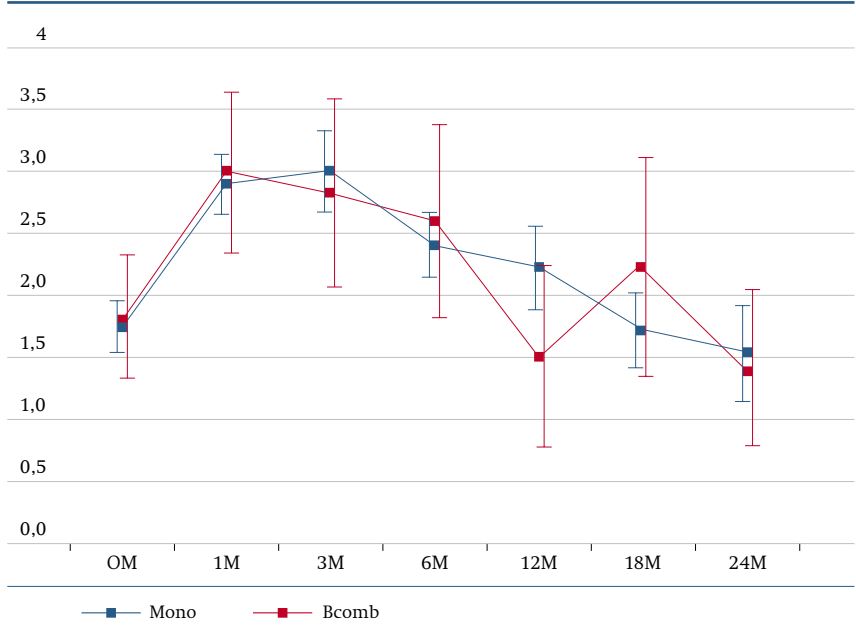
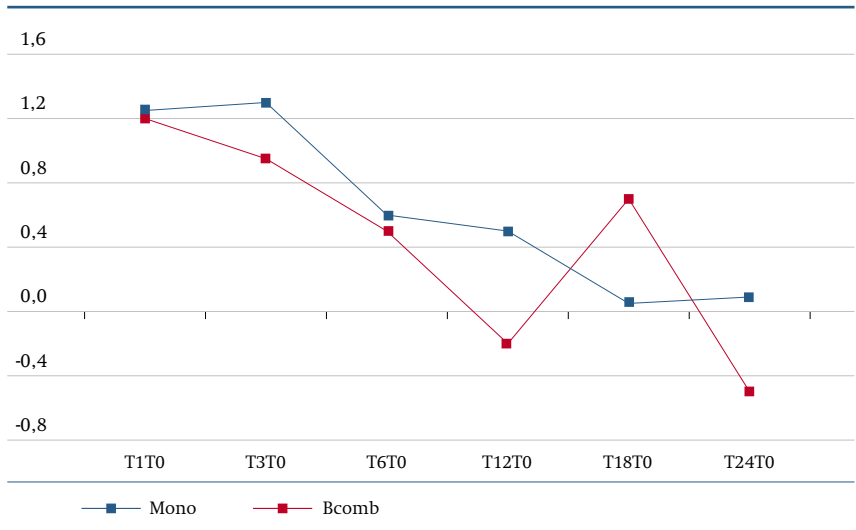


FIGURA 4.5_ Comparação da evolução de diferença da pontuação do QoL em cada momento relativamente ao momento inicial entre os grupos MONO e BCOMB



Ao longo dos 24 meses a evolução da pontuação relativamente à qualidade de vida sujeita aos sintomas urinários foi quase sobreponível ao que acontecia ao somatório de IPSS nos dois grupos de pacientes:

Nos primeiros 6 meses, houve um agravamento equivalente nos dois grupos com melhoria subsequente até aos 24 meses. No grupo submetido a braquiterapia em associação com radioterapia externa o pico de agravamento ocorreu mais tarde (3 meses) e a melhoria foi mais acentuada e evoluiu de forma flutuante com agravamento discreto aos 18 meses e melhoria imediatamente a seguir.

Frequência de retenção urinária

Os doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia apresentaram uma taxa aumentada de retenção urinária de 6.4% para 0% relativamente aos doentes submetidos a braquiterapia combinada com radioterapia externa. Os dois grupos foram homogêneos relativamente à frequência de retenção urinária verificada ($p=0.375$)

Frequência de RTU-P posterior ao implante

Os doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia apresentaram uma taxa de cirurgia prostática posterior ao implante (RTU-P), superior à dos doentes em que a terapêutica foi combinada com radioterapia externa em 2,9 pontos percentuais. Os dois grupos não apresentaram diferenças significativas relativamente à taxa de RTU-P ($p=1$).

FIGURA 4.6_Taxa de retenção urinária nos grupos MONO e BCOMB

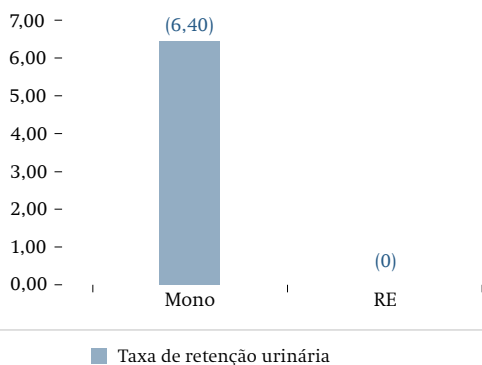
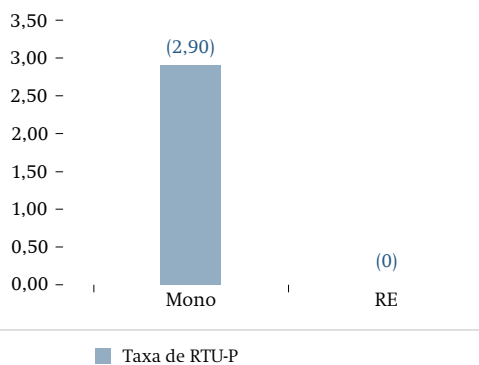


FIGURA 4.7_Taxa de RTU-P nos grupos MONO e BCOMB



Morbilidade Sexual

A morbilidade sexual foi avaliada nos dois grupos (Monoterapia e Braquiterapia combinada com radioterapia externa) apenas pela pontuação da questão relativa a rigidez da ereção no questionário BSFI ao longo dos 24 meses de acompanhamento.

Foram estudados apenas os doentes com vida sexual activa no momento do implante e que tinham nessa altura uma classificação de 4 ou mais elevada na questão de ereção do BSFI a que designamos de potentes. Isto é que:

“Por vezes têm erecções parciais ou totais quando são estimulados”

“Por vezes têm erecções com rigidez suficiente para a penetração vaginal”

“Alguma dificuldade em obter erecções”

A percentagem de doentes com vida sexual activa e classificação de 4 ou superior é referida no quadro 4.14:

QUADRO 4.14_% doentes com vida sexual activa

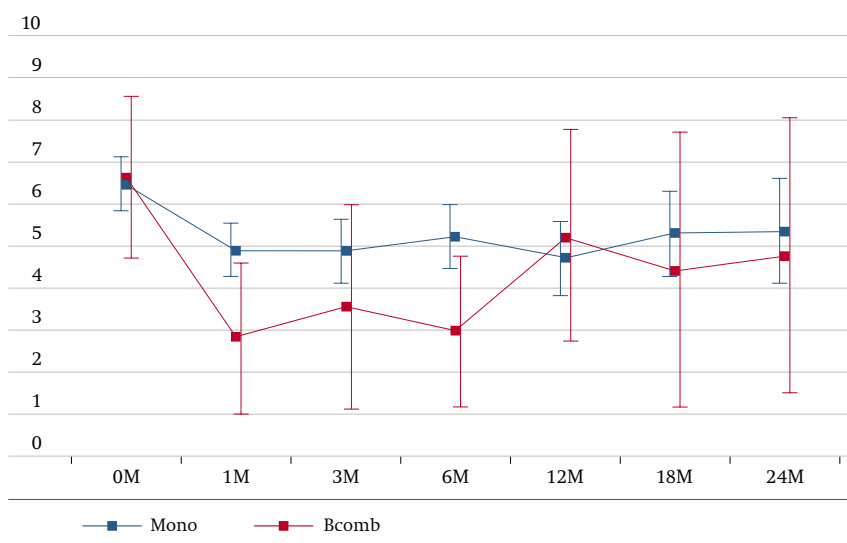
Terapêutica	N.º potentes/n.º Total	%
Total	138/204	67.6
Monoterapia	123/173	71.0
BCOMB	15/31	48.3

Ambos os grupos (MONO versus BCOMB) sofreram uma diminuição na qualidade da ereção, imediatamente após o implante. Os doentes MONO sofreram agravamento para 6 pontos em 12 pontos possíveis mantendo ligeira flutuação nesse valor durante 24 meses.

Embora partindo de um valor de base, no momento zero, discretamente superior (9.1 no grupo BCOMB para 7.8 no grupo Mono) o resultado da rigidez foi quase permanentemente inferior durante os primeiros 6 meses (4 pontos em 12 pontos possíveis). A partir deste mês notou-se uma melhoria nos doentes BCOMB vindo estes a apresentar valores superiores aos doentes MONO, estando no final dos 24 meses, com a pontuação de 7/12 para BCOMB contra 5.7/12 para MONO.

No entanto, estas diferenças entre os grupos MONO e BCOMB durante os 24 meses não são estatisticamente significativas (ver quadro a seguir). Apenas no momento 6M em que os doentes BCOMB apresentaram o valor mais baixo 3.7 e os doentes MONO o valor de 6 é que houve diferenças significativas ($p=0,029$)

FIGURA 4.8_ Evolução da pontuação da questão erecção do BSFI nos dois grupos MONO e BCOMB



QUADRO 4.15_ Teste Mann-Whitney U: Valor de p em cada momento no estudo comparativo da erecção nos 2 grupos: Mono versus BCOMB

0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
0.154	0.9	0.236	0.029	0.578	0.909	0.557

Percentagem de doentes potentes ao longo dos 24 meses

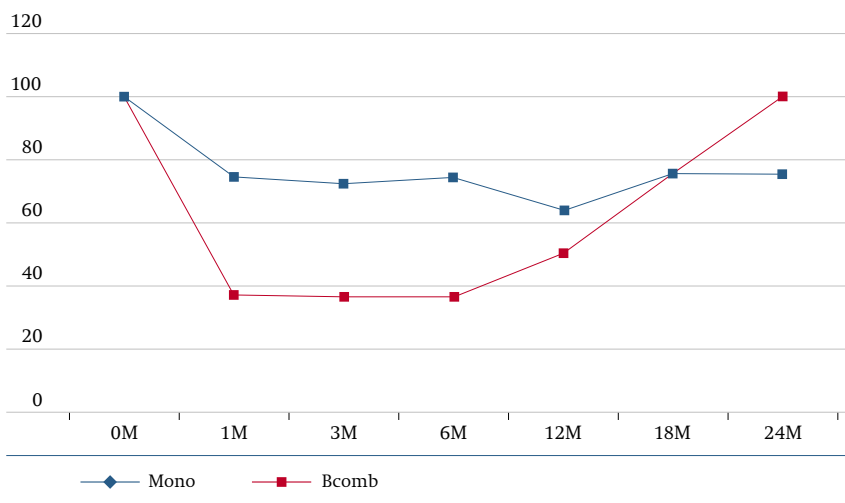
Procedemos à avaliação da preservação da potência sexual ao longo dos 24 meses após a braquiterapia. Limitámo-nos a analisar o parâmetro erecção apenas nos doentes potentes no momento do implante.

Neste sentido, verificou-se que a taxa de potência sexual ao longo dos 24 meses era muito diferente nos dois grupos de doentes:

Nos primeiros 6 meses, nos pacientes de monoterapia notava-se uma baixa ligeira no número de doentes potentes para 75%, mantendo-se aos 2 anos em 75%. Nos doentes submetidos a braquiterapia associada a radioterapia externa, existiu uma quebra acentuada na percentagem de doentes potentes para 33% nos primeiros 6 meses. No fim do primeiro ano, a taxa subiu para 50% e, ao fim de 18 meses, estava igual ao do outro grupo de doentes (75%) chegando ao valor de 100% aos 24 meses.

Aos 24 meses, a potência sexual era de 75% e 100% para os doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia e braquiterapia complementada com radioterapia externa, respectivamente.

FIGURA 4.9_ Evolução da percentagem de doentes potentes nos grupos MONO e BCOMB



QUADRO 4.16_Percentagem de doentes potentes nos grupos MONO e BCOMB ao longo de 24 meses

	0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
MONO (%)	100	74	73	75	64	75	75
BCOMB (%)	100	36	33	33	50	75	100
Valor p	-	0.04	0.023	0.007	0.224	-	-

A proporção de doentes potentes nos dois grupos foi significativamente superior nos doentes do grupo MONO apenas nos primeiros 6 meses. Sob este ponto de vista, após os 12 meses, ambos os grupos eram homogéneos.

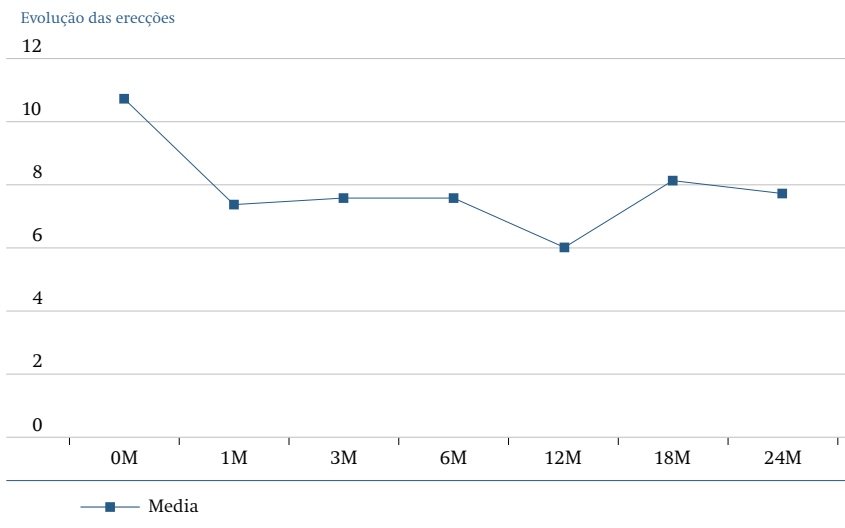
Apenas para o grupo de monoterapia foi avaliada a evolução da qualidade das erecções e a taxa de doentes potentes, nos doentes que apresentavam boas erecções, previamente ao tratamento.

Isto é, estavam classificados com pelo menos com 9 dos 12 pontos possíveis na escala de BSFI relativa à questão erecções:

“Tinham quase sempre erecções quando eram estimulados que eram suficientes para a penetração e quase nunca tinham dificuldade em ter erecções”

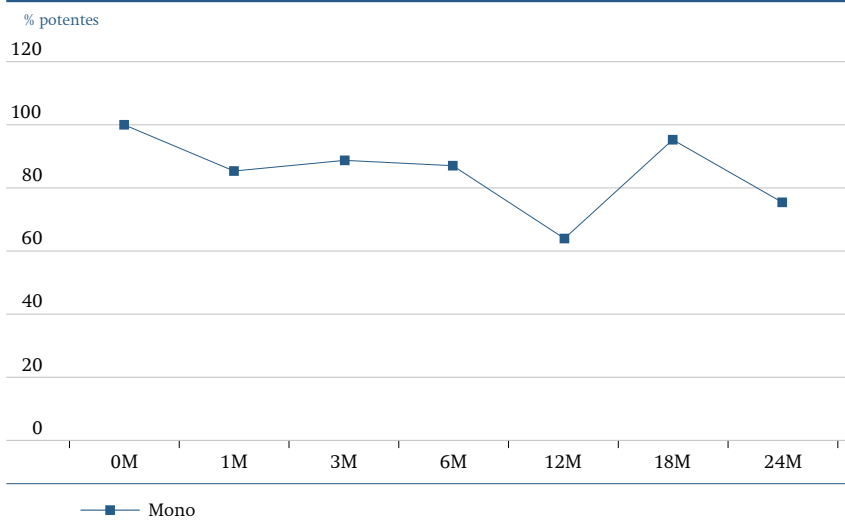
Mesmo neste grupo restrito de doentes, identificou-se uma quebra na qualidade das erecções no primeiro mês, havendo uma melhoria aos 18 meses não atingindo, no entanto, os valores iniciais.

FIGURA 4.10_ Evolução da pontuação da Ereção no grupo MONO



A percentagem de doentes potentes apresentou-se quase sempre muito elevada acima dos 80 % descendo para 62% aos 12 meses, elevando-se para 90% aos 18 meses e voltando aos 78% aos 24 meses.

FIGURA 4.11_ Evolução da percentagem de doentes potentes no Grupo MONO que inicialmente tinham a pontuação de 9/12



RESULTADOS: PRÓSTATAS VOLUMOSAS (GRUPO>50) VERSUS PRÓSTATAS NÃO VOLUMOSAS (GRUPO<50)

Características dos pacientes

No **Grupo >50 ml** foram incluídos todos os doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia ou associada a hormonoterapia, conjuntamente com os doentes submetidos a braquiterapia parcial combinada com radioterapia externa (45 Gy) cujo o volume ecográfico era >50 ml no momento do implante.

No **Grupo <50 ml** foram incluídos os restantes doentes. Todos foram submetidos a braquiterapia na dose de 160 Gy, associada ou não a hormonoterapia, e doentes submetidos a braquiterapia na dose de 110 Gy complementada com radioterapia externa, associada ou não a hormonoterapia.

Os quadros 4.17 e 4.18 resumem as características (prévias ao implante de braquiterapia) de cada um dos grupos, separados por tipo de tratamento.

De notar que não há diferenças com significado estatístico ($p=0.161$, $p=0.470$ e $p=0.61$) entre os dois grupos no que diz respeito à idade, PSA inicial ou IPSS inicial.

O número total de doentes avaliados foi de 204:

173 foram submetidos a braquiterapia em monoterapia (MONO) ou braquiterapia associada a hormonoterapia neo e adjuvante (BH) dos quais 37 doentes (21.3%) tinham volume prostático >50 ml no momento do implante.

31 doentes foram submetidos a braquiterapia associada a radioterapia externa (BCOMB) dos quais 6 tinham volume >50 ml (19.3%).

A hormonoterapia neo e adjuvante foi utilizada para aumentar a eficácia oncológica da braquiterapia nos doentes de risco moderado ou elevado. Nenhum doente foi submetido a hormonoterapia neoadjuvante com intuito de redução do volume prostático.

QUADRO 4.17_ Características de base de entre os doentes submetidos a braquiterapia 160 Gy associado ou não a hormonoterapia

Parâmetro	Volume prostático inferior a 50 cc	Volume prostático sup. a 50 cc	Valor de p
N.º	135	37	
Idade Média	64.11	65.44	0.161
Desvio Padrão	6.4	6.42	
PSA inicial (ng/ml)			
Média	9.96	9.03	0.470
Desvio padrão	7.86	3.80	
Soma de Gleason (%)			
Inferior ou igual a 6	79	89	
Igual a 7	19	8	
Igual ou superior a 8	1	0	
Estádio (%)			
T1c	81	86	
T1a	0	3	
T1b	1	0	
T2a	16	11	
T2b	2	0	
T3	0	0	
IPSS	7	9	0.61

135 doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia ou associada a hormonoterapia tinham volume prostático <50 ml. A idade média foi de 64.11 anos sendo o desvio padrão de 6.4 anos.

Neste grupo, o PSA médio no momento da biópsia foi de 9.96 ng/ml (DP 7.8). A soma de Gleason foi, na grande maioria, igual ou inferior a 6 (79%). Em 19% dos casos a soma de Gleason foi de 7 e em apenas 1% dos casos, igual ou superior a 8.

Relativamente ao estágio clínico (TMN), definido pelas características do toque rectal, 81% dos doentes foram classificados no estágio clínico T1C enquanto que 16% foram classificados de T2A e 2% de T2B.

37 doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia ou associada a hormonoterapia, tinham volume prostático >50 ml. A sua idade média era de 65.44 anos (DP de 6.42).

O PSA médio, no momento do diagnóstico, foi de 9.0 ng/ml (DP de 3.8). 89% tinham uma soma de Gleason igual ou inferior a 6, sendo os restantes doentes de Gleason igual a 7. Não houve pacientes com somatório de Gleason igual ou superior a 8. O estágio clínico foi na grande maioria de T1C (86%) e T2A (11%). Apenas 3 % de casos T1A.

QUADRO 4.18. Comparação das características de base dos doentes BCOMB com próstatas volumosas e não volumosas

Parâmetro	Volume prostático <50 ml	Volume prostático >50 ml
N.º	25	6
Idade Média	63.9	67.5
Desvio Padrão	8.61	9.01
PSA inicial (ng/ml)		
Média	20.45	18.72
Desvio padrão	15.32	13.14
Somatório de Gleason (%)		
Inferior ou igual a 6	16	0
Igual a 7	48	67
Igual ou superior a 8	36	33
Estádio		
T1c	48	67
T1a	4	0
T1b	0	17
T2a	32	0
T2b	4	0
T3	12	17
Eco (média)	29	63.5
DP	6.09	13.95

Foram submetidos a braquiterapia parcial (110 Gy) combinada com radioterapia externa (45 Gy) 25 doentes, dos quais apenas 6 apresentavam volume prostático >50 ml.

As idades médias foram, respectivamente, de 63.9 (DP 8.61) e 67.5 (DP 9.01). O PSA médio no momento da biópsia prostática foi de 20.38 ng/ml (DP 5.32) e 18.72 (DP 13.14). A maioria dos doentes tinham uma soma de Gleason igual ou superior a 7:

No primeiro grupo, 48% tinham Gleason 7 e 36% Gleason igual ou superior a 8. No 2.º grupo 67% tinham Gleason igual a 7 e 33% tinham Gleason igual ou superior a 8.

Do ponto de vista do estágio clínico no primeiro grupo os doentes distribuíram-se da seguinte forma: T1C (48%); T1a (4%); T1b (0%); T2a (32%); T2b (4%); T3 (12%).

No segundo grupo a distribuição foi a seguinte: T1C (67%); T1a (0%); T1b (17%); T2a e T2b (0%); T3 (17%).

Volume Prostático dos doentes submetidos a braquiterapia prostática em monoterapia ou braquiterapia prostática associada a hormonoterapia (160Gy)

No grupo de doentes **Maior 50** o volume prostático médio foi de 65.7 cc sendo o desvio padrão de 17.7 cc. O volume prostático máximo foi de 110 cc em dois doentes.

A distribuição dos volumes prostáticos foi a seguinte:

QUADRO 4.19_Distribuição dos volumes ecográficos do grupo de próstatas volumosas

Volume prostático (ml)	N.º	%
50-59	18	48
60-69	6	16.2
70-79	6	16.2
80-89	2	5.4
90-99	2	5.4
100-110	3	8.1

De notar que em 13 casos (35%) o volume prostático era >70 ml.

No grupo de doentes <50 o volume prostático médio foi de 32.9 ml sendo o desvio padrão de 8.47ml.

Dosimetria de pós-implante

Os quadros 4.20 a 4.24 comparam os dados dosimétricos de avaliação da qualidade dos implantes, efectuado por TAC aos 2 meses após a braquiterapia, nos respectivos grupos:

QUADRO 4.20_Avaliação de dosimetria dos doentes submetidos a braquiterapia (160 Gy) com ou sem hormonoterapia

Parâmetro	Volume prostático inferior a 50 cc		Volume prostático sup. a 50 cc		Valor de p
	DP	DP	DP	DP	
D90	165.03	29.0	179.4	23.4	0.018
D30 Uretra (eco)	182.4	25.4	188.2	28.1	0.241
V90	97.2	2.57	97.5	2.0	0.740
V100	93.7	4.8	95.3	3.3	0.103
V150	58.7	15.0	63.2	14.9	0.166
V160 Recto	1.07	1.0	1.5	1.2	0.045

QUADRO 4.21_Comparação entre D90 nos dois grupos

D90	Volume >50 cc	Volume <50 cc
Média	179.4	165.03
M + SD	202.8	194.03
Máximo	230	225
Mínimo	150	120

No grupo de volume prostático superior a 50 cc, detectou-se um D90 (próstata) médio de 179.4 Gy com desvio padrão de 23.4 Gy. O D90 variou entre um mínimo de 150 Gy e máximo de 230 Gy. Nenhum doente teve D90 inferior a 140 Gy. O número de doentes com D90 superior a 180 Gy foi de 14 (37.8%).

No restante grupo, o D90 prostático médio foi de 165.0 Gy com desvio padrão de 29.0 Gy (com valores máximo e mínimo de 225 e 120Gy). Apenas um doente neste subgrupo (próstatas menos volumosas) teve um implante de má qualidade, isto é, inferior a 140 Gy (120 Gy). O número de doentes com D90 superior a 180 Gy foi de 33 (24.5%)

Na comparação entre os dois grupos é de notar que, não obstante o grupo de próstatas volumosas apresentasse implantes de qualidade, porque nunca o D90 foi inferior ao mínimo de 140 Gy, em média apresentaram D90 superior ($p=0.018$).

Do ponto de vista da proporção de doentes com D90 superior a 180 Gy (37.8% no grupo **Maior 50** e 24.5% no grupo **Menor 50**) os dois grupos foram considerados homogêneos ($p=0.053$).

De notar que apenas ocorreu um caso em que o D90 foi inferior a 140 Gy. Este caso ocorreu no grupo de próstatas menos volumosas.

QUADRO 4.22_Comparação entre V100 nos dois grupos

V100	Volume >50 cc	Volume <50 cc
Média	95.3	93.7
M + SD	98.6	98.5
Máximo	99.87	99.8
Mínimo	87.5	72.7

Relativamente ao V100 (percentagem do volume prostático que recebeu 100% da dose prescrita, de 160 Gy) as diferenças entre os dois grupos não foram significativas (p=0.103).

QUADRO 4.23_ Comparação entre D30 (uretra) nos dois grupos

D30	Volume >50 ml	Volume <50 ml
Média	188.28	182.4
M + SD	216.3	207.8
Máximo	270	225
Mínimo	175	155

Não foi feita avaliação dosimétrica da uretra. Utilizámos os valores da planificação em tempo real. No grupo de próstatas volumosas, o D30 (Uretra) médio foi 188.28 Gy, sendo o valor máximo de 270 Gy. Apenas um doente apresentou um D30 (uretra) superior a 150% da dose prescrita. No restante grupo, o D30 foi de 182.4. O valor máximo foi de 225 Gy.

Comparativamente, os dois grupos manifestaram-se com valores de D30 semelhantes do ponto de vista estatístico. (p=0.241).

QUADRO 4.24_ Comparação entre R>1.3 nos dois grupos

V160R >1.3	Volume >50 ml	Volume <50 ml
Média	1.54	1.07
M + SD	2.79	2.07
Máximo	5.11	7.6

Relativamente ao volume de recto que recebeu 100% da dose de prescrição (160 Gy), V100 (recto), o valor médio, no grupo de próstatas volumosas, foi de 1.54 cc sendo o desvio padrão de 1.25 cc. O valor máximo foi de 5.11 cc. Treze doentes (35%) tiveram V100 (recto) superior a 1.3 cc.

No grupo restante, o V100 (recto) foi de 1.07 com desvio padrão de 1.0. O valor máximo foi de 7.6 cc. O número de doentes que ultrapassou o valor de 1.3 cc foi de 36 (26%).

Do ponto de vista da proporção de doentes cujo V100 (recto) era superior a 1.3 cc, os dois grupos foram considerados homogéneos (p=0.14).

Neste parâmetro, as próstatas volumosas apresentaram um V100 (recto) estatisticamente superior (p=0.045).

Doentes BCOMB

Dos 28 doentes tratados, apenas 5 (17%) tinham um volume prostático superior a 50 ml. Dado o número muito pequeno de doentes não se procedeu a análise estatística:

QUADRO 4.25_ Comparação da dosimetria

	Volume <50 ml	Volume >50 ml
Volume	29	63.5
D90	122.9	138.33
V100	95.19	97.6
D30U	134.95	139.6
V100R	0.51	0.36

Morbilidade Urinária

No momento do implante (momento zero), o IPSS, embora muito semelhante nos dois grupos (não havendo diferença significativa, $p=0.06$), manifestava uma tendência para valores médios e de desvio padrão mais elevados no grupo de próstatas volumosas:

FIGURA 4.12_ IPSS (média e desvio padrão) em ambos os grupos

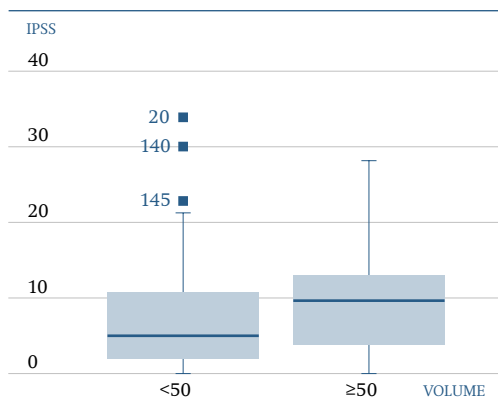
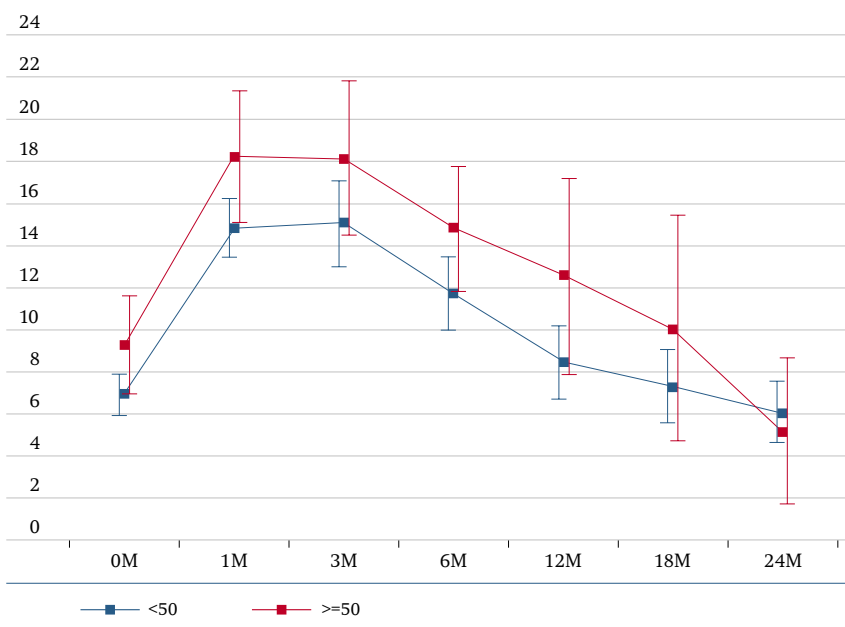


FIGURA 4.13_ Comparação de evolução do IPSS em ambos os grupos



QUADRO 4.26_ Estudo estatístico comparativo da evolução IPSS nos grupos volume superior a 50 ml e volume inferior a 50 ml - Teste Mann-Whitney U

0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
0.061	0.019	0.132	0.093	0.093	0.285	0.617

A figura anterior representa a evolução, no tempo, da média do IPSS nos dois grupos de pacientes (próstatas volumosas versus próstatas menos volumosas).

Em ambos os grupos há um agravamento do IPSS partindo, no momento do implante (0 M), de 7 para próstatas pouco volumosas e 9.5 para próstatas mais volumosas atingindo um pico ao primeiro e terceiro mês (15-15 e 19-18 respectivamente). Se, no momento zero, não havia diferenças estatísticas entre os dois grupos ($p=0.061$), no momento 1.º mês, a diferença já é relevante ($p=0.019$). Ao 3.º mês, os valores de IPSS voltam a ser semelhantes ($p=0.132$).

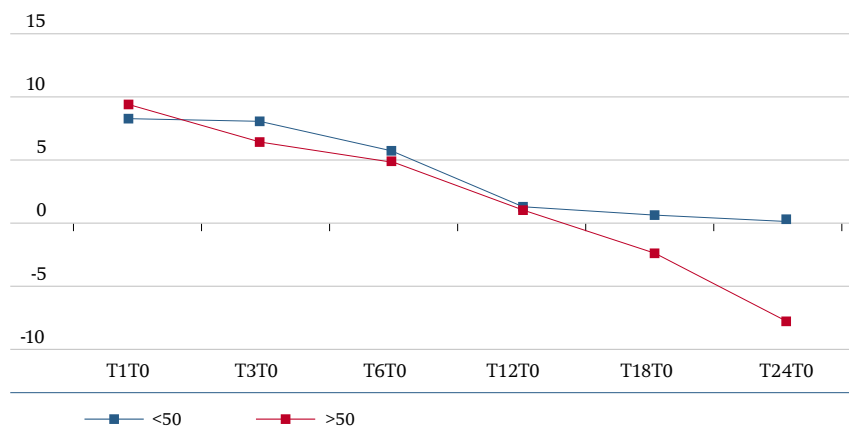
Do 3.º mês ao 12.º mês, há um alívio nas queixas urinárias manifestadas pelo decréscimo do IPSS. Neste período, os valores do IPSS entre os dois grupos são sempre estatisticamente semelhantes.

Ao 12.º mês, os grupos apresentam ambos o valor médio de IPSS ligeiramente acima do valor inicial (8 para próstatas menos volumosas e 12 para próstatas mais volumosas).

De notar que, embora a comparação dos dois grupos mostre a curva de evolução do IPSS, relativamente ao grupo de próstatas volumosas, que é sempre superior (obtem valores de IPSS sempre mais elevados), as diferenças entre os dois grupos quase nunca são estatisticamente significativas. As curvas são quase paralelas partindo, no grupo de próstatas mais volumosas, de um valor de base discretamente mais elevado havendo agravamento e alívio subsequentes sempre do mesmo valor.

O quadro seguinte exemplifica o que acabamos de demonstrar. Representa o diferencial do IPSS de um período no tempo em relação ao momento zero (agravamento ou alívio relativamente aos sintomas apresentados previamente ao implante):

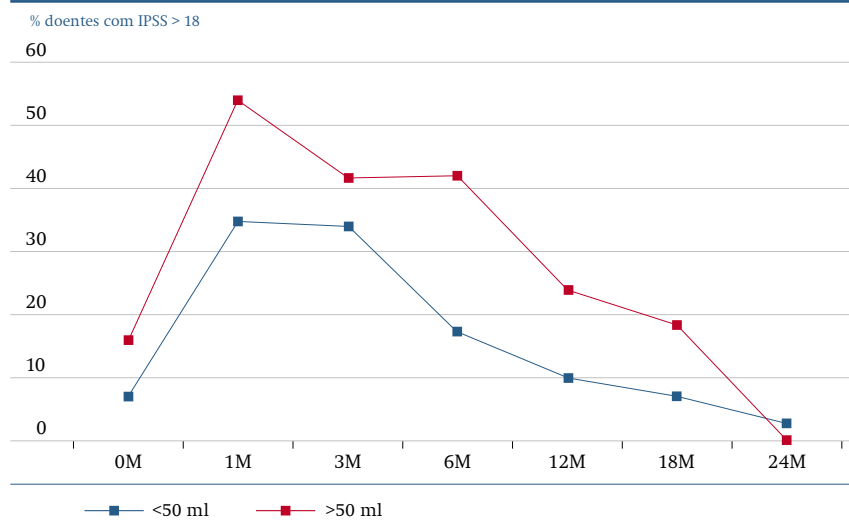
FIGURA 4.14_ Comparação da diferença do IPSS subtraído do IPSS inicial em ambos os grupos



As curvas que representam a variação do IPSS, relativamente ao momento zero, são perfeitamente sobreponíveis. Apenas a partir do momento 18 M é que a melhoria sintomática, no grupo de próstatas volumosas, começa a distanciar-se do que acontece no grupo restante. De facto, tratando-se de uma melhoria mais acentuada no grupo que tinha mais queixas, o resultado final revela que os dois grupos apresentaram ambos, na fase final de seguimento, valores de IPSS muito semelhantes.

Assim, sob os diversos pontos de vista, parece haver um impacto na sintomatologia urinária, semelhante nos dois grupos. No entanto, a percentagem de doentes, que atinge valores de IPSS muito desconfortáveis, é mais acentuada no grupo de próstatas volumosas:

FIGURA 4.15_ Evolução da proporção de doentes com IPSS superior a 18 em ambos os grupos



QUADRO 4.27_ Comparação estatística da percentagem doentes com IPSS superior 18 em ambos os grupos (valor de p)

	0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
Valor p	0.059	0.021	0.1767	0.006	0.053	0.108	0.50

Foi apenas ao 1.º e 6.º meses que se notaram diferenças significativas na proporção de doentes com sintomatologia muito acentuada entre os dois grupos.

Do ponto de vista da alteração da qualidade de vida (questão 8 do questionário de IPSS) a evolução é paralela às curvas descritas para o IPSS e entre os dois grupos (não volumosas e volumosas):

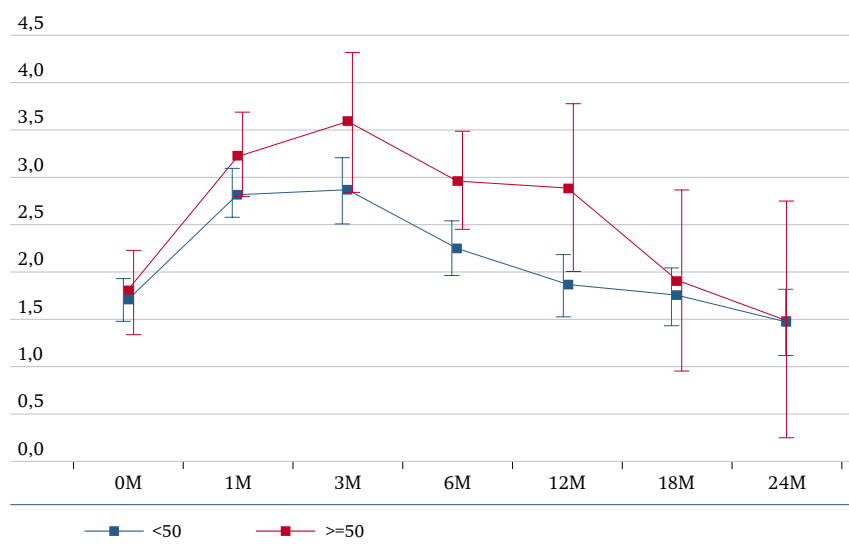
Partem de valores anteriores ao implante de 1.7 e 1.8, sofrem agravamento para 2.8 e 3.2 no 1.º mês e 2.9 e 3.6 ao 3.º mês, com alívio a partir do 6.º mês.

Ao fim dos 12 meses, os valores são manifestamente superiores aos obtidos previamente ao implante apenas no grupo de próstatas volumosas. Ao 6.º mês e 12.º mês as diferenças são estatisticamente significativas com $p=0.006$

e $p=0.028$ respectivamente. De facto, as próstatas de volume elevado sentem um menor alívio sintomático no segundo semestre de tratamento.

Continua a haver melhoria significativa até aos dois anos de tratamento: as respostas ao questionário revelam valores sobreponíveis aos valores de entrada e os dois grupos aproximam-se.

FIGURA 4.16_Evolução QoL em ambos os grupos



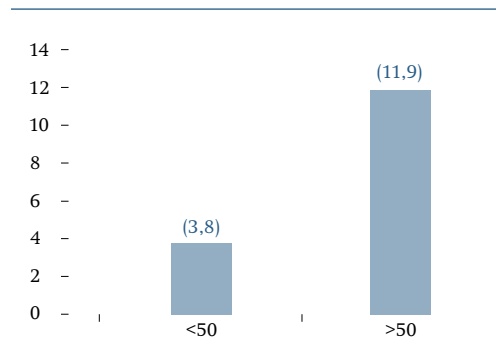
QUADRO 4.28_Estudo estatístico comparativo da evolução do QoL em ambos os grupos - Teste Mann-Whitney U

0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
0.663	0.171	0.66	0.6	0.28	0.788	0.920

Taxa de Retenção Urinária

A taxa de retenção urinária é de 3.8% e 11.9% nos grupos de próstatas pouco volumosas e muito volumosas, respectivamente. As diferenças entre os dois grupos não são estatisticamente significativas ($p=0.054$ no teste de Chi-Quadrado – Teste exacto de Fisher).

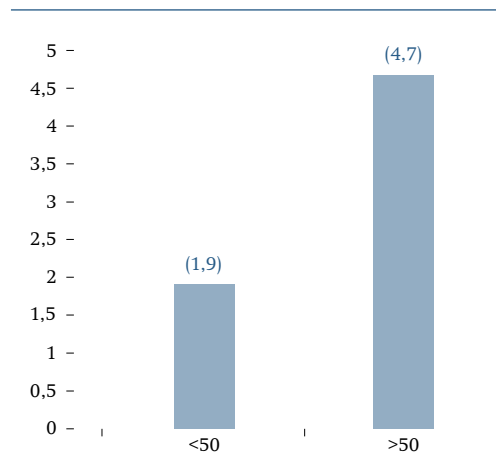
FIGURA 4.17_ Taxa de retenção urinária em ambos os grupos



Taxa de RTU-P, posterior

A taxa de ressecção transuretral prostática posterior à braquiterapia foi de 1.9 e 4.7% nos dois grupos. Também, neste aspecto, se pode concluir sobre a homogeneidade dos dois grupos relativamente à taxa de retenção urinária ($p=0.286$ no teste de Chi-quadrado – Teste exacto de Fisher)

FIGURA 4.18_ Taxa de RTU-P posterior a braquiterapia em ambos os grupos



RESULTADOS: GRUPO HORM (HORMONOTERAPIA) VERSUS GRUPO NHORM (SEM HORMONOTERAPIA)

204 doentes foram submetidos a braquiterapia prostática, associada ou não, a radioterapia externa. Deste grupo, 75% (154 doentes) foram tratados sem hormonoterapia, neo ou adjuvante (grupo NHORM), enquanto que os restantes 25% (50 doentes) se sujeitaram a tratamento hormonal concomitante (grupo HORM).

Os quadros 4.29 e 4.30 apresentam as características dos pacientes imediatamente anteriores ao implante prostático:

No primeiro quadro, apresentam-se a idade, volume prostático, IPSS e QoL. Relativamente a estes parâmetros, exceptuando a idade, os dois grupos de doentes foram estatisticamente semelhantes.

No entanto, o IPSS e QOL foram ligeiramente superiores no caso de doentes tratados com hormonoterapia neo e adjuvante.

QUADRO 4.29_ Características de base de entre os doentes submetidos a braquiterapia (160 Gy) ou braquiterapia (110 Gy) combinada com Radioterapia Externa associada ou não a Hormonoterapia

	Sem Hormonoterapia	Com Hormonoterapia	Valor de p
N.º	154	50	
%	75	25	
Idade Média	63.82	66.22	0.029
Desvio Padrão	6.77	6.47	
Volume prostático (ml)	38.84	41.05	0.52
Desvio padrão	15.04	22.59	
IPSS inicial	6.95	8.72	0.31
DP	5.89	7.78	
QoL inicial	1.61	2.04	0.072
DP	1.3	1.5	

Pela análise, verifica-se que;

A idade média é, respectivamente, de 63.82 e 66.22. O volume prostático no primeiro grupo é de 38.84 e 41.05 no 2.º grupo. O IPSS e QoL são de 6.95 e 1.61 versus 8.72 e 2.04.

No quadro 4.30, apresentam-se os parâmetros relativos aos factores de prognóstico dos dois grupos de pacientes:

Sublinhe-se todavia que, sendo o grupo de risco acrescido dos doentes uma determinante para efectuar hormonoterapia neo e adjuvante, os dois grupos foram substancialmente diferentes.

QUADRO 4.30_ Comparação das características de base entre NHORM e HORM

Parâmetro	Sem Hormonoterapia	Com Hormonoterapia
PSA inicial (ng/ml) Média	9.5	16.72
Desvio padrão	7.4	12.31
Somatório de Gleason (%)	79	48
Inferior ou igual a 6	18	34
Igual a 7	3	18
Igual ou superior a 8		
Estádio	81	73
T1c		
T1a	1	2
T1b	0	2
T2a	16	18
T2b	2	4
T3	0	0
Braqui (160 Gy)	91	67
RE complementar (%)	9	33

Assim:

O PSA inicial foi substancialmente superior no 2.º grupo (16.72 para 9.57).

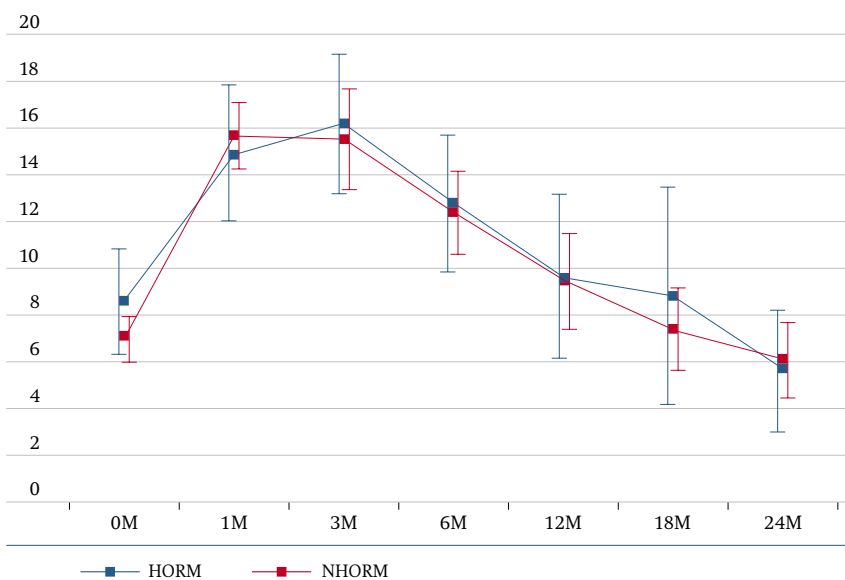
No grupo NHORM a grande maioria de pacientes teve soma de Gleason igual ou inferior a 6 (79%), esta diminuiu para metade (48%) no grupo HORM. Relativamente ao estágio clínico, a elevada percentagem de doentes t1c classificados no grupo NHORM também diminuiu no grupo HORM (de 81 para 73%).

A percentagem de doentes a que se associou radioterapia externa em cada um dos grupos foi igualmente muito diferente 33% no grupo da hormonoterapia contra apenas 9% no outro grupo.

Morbilidade Urinária

A morbilidade urinária, apresentada pela evolução do IPSS e QoL durante os 24 meses de follow up, foi muito semelhante nos dois grupos. Na verdade, as curvas são praticamente sobreponíveis, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre elas.

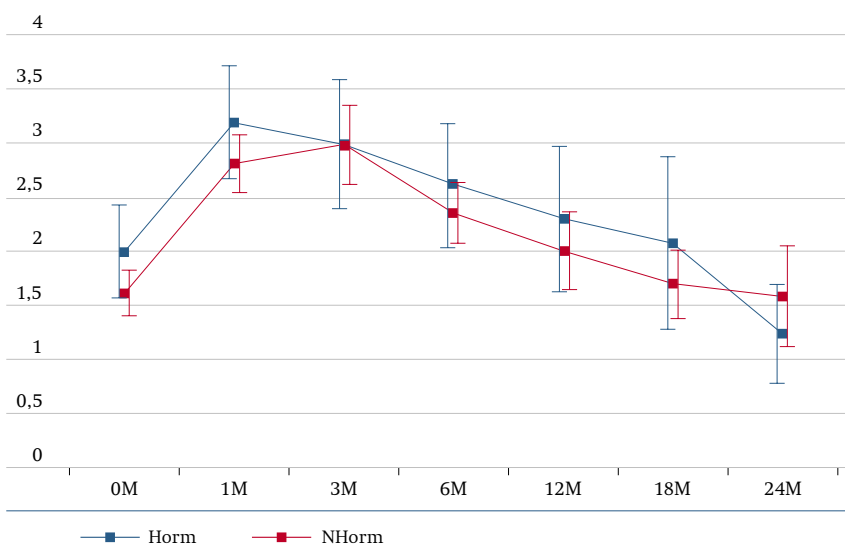
FIGURA 4.19_ Comparação da evolução IPSS nos grupos HORM e NHORM



QUADRO 4.31_ Valor de p no estudo comparativo entre HORM e NHORM - Teste Mann-Whitney U

0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
0.314	0.642	0.571	0.762	0.864	0.783	0.713

FIGURA 4.20_ Comparação da evolução QoL nos grupos HORM e NHORM



Morbilidade sexual

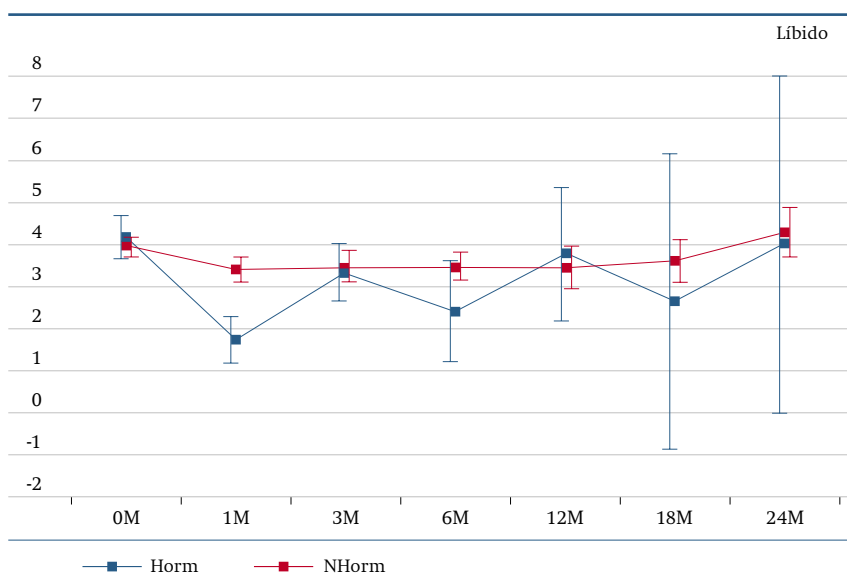
Foram avaliados apenas os pacientes com vida sexual activa no momento do tratamento, e que designámos de “potentes”. Trataram-se de doentes que obtiveram a classificação igual ou superior a 4 na questão erecção do BSFI.

A morbilidade sexual é apresentada pela evolução do somatório de questões do “Brief Sexual Function Inventory” nos 5 domínios: Líbido, Ereções, Ejaculação, Incómodo e Satisfação.

Líbido

É possível obter classificações entre 0 e 8 nas questões relativamente à líbido.

FIGURA 4.21_ Comparação da evolução da líbido nos grupos HORM e NHORM



QUADRO 4.32_ Valor de p no estudo comparativo entre HORM e NHORM Teste Mann-Whitney U

0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
0.850	<0.0001	0.768	0.037	0.693	0.454	0.861

No momento inicial, os dois grupos de doentes apresentam ambos o valor de 4, em 8 possíveis.

O grupo NHORM apresentou um decréscimo ligeiro no primeiro mês, mantendo-se estável até ao 18.º mês e sofrendo, então, uma elevação para o valor de 4.3/8.

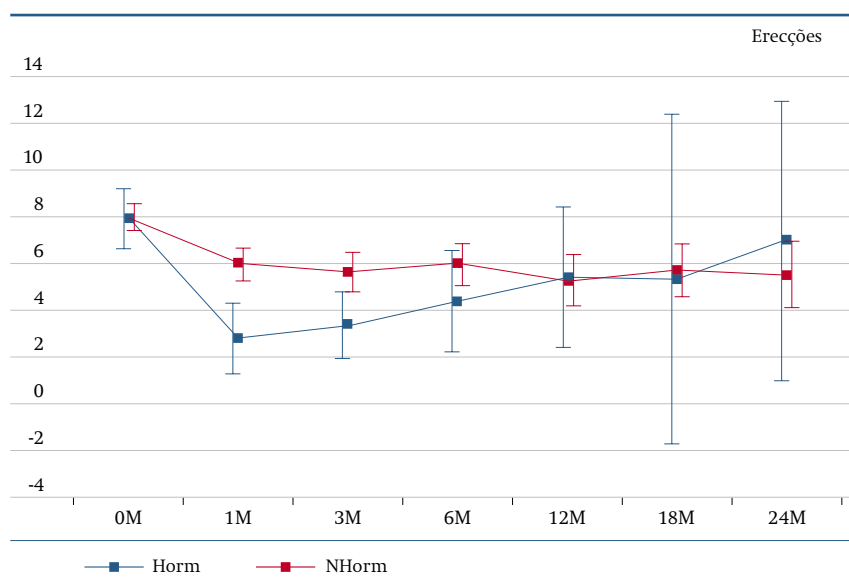
Os doentes HORM tiveram uma evolução flutuante: sofreram um decréscimo acentuado para 1.75/8 imediatamente ao primeiro mês. Este valor elevou-se para 3.3 ao 3.º mês e desceu para 2.4 ao 6.º mês. Nova elevação aos 12 meses (3.7) e agravamento ao 18.º mês (2.6). Terminou ao 24.º mês com a classificação de 4 em 8 possíveis.

Não obstante esta evolução, com agravamento e melhoria sucessivos no grupo HORM comparada com uma evolução em planalto do grupo NHORM, foi apenas no 1.º mês e 6.º mês que se notaram diferenças com significado estatístico nos dois grupos de pacientes.

Erecção

Relativamente à erecção é possível obter os resultados de 0 a 12.

FIGURA 4.22_ Comparação da evolução das erecções entre os grupos Horm e NHorm



QUADRO 4.33_ Valor de p no estudo comparativo entre HORM e NHORM - Teste Mann-Whitney U

	0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
	0.661	<0.0001	0.198	0.166	0.880	0.736	0.557

O grupo HORM apresentou decréscimo acentuado ao 1.º mês de 8 para 2.75 sofrendo, de seguida, elevação gradual. Aos 12 meses apresentava o valor de 5.4 muito semelhante ao grupo NHORM e aos 24 meses a sua classificação chega mesmo a ser superior (7.12).

O grupo NHORM, porém, apresentou ligeiro decréscimo ao 1.º mês (6/12) que se manteve ao longo dos 24 meses, com ligeira flutuação. Aos 12 meses apresenta o valor mais baixo (5.2). Aos 24 meses apresentou o valor de 5.5.

Em conclusão, a comparação estatística entre os dois grupos de pacientes, resultou que o grupo HORM, apenas no momento 1 mês, se apresentou estatisticamente diferente de NHORM ($p < 0,001$).

Percentagem de doentes potentes no momento Zero

Do grupo não sujeito à terapêutica hormonal 75% estavam potentes no momento da braquiterapia.

Não obstante a terapêutica hormonal, 44% dos doentes mantiveram vida sexual activa no momento do implante.

Percentagem de doentes que se mantêm potentes ao longo dos 24 meses

Analisando a evolução da percentagem dos doentes que, estando potentes inicialmente, se mantêm potentes ao longo dos 24 meses nota-se que:

Os doentes NHORM sofreram um decréscimo logo no primeiro mês para 77%. No entanto, a percentagem de doentes potentes manteve-se sempre superior a 70%. É apenas no 12.º mês que a percentagem de doentes potentes baixou para 61%. Ao 24.º mês 75% dos pacientes estavam potentes.

O grupo de pacientes sujeitos a hormonoterapia (HORM) sofreu um decréscimo muito acentuado ao 1.º mês (31%). No entanto, a partir do 3.º mês e até ao 24.º mês, a percentagem de doentes potentes foi muito próxima do grupo anterior. Curiosamente, ao 24.º mês, todos os doentes que fizeram hormonoterapia neo e adjuvante, neste subgrupo de doentes inicialmente potentes, estavam potentes.

FIGURA 4.23_ Comparação da % doentes potentes no momento inicial nos grupos Horm e NHorm

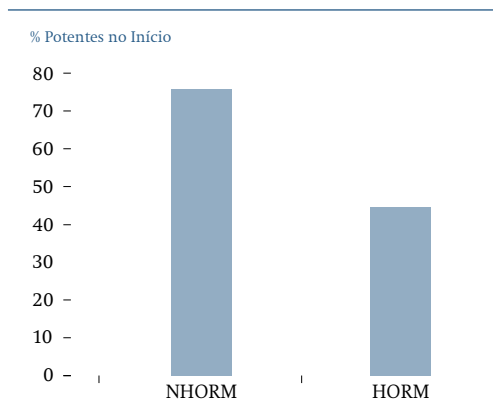
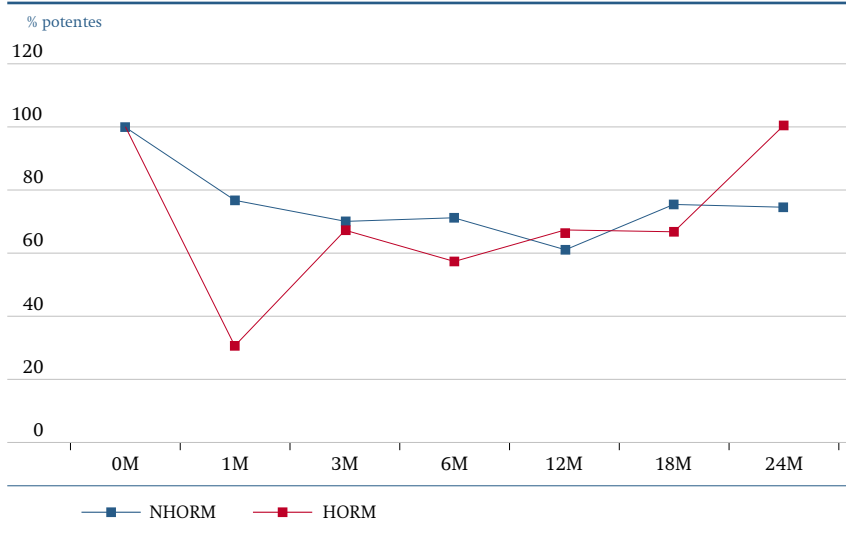


FIGURA 4.24_ Comparação da evolução da % doentes potentes nos grupos NHORM HORM



QUADRO 4.34_ Comparação da evolução da % de doentes potentes nos grupos HORM e NHORM

	0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
SH (%)	100	77	70	72	61	76	75
CH (%)	100	31	67	58	67	67	100
Valor de p	1	<0.0001	0.851	0.307	0.726	-	-

Ejaculação

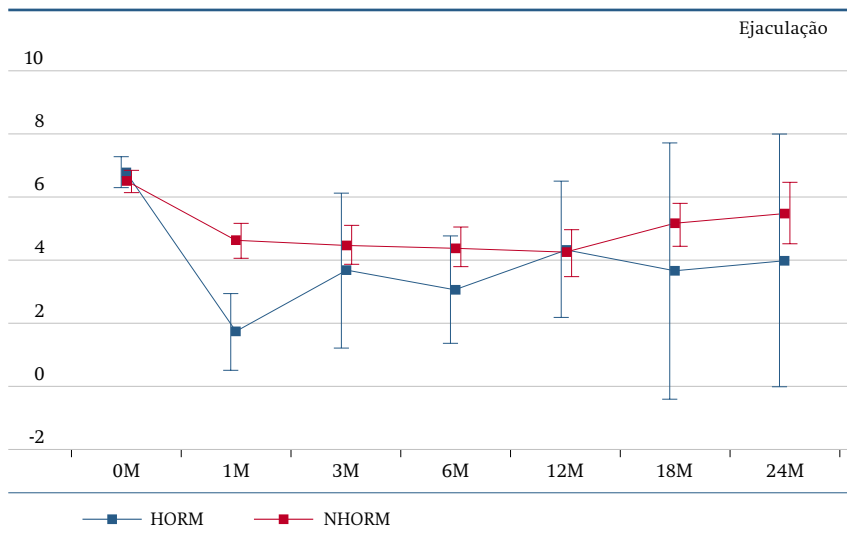
Relativamente à ejaculação, a evolução foi comparável à descrita para as ereções:

Os doentes NHORM apresentaram ligeiro agravamento ao 1.º mês, que se manteve, atingindo os valores iniciais apenas no 2.º ano.

Os doentes HORM sofreram agravamento acentuado ao 1.º mês com recuperação subsequente, mas manifestando alguma flutuação e nunca atingindo os valores iniciais.

Estatisticamente, foi apenas no 1.º mês que os dois grupos se diferenciam para ($p < 0.0001$)

FIGURA 4.25_ Comparação da evolução da ejaculação nos grupos HORM e NHORM



QUADRO 4.35_ Valor de p no estudo comparativo entre HORM e NHORM - Teste Mann-Whitney U

0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
0.890	0	0.510	0.140	0.817	0.406	0.383

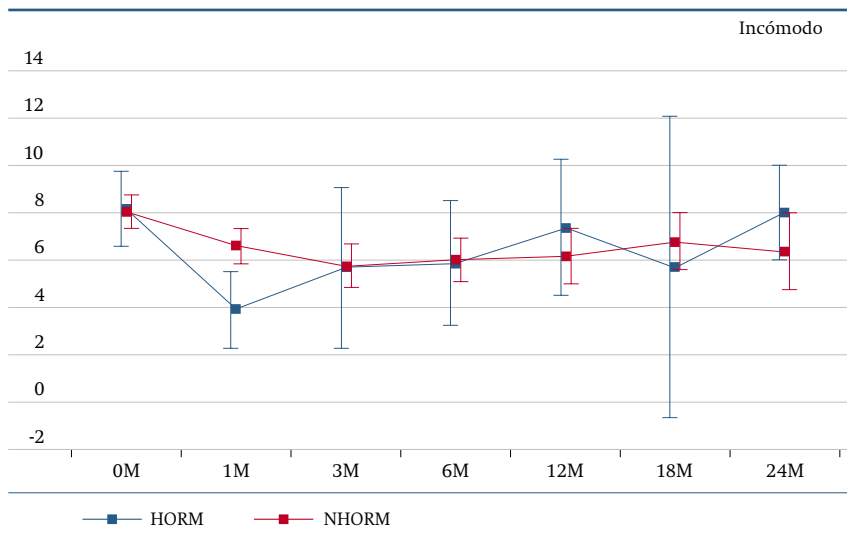
Incómodo

O grupo NHORM apresentou ligeiro agravamento do 1.º ao 3.º mês recuperando, lenta e discretamente, até ao 24.º mês.

O grupo HORM sofreu agravamento acentuado ao 1.º mês com melhoria acentuada ao 3.º, sendo a evolução a partir de então ligeiramente flutuante mas ao nível do grupo NHORM.

Concluindo, apenas se detectou uma diferença estatisticamente significativa ao 1.º mês, entre os 2 grupos.

FIGURA 4.26_ Comparação da evolução do incómodo nos grupos HORM e NHORM



QUADRO 4.36_ Comparação da evolução do incómodo entre HORM e NHORM – Teste Mann-Whitney U

0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
0.801	0.009	0.935	0.994	0.429	0.484	0.455

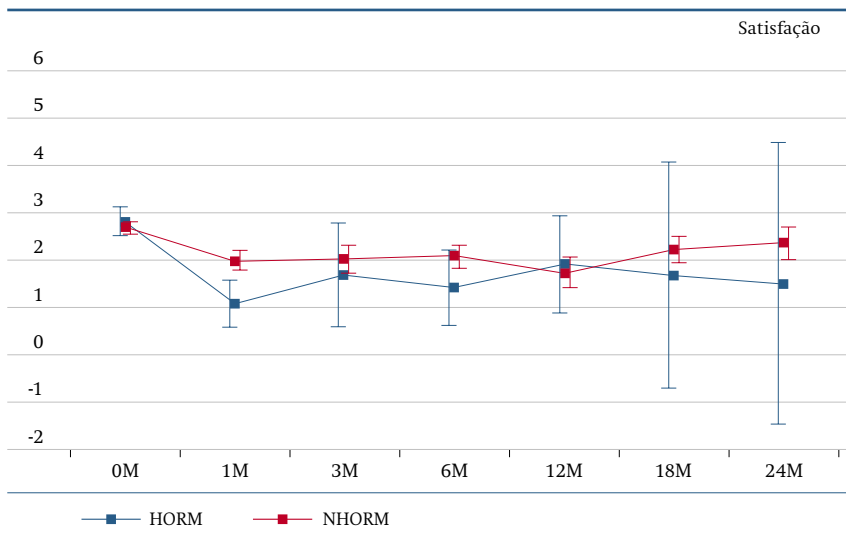
Satisfação

Também ao nível da satisfação se notou um agravamento para ambos os grupos ao 1.º mês. A diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,002$).

Nos doentes NHORM, o decréscimo ao 1.º mês foi mais discreto e a recuperação subsequente foi lenta e progressiva até ao mês 24, momento em que os valores da satisfação foram semelhantes aos valores de entrada.

Os doentes HORM tiveram um decréscimo acentuado ao 1.º mês com recuperação flutuante desde então, mantendo, no entanto, valores sempre inferiores aos obtidos à entrada.

FIGURA 4.27_ Comparação da evolução da satisfação nos grupos HORM e NHORM



QUADRO 4.37_ Comparação da evolução da satisfação entre HORM e NHORM - Teste Mann-Whitney U

0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
0.48	0.002	0.684	0.152	0.575	0.460	0.579

RESULTADOS: IPSS BAIXO VERSUS IPSS ELEVADO

Neste estudo, impunha-se-nos, naturalmente, a análise do IPSS. Nessa perspectiva analisámos a evolução do IPSS nos doentes em que este parâmetro era muito elevado (acima de 18) ou apenas moderadamente elevado (acima de 15) e comparámos com os doentes com sintomatologia urinária menos acentuada.

Os quadros seguintes apresentaram de forma comparativa as características de base de cada grupo (IPSS superior ou inferior a 18):

QUADRO 4.38. Características de base de entre os doentes submetidos a braquiterapia em que o IPSS inicial era inferior a 18 ou igual ou superior a 18

Parâmetro	IPSS<18	IPSS=>18	Valor de p
N.º	176	17	
Idade Média	64.27	66	0.317
Desvio Padrão	6.91	5.07	
IPSS	5.95	22.18	
DP	4.49	4.57	
QoL	1.57	3.18	
DP	1.29	1.33	
Ecografia (volume)	38.11	44.64	0.124
DP	16.22	20.45	

Os dois grupos diferenciaram-se claramente nos parâmetros do IPSS e QoL e foram estes parâmetros que serviram de base à sua constituição:

O grupo com menos queixas urinárias apresentou um somatório de IPSS de 5.95 (DP de 4.49) e QoL de 1.57 (DP de 1.29) enquanto que o restante grupo apresentou somatório de IPSS de 22.18 (DP de 4.57) e QoL de 3.18 (DP de 1.33).

Relativamente à idade e volume ecográfico, os dois grupos foram estatisticamente homogêneos ($p=0.317$ e $p=0.124$).

O quadro 4.39 apresenta as características clínicas dos dois grupos de pacientes. Curiosamente os dois grupos foram substancialmente diferentes quando à soma de Gleason e, conseqüentemente, nas modalidades terapêuticas instituídas:

O grupo de IPSS elevado apresentou uma percentagem muito elevada de doentes com Gleason superior a 7 (18% versus 5%). Neste grupo de pacientes as modalidades terapêuticas com associação a hormonoterapia ou radioterapia externa foram, conseqüentemente, mais frequentes (29 e 35% contra 12 e 23%).

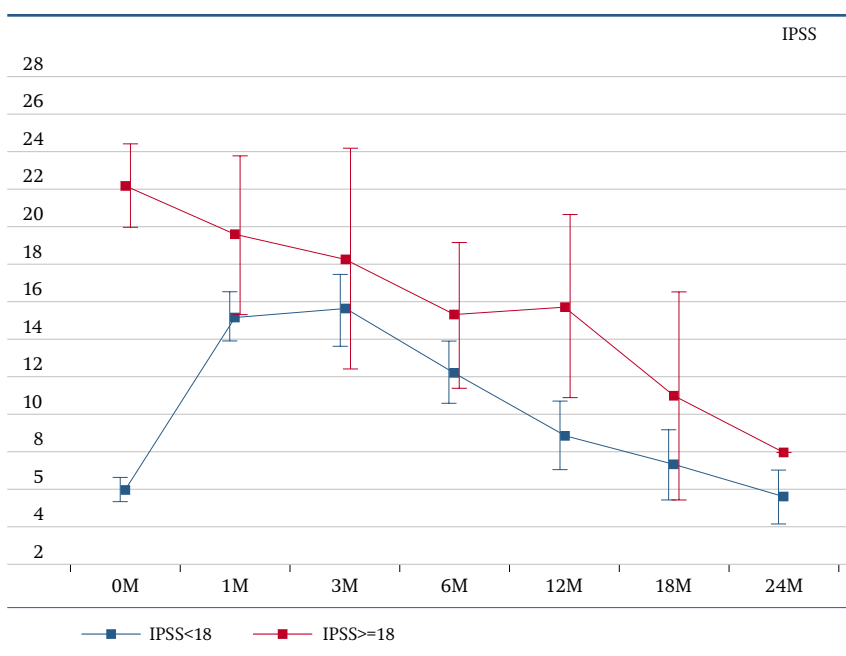
Relativamente ao PSA inicial os grupos foram semelhantes.

QUADRO 4.39_ Características de base de entre os doentes submetidos a braquiterapia em que o IPSS inicial era inferior a 18 ou igual ou superior a 18

Parâmetro	IPSS inferior a 18	IPSS igual ou superior a 18
PSA inicial (ng/ml)		
Média	11,13	10.2
Desvio padrão	9.7	6.2
Somatório de Gleason (%)		
Inferior ou igual a 6	74	59
Igual a 7	20	24
Igual ou superior a 8	5	18
Estádio		
T1c	76	82
T1a	1	0
T1b	1	0
T2a	16	18
T2b	3	0
T3	0	0
Braqui (160 Gy)	88	71
RE complementar (%)	12	29
Hormonoterapia (%)	23	35

O gráfico seguinte apresenta a evolução do IPSS nos dois grupos de pacientes ao longo dos 24 meses de acompanhamento.

FIGURA 4.28_ Comparação da evolução do IPSS nos grupos >18 e <18



QUADRO 4.40_ Comparação do IPSS entre >18 e <18 - Teste Mann-Whitney U

0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
<0.001	0.078	0.044	0.115	0.006	0.103	0.311

Ao longo dos 24 meses a evolução do IPSS manifestou-se de forma diferente nos dois grupos:

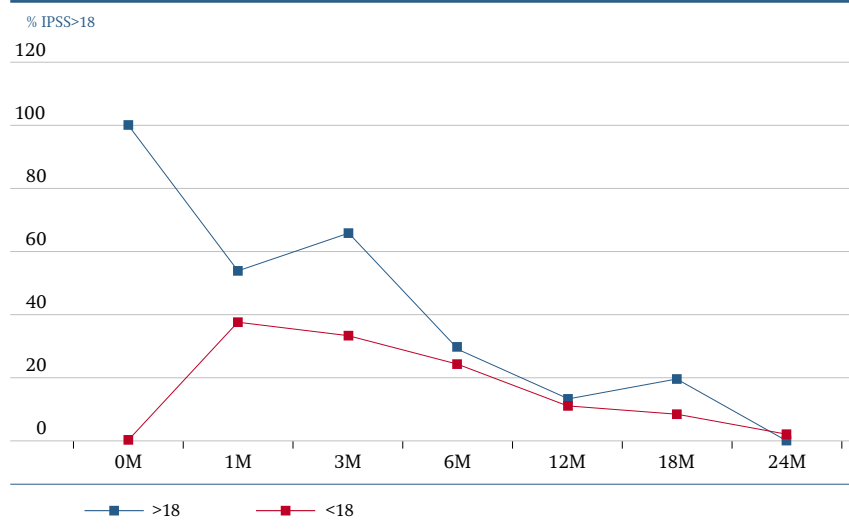
O grupo de IPSS inferior a 18 apresentou a curva característica com ponto de partida no valor de 5.95, agravamento ao 1 mês e melhoria muito discreta até ao 3.º mês, seguido de melhoria franca até ao 24.º mês, momento em que o valor médio do IPSS foi semelhante ao valor no momento zero.

O valor médio do IPSS no grupo de IPSS superior a 18 era, inicialmente, muito elevado (22.18); no entanto, este valor decresceu, discretamente, nos primeiros 3 meses e manteve um alívio moderado e progressivo até ao momento 24 meses. Este decréscimo decorreu a um ritmo semelhante ao do outro grupo representado por uma curva paralela, mas alguns valores acima. No final do 24.º mês, o valor médio do IPSS foi francamente mais baixo que o valor inicial, neste grupo de pacientes.

A percentagem de doentes que apresentam IPSS superior a 18

Comparámos nos dois grupos a percentagem de doentes que, em cada momento, apresentava sintomatologia urinária muito elevada, definida pelo IPSS superior a 18 (gráfico e quadro seguintes):

FIGURA 4.29_ Comparação da evolução da % de doentes com IPSS>18 nos grupos IPSS>18 e IPSS<18



QUADRO 4.41_ Comparação da evolução da % doentes com IPSS>18 em ambos os grupos

	0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
IPSS>18 (%)	100	54	67	30	14	20	0
IPSS<18(%)	0	38	33	23	14	8	3
Valor de p	-	0.256	0.053	0.640	-	-	-

O grupo IPSS<18 apresentou, ao 1.º mês, uma percentagem máxima de 38% dos pacientes com sintomatologia urinária muito acentuada. Este valor foi progressivamente diminuindo: ao 6.º mês 23% dos pacientes tinham sintomatologia intensa enquanto que, ao fim de 1 e 2 anos, apenas 14% e 3% tinham IPSS superior a 18.

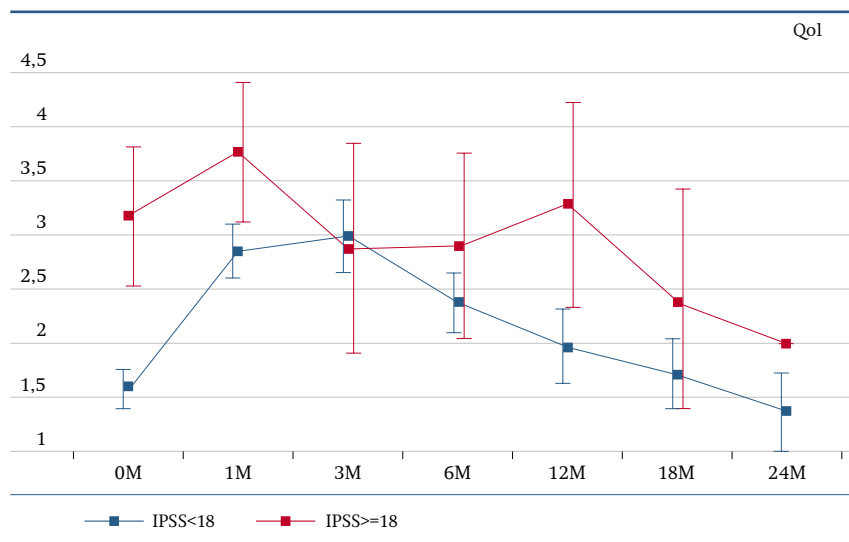
No grupo IPSS superior a 18, no momento zero, todos os doentes tinham sintomatologia intensa (100%). No entanto, logo no primeiro e terceiro meses, essa percentagem desceu, acentuadamente, para 54 e 67%, respecti-

vamente. Ao 6.º mês, a percentagem de doentes com sintomatologia intensa aproxima-se da percentagem existente no grupo anterior (30 e 23 respectivamente). Até ao 24.º mês, as percentagens de doentes com sintomatologia intensa foi muito semelhante nos dois grupos de doentes.

Evolução da questão de qualidade de vida

O gráfico seguinte representa a evolução da qualidade de vida nos dois grupos de pacientes ao longo dos 24 meses de seguimento.

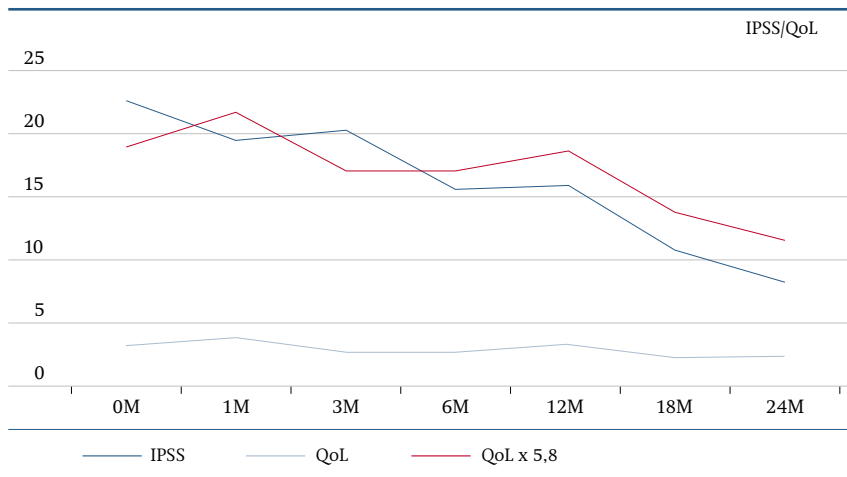
FIGURA 4.30 _ Comparação da evolução do QoL
IPSS>18 e IPSS<18



A evolução de QoL nos pacientes IPSS<18 é caracteristicamente paralela à evolução do IPSS no mesmo grupo de pacientes: agravamento ao 1.º e 3.º meses com melhoria progressiva até aos 24 meses.

O grupo IPSS elevado apresenta uma evolução flutuante: agravamento imediato ao primeiro mês, alívio ao 3.º mês, planalto até ao 6.º mês, seguindo-se novo agravamento ao 12.º mês e alívio subsequente até ao 24.º mês. Esta evolução foi inesperada após a observação da curva do IPSS para este grupo. No gráfico seguinte, apresentamos as curvas de IPSS e QoL para este grupo de pacientes, ilustrando a falta de paralelismo nos primeiros 12 meses.

FIGURA 4.31_ Comparação da evolução do IPSS e QoL apenas no grupo IPSS>18



Fizemos nova análise da evolução do IPSS nos doentes em que este valor médio era superior ou inferior a 15:

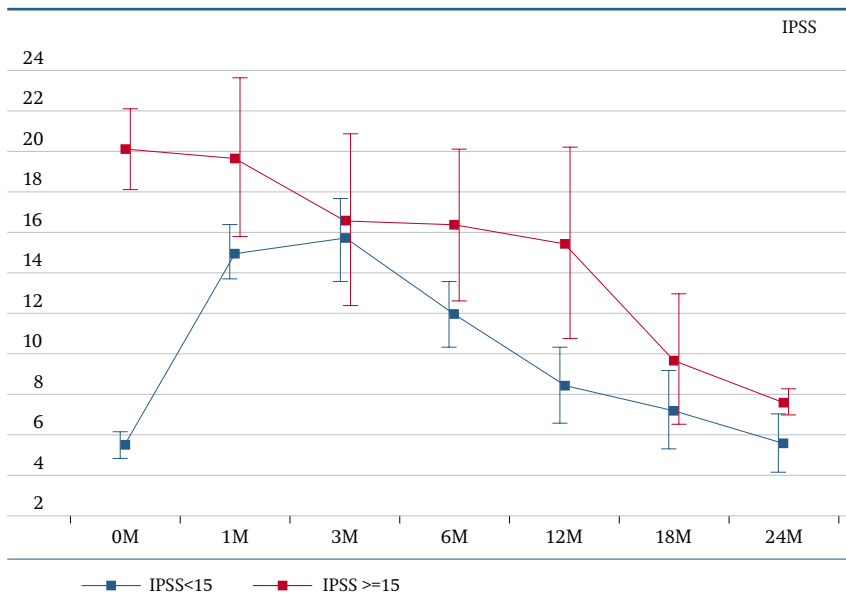
Novamente foram constituídos dois grupos de pacientes estatisticamente semelhantes relativamente ao volume prostático.

QUADRO 4.42_ Características de base de entre os doentes submetidos a braquiterapia em que o IPSS inicial era inferior ou superior a 15

Parâmetro	IPSS inferior a 15	IPSS igual ou superior a 15	Valor de p
N.º	166	25	
Idade Média	63.98	67.36	0.02
Desvio Padrão	6.88	5.28	
IPSS	5.56	20.82	
DP	4.14	4.75	
QoL	1.51	3.23	
DP	1.23	1.31	
Ecografia (volume)	37.83	44.41	0.182
DP	15.37	23.24	

O gráfico seguinte representa a evolução do IPSS nos dois grupos de pacientes ao longo dos 24 meses de seguimento.

FIGURA 4.32_ Comparação da evolução do IPSS nos grupos IPSS>15 e IPSS<15



QUADRO 4.43_ Comparação da evolução do IPSS>15 e <15 Teste Mann-Whitney U

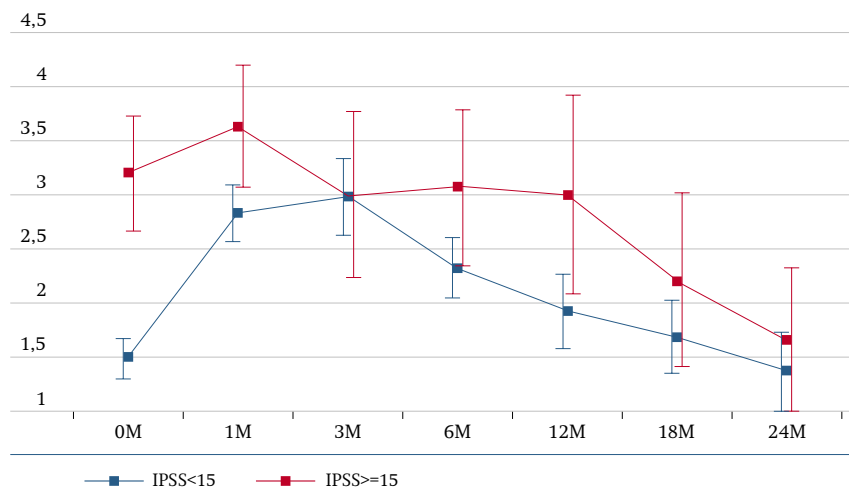
0M	1M	3M	6M	12M	18M	24M
<0.001	0.034	0.017	0.021	0.002	0.059	0.349

A evolução do IPSS no grupo de IPSS inferior a 15 foi novamente característica com agravamento ao 1.º mês e melhoria a partir do 3.º mês.

A curva relativa aos doentes com IPSS superior a 15 desenha um planalto nos primeiros 3 meses: parte de um valor de IPSS muito elevado (20.82) que se mantém inalterável. Sofre melhoria significativa a partir do 3.º mês, desenhando até ao 24.º mês uma curva quase paralela à do grupo de IPSS mais baixo. Ao 24.º mês, o IPSS médio é francamente melhor que no início.

A curva de QoL no grupo de IPSS<15 mantém as características habituais de agravamento nos primeiros meses, seguida de alívio subsequente. No grupo de IPSS>15, a curva de QoL mantém a flutuação descrita para IPSS>18, embora de forma menos acentuada.

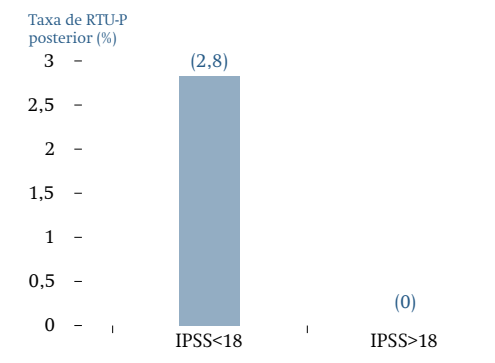
FIGURA 4.33_ Comparação da evolução do QoL nos grupos IPSS>15 e IPSS<15



Taxa de RTU-P posterior e de Retenção Urinária

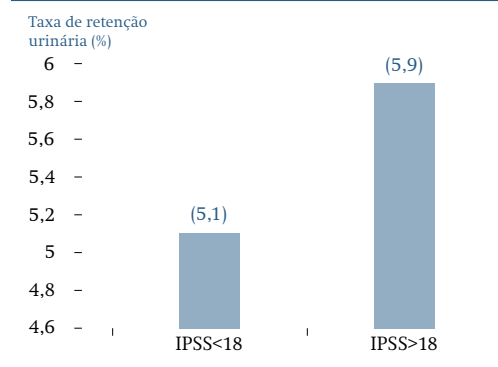
A taxa de ressecção transuretral da próstata foi superior no grupo de IPSS inferior a 18 (2.8% e 0% respectivamente). No entanto, não se demonstrou haver diferenças estatísticas entre os dois grupos para $p=1$ nos testes de Chi-Quadrado – Teste exacto de Fisher.

FIGURA 4.34_ Comparação da taxa de retenção urinária nos grupos IPSS<18 e IPSS>18



O risco de retenção urinária foi ligeiramente superior no grupo de IPSS superior a 17. (5.9% para 5.1%). Não se identificaram diferenças estatísticas para $p=1$ nos testes de Chi-Quadrado – Teste exacto de Fisher.

FIGURA 4.35_ Taxa de retenção urinária entre IPSS>18 e IPSS<18



5

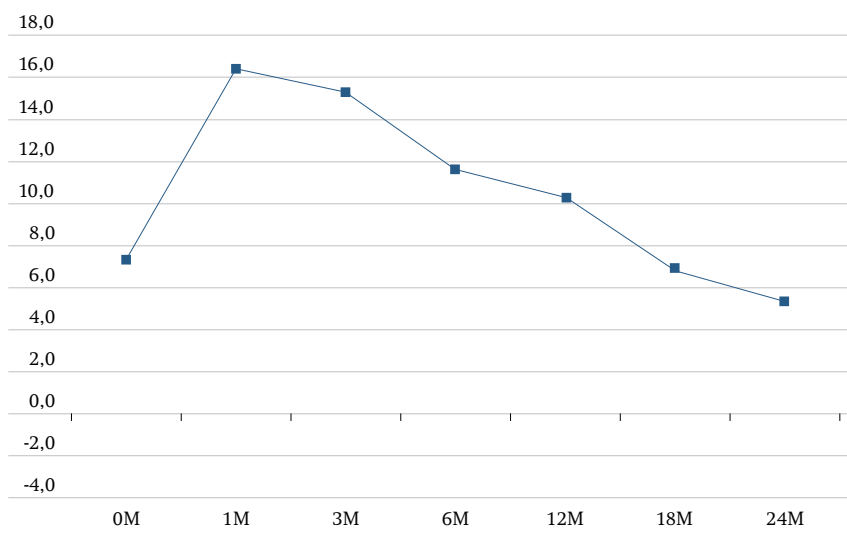
Discussão

A grande maioria de doentes submetidos a braquiterapia prostática apresenta morbidade urinária devido aos efeitos da radiação sobre a uretra prostática e sobre o trígono. Esta sintomatologia pode ser medida pela pontuação obtida nos questionários de IPSS e QoL.

Na nossa série, registámos a evolução do IPSS e da QoL, inicial e ao longo do tempo de seguimento, nos doentes tratados com braquiterapia em monoterapia. É de notar que os doentes que incluímos nesta avaliação designados de MONO (monoterapia) incluem 19% de doentes sob terapêutica hormonal temporária (3 a 6 meses iniciais).

A média dos valores de IPSS e QoL apresentados ao longo dos meses de seguimento desenham curvas características já apresentadas por outros autores [STONE E STOCK, 2002; MERRICK ET AL, 2000; DESAY ET AL, 1998]:

FIGURA 5.1_ Evolução do IPSS: Monoterapia



Na verdade, a média do IPSS e da QoL sofreu um agravamento importante ao primeiro mês, mantendo-se elevada ao 3.º mês. A partir desta altura, o IPSS e a QoL sofreram uma melhoria gradual apresentando, ao 12.º mês, valores muito próximos dos valores iniciais. Ao 18.º mês, os valores médios de IPSS e QoL foram iguais aos valores de início.

Estes resultados são sobreponíveis aos publicados nos centros de referência internacionais de braquiterapia prostática [STONE E STOCK, 2002]:

QUADRO 5.1_ Evolução do IPSS em diversas séries de braquiterapia

Estudo	N.º	Tratamento	IPSSinicial	IPSS 1.ºM	IPSS 12.ºM
Pinheiro	173	I ¹²⁵	7.2	16.3	10.1
Lee	31	I ¹²⁵	8.3	18.4	10.2
Desai	117	I ¹²⁵	6	14	8
Merrick	170	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³ /RE	5.7	12	4.6

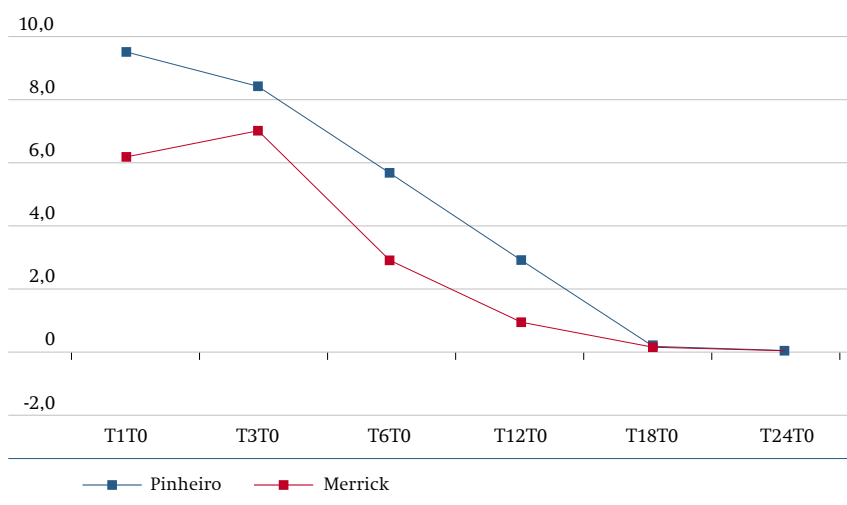
MODIFICADO DE STONE E STOCK, 2002

De facto, Kleinberg [KLEINBERG ET AL, 1994] constatou que 80% dos doentes submetidos a braquiterapia prostática apresentavam agravamento da sintomatologia urinária ao 2.º mês, agravamento que se mantinha durante um ano em 45% dos doentes.

Na perspectiva de analisar a variação do IPSS, relativamente ao momento do implante, isto é, o agravamento das queixas urinárias, em cada momento, e em relação com o momento do implante, verificámos que, a nossa série se comporta de modo semelhante à série de Merrick [MERRICK ET AL, 2000], habitualmente considerada como a de menor morbilidade urinária:

Após atingir um valor máximo de agravamento nos primeiros 3 meses, os doentes sofrem melhoria gradual, vindo a atingir os valores de IPSS iniciais ao fim dos 18 meses (36 semanas). Na série de Merrick que, tal como nós, advoga uma terapêutica agressiva e preventiva com alfabloqueantes, os doentes atingiram os valores de IPSS iniciais 4 semanas antes, relativamente à nossa série (às 30 semanas).

FIGURA 5.2_ Comparação Merrick - Pinheiro: variação IPSS em relação ao valor inicial



Também Desai [DESAI ET AL, 1998] confirmou que a sintomatologia urinária demorava 12 a 18 meses a desaparecer ou a voltar aos níveis anteriores ao implante.

Está, pois, confirmado nas séries mais significativas, publicadas na literatura internacional, que é muito frequente haver um agravamento na sintomatologia urinária nos primeiros 3 meses e uma melhoria progressiva posteriormente.

Na maioria das séries publicadas, raramente se faz referência à evolução do IPSS e da QoL após os 18 meses. Ora é de salientar que, nos nossos doentes, ao longo dos 6 meses subsequentes, dos 18 aos 24 meses, o IPSS e a QoL continuaram a melhorar, tendo mesmo vindo a tornar-se, pouco a pouco, inferiores aos valores anteriores ao tratamento.

Confirma-se, pois, uma melhoria progressiva e sustentada da evolução do IPSS que se mantém para além dos 18 meses, havendo, portanto, um alívio sintomático urinário, para uma situação melhor da que os doentes apresentavam anteriormente ao tratamento, dois anos antes.

É pertinente quantificar o agravamento do IPSS em termos da probabilidade de um doente submetido a braquiterapia prostática, em monoterapia, vir a ter sintomatologia urinária demasiado desconfortável, ainda que temporariamente.

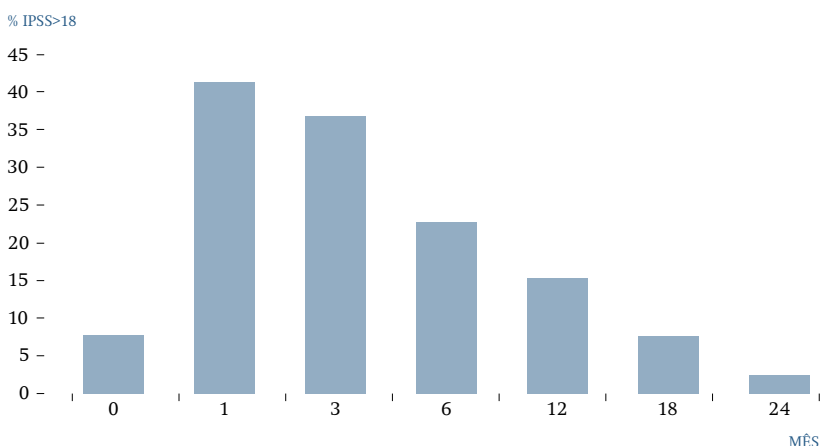
Trata-se de uma questão recorrente nas consultas prévias à braquiterapia mas que nunca foi respondida na literatura.

Na escala de IPSS, o valor de 18 é considerado por Barry [BARRY ET AL, 1992], como o valor acima do qual a sintomatologia urinária é considerada grave.

A percentagem de doentes com IPSS superior a 18 foi de 41% e 36%, aos 1.º e 3.º meses. Esta percentagem desceu gradualmente para 15% e 8%, respectivamente, aos 12 e 18 meses. Portanto, ao fim de um ano, a percentagem de doentes, com sintomatologia urinária grave, foi muito semelhante à proporção destes doentes, antes do tratamento.

Ao fim dos 24 meses, apenas 3% dos doentes ainda apresentam sintomatologia urinária grave.

FIGURA 5.3_ A percentagem de doentes com IPSS superior a 18



São de salientar algumas conclusões que conseguimos observar da nossa investigação e que não são referidas na literatura mundial:

Primeiro: a probabilidade de vir a sofrer de sintomatologia urinária grave, nos primeiros 3 meses, após o implante atinge apenas 50% dos doentes.

Segundo: os doentes melhoram gradualmente da sintomatologia. Aos 6 meses, apenas 1/3 dos doentes mantém sintomatologia urinária grave e a maioria atinge os valores de IPSS iniciais, aos 12 ou 18 meses.

Em terceiro lugar, há que referir que, no seguimento, a mais longo prazo, dos 18 aos 24 meses, os doentes melhoram progressivamente e atingem, mesmo, valores de IPSS inferiores aos que apresentavam antes do tratamento.

É importante analisar **a influência da radioterapia externa (45 Gy), em associação à braquiterapia, na evolução do IPSS e da QoL** (terapêutica combinada bimodal e trimodal):

Embora a modalidade trimodal (braquiterapia associada a radioterapia externa e hormonoterapia) ou bimodal (braquiterapia associada apenas a radioterapia externa) sejam frequentemente usadas nos doentes de maior risco oncológico ainda estão por determinar os efeitos dessas associações na morbilidade, designadamente em comparação com a braquiterapia em monoterapia.

Até hoje, não existem estudos controlados para determinar a eficácia ou morbilidade desta associação. É frequente ler-se que a associação de braquiterapia e radioterapia externa é eficaz mas que acarreta grande morbilidade designadamente urinária [O'REILLY, 2004]. Este facto não coincide com os nossos resultados.

As séries, entretanto publicadas, apresentam resultados contraditórios.

Gelblum [GELBLUM ET AL, 1999] apresentou os resultados de 693 doentes submetidos a braquiterapia prostática, 102 dos quais foram submetidos a radioterapia complementar na dose de 40 a 45 Gy. Concluiu que a associação com radioterapia externa não influenciou a morbilidade urinária ($p=0.069$ aos 2 meses e $p=0.84$ aos 6 meses).

Krupsky [KRUPSKY ET AL, 2000], Talcott [TALCOTT ET AL, 2001] e Bacon [BACON ET AL, 2001] afirmam que a associação com radioterapia externa aumenta a morbilidade urinária.

Krupsky efectuou um estudo comparativo, de qualidade de vida, em 242 doentes submetidos a prostatectomia radical, braquiterapia em monoterapia e braquiterapia associada a radioterapia externa. Do ponto de vista urinário, os doentes submetidos a radioterapia externa tiveram um IPSS mais elevado e, sobretudo, mais prolongado: aos 9 meses ainda mantinham uma média do IPSS de 18.2 contra 10.2 para a braquiterapia, em monoterapia, e 6.1 para a prostatectomia radical ($p<0.001$).

QUADRO 5.2_ Evolução do IPSS em doentes submetidos a prostatectomia radical, braquiterapia (Mono) e braquiterapia associada a radioterapia externa (BCOMB)

IPSS	3 M	6 M	9M	Valor p
PR	10.7	8.4	6.1	-
BMono	17.6	14.1	10.6	<0.001
BComb	16.0	17.1	18.2	-

[GHALY ET AL, 2003]

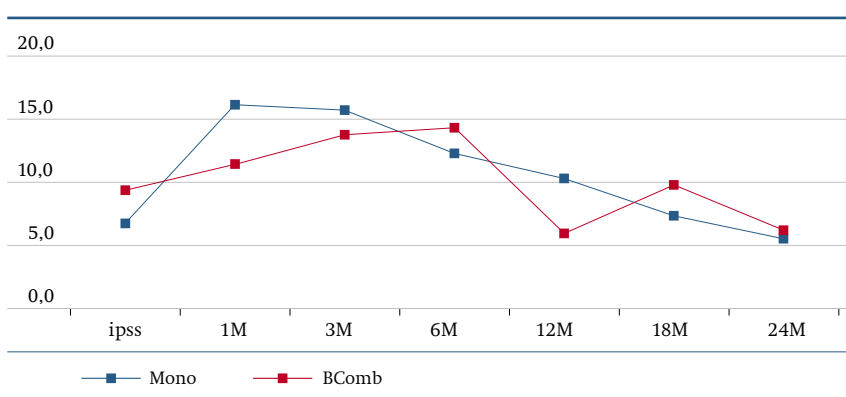
Ghaly [GHALY ET AL, 2003] apresenta os dados de 220 doentes submetidos a braquiterapia, em monoterapia, com I¹²⁵ ou Pd¹⁰³ e/ou a braquiterapia associada a radioterapia externa. nas doses de 44 ou 20 Gy, concluindo que, em nenhum momento, a radioterapia externa contribuiu para o agravamento da morbidade urinária. O retorno da sintomatologia urinária, ao nível de base (prévio ao implante), foi equivalente nos dois grupos.

Jain [JAIN ET AL, 2003] analisou, retrospectivamente, 595 doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia e 150 doentes submetidos a braquiterapia concomitante com radioterapia externa. Concluiu que, embora o pico máximo de queixas urinárias fosse semelhante ao primeiro mês, a melhoria dos sintomas era mais rápida e acentuada nos doentes submetidos a terapêutica combinada. Na maioria dos casos, os doentes haviam sido implantados com paládio 103, de semi-vida mais curta que Iodo 125, podendo ser esta a razão para o desaparecimento mais rápido da sintomatologia.

As conclusões dos diversos estudos sobre as implicações da radioterapia externa, adjuvante, na morbidade urinária são, pois, inconsistentes.

Na nossa série, confirma-se que a evolução dos sintomas urinários, medidos pelo IPSS, e de qualidade de vida, medidos pela QoL, são diferentes nos doentes em que se associou a radioterapia externa (BCOMB), relativamente aos doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia.

FIGURA 5.4_ Evolução do IPSS nos doentes Mono e BCOMB



Parece haver uma tendência para que a curva de evolução do IPSS, nos doentes com terapêutica combinada, apresente um pico de queixas urinárias (IPSS) mais baixo e tardio, em relação aos doentes tratados com braqui-terapia em monoterapia. No entanto, foi apenas no primeiro mês que se notaram diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos ($p=0.039$).

Os doentes BCOMB que apresentavam, no momento zero, um valor médio de IPSS superior, sofreram agravamento discreto e substancialmente inferior aos doentes MONO no 1.º mês. No 3.º mês, os doentes BCOMB mantiveram agravamento das queixas enquanto que os doentes MONO já apresentavam melhoria ligeira.

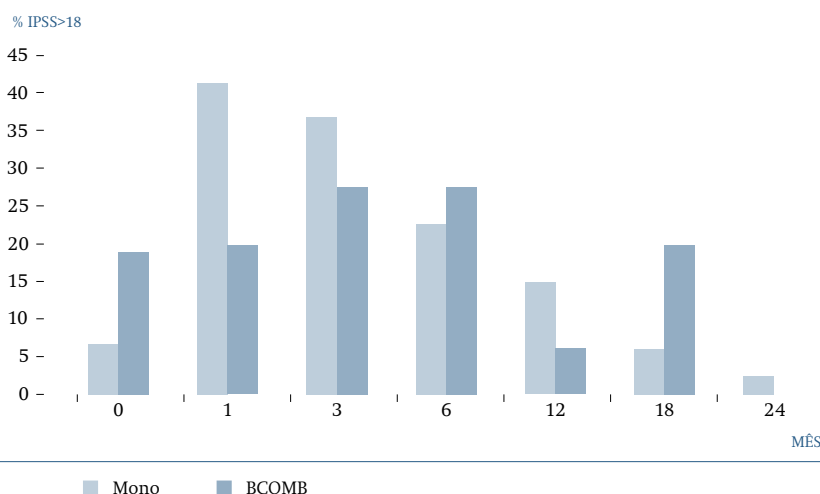
A evolução foi, então, de melhoria gradual para os doentes MONO até aos 24 meses, enquanto que foi irregular ou flutuante nos doentes BCOMB atingindo, aos 24 meses, valores de IPSS semelhantes aos valores obtidos pelo grupo de doentes MONO.

Enquanto que os doentes MONO apresentaram a evolução “clássica” dos sintomas, descrita por outros investigadores [STONE E STOCK, 2002], os doentes BCOMB apresentaram uma evolução diferente:

Na verdade, os doentes BCOMB apresentaram sintomatologia urinária com agravamento ligeiro e mais tardio.

Mas é, sobretudo, na percentagem de doentes que atingem valor de IPSS muito elevado, superior a 18(queixas severas), que se notam diferenças mais importantes entre os dois grupos:

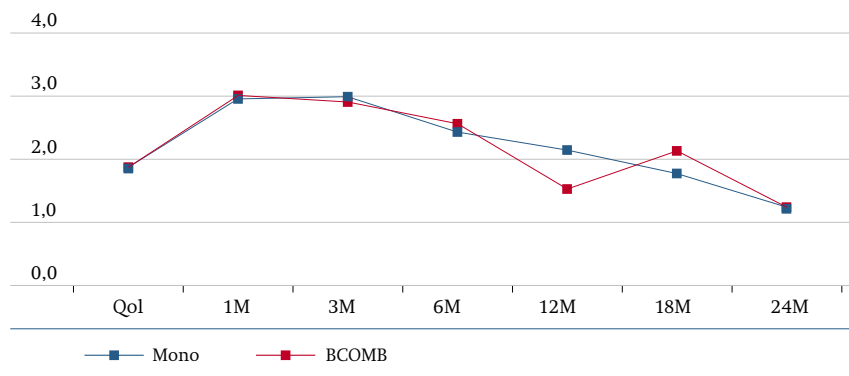
FIGURA 5.5_ Percentagem de doentes com IPSS>18 nos grupos MONO e BCOMB



A percentagem de doentes com IPSS superior a 18 é sempre manifestamente inferior nos doentes BCOMB nos primeiros 3 meses, mostrando que a associação da radioterapia externa tem, inicialmente, um efeito benéfico sobre a sintomatologia urinária. Aos 6 meses, porém, a percentagem de doentes com sintomatologia severa é superior no grupo BCOMB, mostrando, desta vez, o efeito mais tardio da radioterapia externa na sintomatologia urinária deste grupo de doentes.

A evolução da qualidade de vida (QoL) é praticamente sobreponível, pelo menos nos primeiros 6 meses, em ambos os grupos, o que faz pensar que esta questão, por conter uma menor possibilidade de respostas e variação (de 1 a 6) e pela sua própria natureza (incómodo), terá menos capacidade de discernir pequenas diferenças provocadas pela sintomatologia urinária.

FIGURA 5.6_ Comparação da evolução do QoL nos doentes MONO e BCOMB



Em nenhum momento de seguimento, existiram diferenças estatísticas entre os dois grupos no que diz respeito à evolução da QoL.

A explicação mais provável para o aparecimento de sintomatologia urinária mais precoce e intensa no grupo MONO e sintomatologia urinária mais tardia e ligeira no grupo BCOMB está relacionada com a diferença de dose recebida nos dois grupos de doentes.

De notar que as doses de prescrição, isto é, as doses da radiação com que se pretende irradiar a próstata, difere para cada um dos grupos de doentes (MONO e BCOMB): 160 Gy e 107 Gy respectivamente.

De facto, a dosimetria do implante apresenta, invariavelmente, resultados para D90 (dose que irradiou 90% da próstata) inferiores e, como tal, muito mais favoráveis para os doentes BCOMB.

QUADRO 5.3_ Comparação da dosimetria entre doentes MONO e BCOMB

	MONO	BCOMB
D90	176.9	124.9
Desvio Padrão	21.9	17.2
D30 Uretra	193.3	134.0
Desvio Padrão	14.6	12.5

Tanto o D90 como o D30 Uretra (dose que irradiou 30% da uretra) são, manifestamente, inferiores nos doentes BCOMB e explicam, claramente, a menor sintomatologia manifestada ao primeiro mês após o implante, neste último grupo de doentes.

Os doentes BCOMB foram submetidos a partir do 2.º mês a 30 sessões de radioterapia externa com 45 Gy, sendo pois natural que houvesse um agravamento da sintomatologia urinária ao 3.º mês, como, efectivamente, aconteceu.

A evolução, algo flutuante, manifestada após ao 12.º mês, nos doentes de BCOMB, pode sofrer dum viés, devido ao baixo número de doentes de BCOMB nesse momento de seguimento, pelo que temos que considerar esses resultados como preliminares, a necessitarem duma reavaliação futura com um número superior de doentes.

Os nossos dados parecem confirmar as conclusões de Ghaly [GHALY ET AL, 2003] de que os doentes submetidos a braquiterapia associada a radioterapia externa (BCOMB) tiveram menor elevação do IPSS.

Stock [STOCK E STONE, 2001] demonstrou que a associação com radioterapia externa não só não atrasa a recuperação do IPSS, ao longo do tempo como essa mesma recuperação até é mais rápida nos doentes BCOMB o que, manifestamente, não é confirmado no nosso estudo:

No nosso estudo, o pico de sintomas é muito inferior nos doentes BCOMB mas a sintomatologia é um pouco mais prolongada, o que, em relação aos autores citados, se pode explicar pelo isótopo utilizado, I^{125} , que tem uma semi-vida maior em relação ao Pd^{103} (60 versus 19 dias)

Influência da Hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante na morbidade urinária (evolução do IPSS e da QoL)

A associação da hormonoterapia, neoadjuvante e adjuvante, 3 meses de bloqueio androgénico total antes do implante e 3 meses após o implante, tem sido aconselhada como forma de diminuir o volume prostático, permitindo melhores condições técnicas para o implante.

Terk [TERK ET AL, 1998] ao defender que o valor de IPSS prévio ao implante é um factor de risco para retenção urinária, sugere que os doentes com valores

muito elevados de IPSS sejam submetidos a terapêutica hormonal no mesmo esquema. O objectivo é diminuir o IPSS no momento do implante.

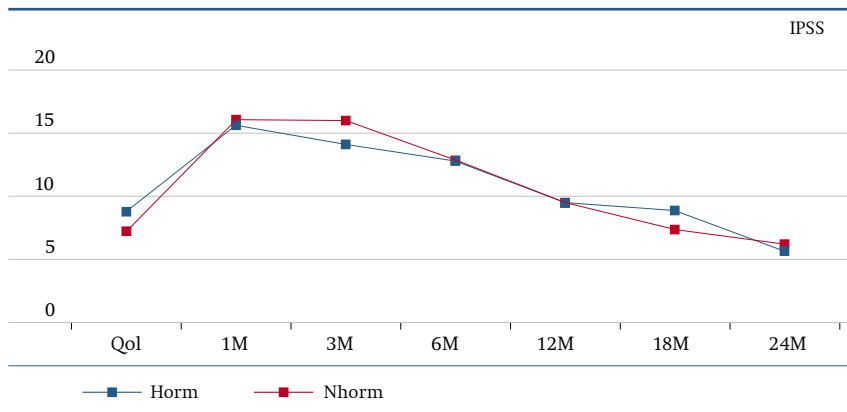
Há uma tendência generalizada, entre os urologistas, quando estão perante doentes submetidos a braquiterapia prostática, e com morbilidade urinária intensa, designadamente, do tipo obstrutivo, de prescreverem análogos LH-RH no sentido de, ao diminuírem o volume prostático, conseguirem uma atenuação da sintomatologia urinária.

É importante referir que a diminuição de volume após o implante, sem alterar a actividade implantada, pode influenciar a dosimetria da uretra e do recto, aumentando as doses sobre estes órgãos, com consequência sobre agravamento da morbilidade urinária e rectal.

Procurámos saber se os doentes submetidos a hormonoterapia, na nossa série, apenas por razões de eficácia oncológica, estão ou não, sujeitos a menor morbilidade urinária.

No nosso estudo, as curvas de evolução do IPSS e da QoL, ao longo de todo o seguimento dos 24 meses, são perfeitamente sobreponíveis, não havendo diferenças estatísticas entre os doentes submetidos a terapêutica hormonal, neo e adjuvante (HORM), e os restantes doentes (NHORM).

FIGURA 5.7_ Evolução do IPSS entre doentes HORM e NHORM



Na literatura internacional, nunca foi publicado um estudo que compare a morbilidade urinária entre os doentes com e sem terapêutica hormonal concomitante.

Influência do volume prostático na morbilidade urinária (evolução do IPSS e da QoL)

A braquiterapia prostática tem sido apontada como uma técnica de baixa morbilidade no tratamento do carcinoma da próstata localizado. No entanto, a selecção de doentes deve ser criteriosa, de forma a obter eficácia oncológica e baixa morbilidade [STONE E STOCK, 2002]

Considerámos 50 ml como o valor, a partir do qual, designamos “próstatas volumosas”

Volumes prostáticos superiores a 50 ml são, habitualmente, considerados uma contra-indicação para este tipo de terapêutica, em virtude da dificuldade técnica do implante e consequente má qualidade da dosimetria [NAG ET AL, 1999], com menor eficácia oncológica ou risco de maior morbidade.

De facto, o volume prostático aumentado pode dificultar a colocação de agulhas na face anterior da glândula, por interposição do arco púbico. As agulhas poderão ficar colocadas numa zona mais central, com consequente irradiação inadequada da periferia.

Por outro lado, a visualização ecográfica da próstata anterior é, habitualmente, de menor qualidade nas próstatas de volume muito elevado [STONE E STOCK, 2000] levando a uma maior dificuldade de colocação das sementes nos locais escolhidos.

O que está, pois, em causa é uma má qualidade do implante, com consequente ineficácia oncológica.

Outros autores argumentam que a morbidade é maior nas braquiterapias realizadas em próstatas de elevado volume. Nestes casos, o volume prostático poderia ser um factor de risco de retenção urinária ou de desenvolver sintomas urinários intensos.

Poucos autores [STONE E STOCK, 2000] [WANG ET AL, 2000] estudaram a realização de braquiterapia em próstatas de volume elevado.

Não é do nosso conhecimento que outros autores tenham feito comparações entre a dosimetria de doentes com grande volume prostático (>50 ml) e doentes com volume prostático considerado ideal para a braquiterapia prostática.

Também nunca foi comparada a evolução da sintomatologia urinária entre os dois grupos de doentes, com volume ideal e elevado da próstata.

Para ultrapassar o óbice do volume prostático elevado é habitual adiar a braquiterapia e instituir hormonoterapia durante 3 meses (bloqueio androgénico total). Nestes casos, faz-se também hormonoterapia após a braquiterapia, durante mais 3 meses.

Devem ponderar-se os inconvenientes económicos e de morbidade da hormonoterapia durante 6 meses [HILMER ET AL, 1995] [VICINI ET AL, 1999]. Também não é de subestimar a contrariedade, para o doente, de ter que esperar 3 meses para realizar a terapêutica oncológica. Se a lentidão da história natural do carcinoma da próstata, associado à instituição de hormonoterapia neoadjuvante, em nada diminuem a eficácia oncológica, nota-se uma preocupação, compreensível, nos doentes, por termos que adiar o tratamento.

Como já referimos acima considerámos 50 ml como o valor a partir do qual designamos “próstatas volumosas”.

O'Reilly [O'REILLY, 2004] apresenta os volumes acima de 40-50 ml como contra-indicação absoluta para braquiterapia.

Stone [STONE E STOCK, 2000] e Wang [WANG ET AL, 2000] procederam a dosimetria de próstatas consideradas volumosas (volume >50 ml).

Por essa razão, escolhemos o mesmo valor na nossa avaliação.

Na nossa série foram implantadas próstatas de volumes muito elevados, incluindo 7 casos de volume acima de 80 ml e 3 casos de volume acima de 100 ml.

A **dosimetria** feita através da realização de uma TAC pélvica, 2 meses após a braquiterapia, é fundamental para avaliar a qualidade do implante:

As doses inferiores a 140 Gy em 90% do volume prostático (D90) estão associadas a menor eficácia oncológica [STOCK ET AL, 2002] enquanto que doses superiores a 180 Gy estão associadas a maior morbidade [STOCK ET AL, 2002].

O D90 de todos os casos de volume elevado esteve acima do valor mínimo de 140 Gy. Apenas no grupo restante ocorreu 1 caso em que o D90 foi inferior a 140.

A percentagem de doentes com D90 superior a 180 Gy foi de 37.8% (14/37) e de 24.5% (33/135) nas próstatas volumosas e não volumosas, respectivamente. Trata-se duma diferença não significativa ($p=0.053$)

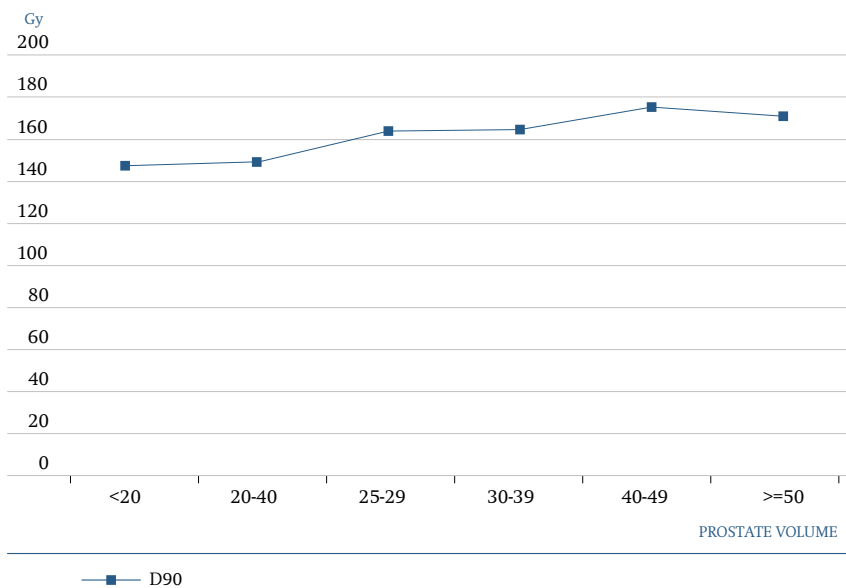
Os nossos resultados mostram que, no que diz respeito a doentes com próstatas insuficientemente irradiadas, apenas o grupo cujo volume era considerado ideal para braquiterapia apresentou um caso de implante inadequado .

Relativamente a situações de radiação demasiado elevada, potencialmente, com maior morbidade urinária, a percentagem de casos de D90 acima de 180 Gy foi, como já referimos, ligeiramente superior no grupo de “próstatas volumosas” ($p=0.053$)

Estes resultados conjugam-se com os publicados na literatura.

De facto, McNeely [MCNEELY ET AL, 2004] procedeu a uma análise das dosimetrias de 501 doentes submetidos a braquiterapia, em 33 hospitais, tendo concluído que o volume prostático tem influência sobre o D90 obtido na avaliação dosimétrica:

FIGURA 5.8_ Relação do D90 com o volume prostático



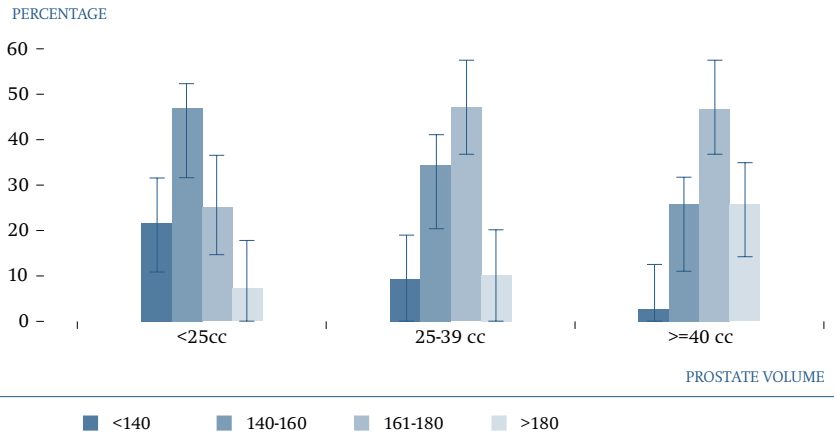
[McNEELY ET AL., 2004]

Constatou que os doentes com menores volumes prostáticos tinham D90 inferior ao grupo restante. Apresentavam também, em 20%, D90 inferior a 140 Gy (implante inadequado).

Os doentes com volumes prostáticos acima de 50 ml, pelo contrário, raramente tinham valores de D90 abaixo de 140% (2%). Mas 25% dos doentes estavam sobre-dosados (D90 acima de 180 Gy)

Por outras palavras, McNeely demonstrou que o volume prostático influencia a qualidade do implante, na medida em que as próstatas de volume mais baixo são tendencialmente insuficientemente irradiadas, enquanto que as próstatas de volume mais elevado são sobre-irradiadas.

FIGURA 5.9_ Relação do D90 com o volume prostático



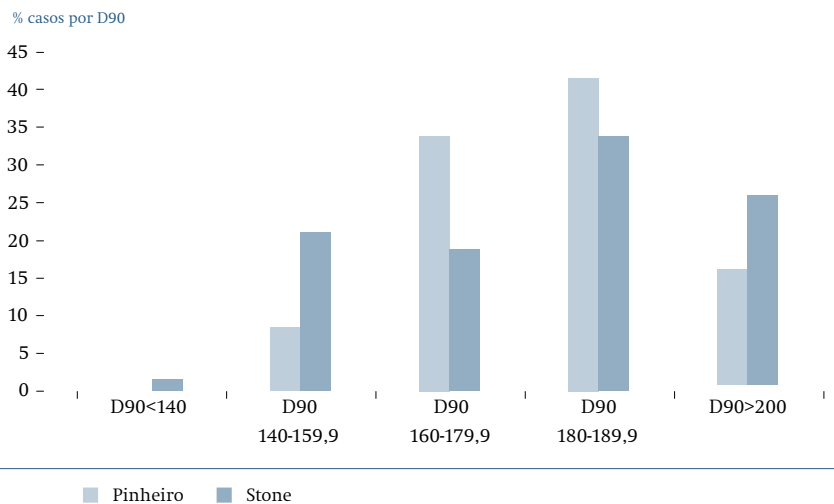
[MCNEELY ET AL, 2004]

Stone [STONE E STOCK, 2000] utilizou a técnica de tempo real em 60 doentes com volume superior a 50 ml, obtendo em apenas um doente D90 inferior a 140 Gy. 39 doentes (65%) apresentaram D90 superior a 180 Gy.

Procedemos à distribuição dos doentes por categorias de D90 e comparamos com a série de Stone:

Considera-se que o D90 acima de 180 Gy pode estar associado a maior morbilidade urinária [STOCK ET AL, 2002].

FIGURA 5.10_ Comparação da percentagem de casos por D90 entre Pinheiro e Stone no grupo de «próstatas volumosas»



A nossa série de doentes com “próstatas volumosas” é mais favorável que a de Stone: a percentagem de doentes com D90 superior a 180, na nossa série, é ligeiramente inferior (37.8% versus 60%).

Wang [WANG ET AL, 2000] utilizou a técnica de pré-planeamento e concluiu que as próstatas de volume superior a 50 ml eram susceptíveis de braquiterapia. Avaliou 33 doentes com volume superior a 50 ml. Em todos os casos, pelo menos 80% do volume prostático fora adequadamente coberto pelo implante. Cinco doentes tiveram implantes inadequados por má cobertura, anterior e lateral da próstata.

Era de admitir que, ao se implantar uma grande actividade, esta viesse a reflectir-se em doses extremamente elevadas de radiação sobre a uretra e recto.

Por não termos dados sobre a dosimetria uretral apenas podemos estimar da planificação realizada em tempo real, no intraoperatório, que o D30 Uretra foi semelhante nos dois grupos, nunca ultrapassando as doses recomendadas. Provavelmente, a filosofia de distribuição periférica de fontes, utilizada, explica as doses uretrais não muito elevadas.

As dosimetrias do recto apresentam diferenças significativas, havendo doentes nos dois grupos que ultrapassam as doses recomendadas mas em percentagens ligeiramente superiores nas “próstatas volumosas”.

Nenhum dos autores fez a comparação das dosimetrias entre doentes com próstatas de volume superior e inferior a 50 ml. Na nossa série, demonstrou-se haver diferenças, estatisticamente significativas, apenas entre as dosimetrias D90 e V100R, entre os dois grupos de doentes.

Não houve diferenças, estatisticamente significativas, na evolução do IPSS e da QoL, ao longo dos 24 meses do estudo.

Ambos os grupos descreveram curvas com o padrão característico: elevação acentuada do IPSS ou da QoL ao primeiro e terceiro meses, com alívio sintomático ligeiro e progressivo, subsequente, até aos 12 meses, e que continua, pelo menos até ao 24.º mês.

O valor médio do IPSS foi, nos primeiros 18 meses, sempre superior no grupo de “próstatas volumosas”. Não se demonstrou haver significado estatístico nessa diferença.

Ao 24.º mês, a melhoria foi mais significativa nas “próstatas volumosas” vindo a alcançar resultados do IPSS mais favoráveis.

Aquilo que se demonstrou é que o grau de agravamento do IPSS foi igual nos dois grupos. O grupo de “próstatas volumosas” parte de um valor de IPSS inicial superior. De facto, as curvas são quase paralelas.

Relativamente às percentagens de doentes que atingiram valores de IPSS muito elevados (acima de 18), os dois grupos foram diferentes e as diferenças foram estatisticamente significativas apenas ao 1.º e 6.º meses.

Na verdade, o volume prostático influenciou negativamente a evolução do IPSS mas de forma muito ligeira. É sobretudo, na percentagem de doentes que têm sintomatologia muito severa que se fazem notar as diferenças entre os dois grupos (“próstatas volumosas” e “próstatas não volumosas”).

Muito provavelmente também influenciou o facto dos doentes com “próstatas volumosas” terem valores do IPSS de base mais elevados e também porque, tendencialmente, recebem doses de radiação superiores, acaba por se reflectir em morbilidade urinária ligeiramente mais acentuada nos primeiros 6 meses. Esta consequência foi temporária.

Influência do IPSS elevado antes braquiterapia na morbilidade urinária (Evolução do IPSS e da QoL)

A morbilidade urinária, de grau variável, é a principal consequência da braquiterapia. O nosso objectivo foi saber como se comportavam os doentes que se apresentavam com valores de IPSS iniciais muito elevados.

Como demonstrámos, a grande maioria dos doentes submetidos a braquiterapia, com implante transperineal ecoguiado de Iodo125, apresentará sintomatologia urinária, em virtude da radiação emitida atingir a uretra e a bexiga [STONE E STOCK, 2002].

Outros autores demonstraram haver frequentemente agravamento da sintomatologia urinária, embora de forma temporária nos primeiros 6 meses, nos doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia:

Kleinberg [KLEINBERG ET AL, 1994] referiu que 80% dos doentes apresenta sintomatologia urinária aos dois meses, que se mantém, pelo menos 1 ano, em 45% dos doentes.

Desai [DESAI ET AL, 1998] descreve a evolução do IPSS total: agravamento de 6 para 14, ao primeiro mês, alívio progressivo, a seguir, demorando 12 a 18 meses a alcançar os valores de base.

Outros autores confirmaram a prevalência muito elevada de sintomatologia urinária, com agravamento acentuado nos primeiros 6 meses:

Lee [LEE ET AL, 2000] provou que a maioria dos doentes duplicavam o IPSS nos primeiros 6 meses após o implante.

Merrick [MERRICK ET AL, 2000] publicou a morbilidade no curto prazo em 170 doentes submetidos a braquiterapia em que todos os doentes tomaram bloqueadores alfa: iniciaram tamsulosina 0.8mg, duas semanas antes do implante e durante o tempo necessário até à obtenção de valores de IPSS iguais aos anteriores ao implante.

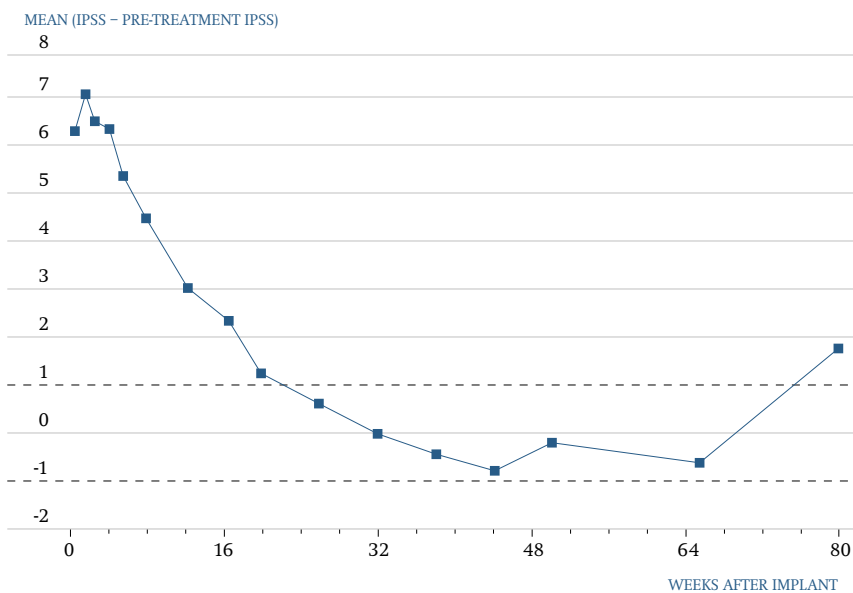
Os bloqueadores alfa podem diminuir a sintomatologia urinária por relaxarem o músculo liso prostático e reduzirem a obstrução.

Também ao nível vesical, a sua acção tem sido descrita, actuando ao nível dos receptores alfa do trígono e diminuindo a imperiosidade e o aumento da frequência urinária.

Na série de Merick, o IPSS sofreu um pico logo às duas semanas, subindo de 5.7 para 12.7, e mantendo valores elevados no primeiro mês (12.0) para sofrer um decréscimo acentuado ao 3.º Mês (8.7). Aos 13 meses, os valores eram semelhantes aos de entrada.

O gráfico seguinte apresenta os valores da diferença do IPSS, em cada momento, com o momento zero, na série de Merrick.

FIGURA 5.11_ IPSS subtraído do IPSS inicial



[MERRICK ET AL., 2000]

Nas séries descritas foram sempre avaliados todos os doentes submetidos a braquiterapia. Nunca foram avaliados separadamente os doentes que, a priori, apresentavam sintomatologia urinária severa como nós aliás procedemos.

Havendo, em todas as séries, um agravamento da sintomatologia urinária definido pelo IPSS, sobretudo ao 1.º e 3.º meses, seria de admitir que, doentes com um IPSS elevado antes do implante, estivessem em risco de ter morbidade urinária muito elevada devendo ser desaconselhados a submeterem-se a braquiterapia.

Tanto quanto sabemos, nunca foi feita uma avaliação da evolução do IPSS em doentes que, no momento do implante, apresentassem já valores muito elevados ou moderadamente elevados do IPSS.

Em todas as séries apresentadas a percentagem de doentes com IPSS baixo no momento zero é da ordem dos 80%.

Na nossa série, 8.8% e 12.9% apresentavam inicialmente IPSS superior a 18 ou superior a 15, respectivamente.

Deve-se salientar que, por rotina, todos os doentes são medicados com alfabloqueantes no momento do implante e durante pelo menos 6 meses. Após este prazo é tentada uma suspensão dos alfabloqueantes, com retoma da medicação apenas nos casos em que há agravamento do IPSS.

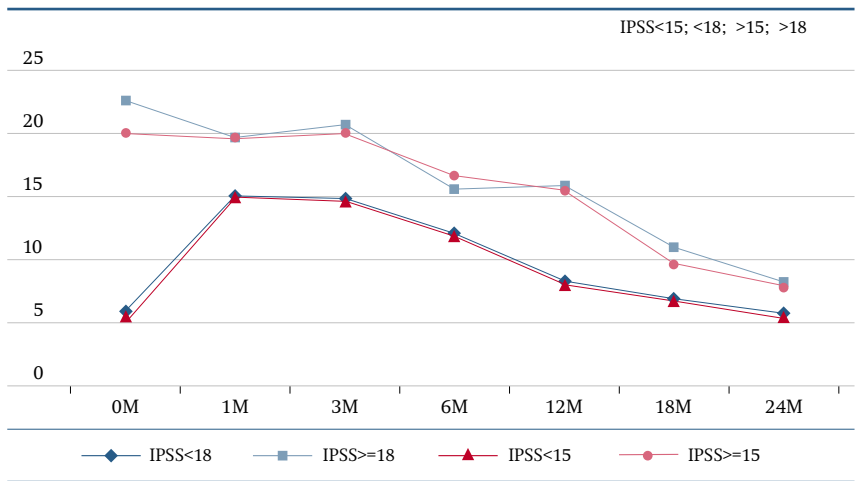
A evolução do IPSS nos grupos de doentes com valores de IPSS inferior a 15 ou a 18 foi característica:

Sofreram agravamento acentuado ao 1.º mês, que se manteve até ao 3.º mês, seguido de alívio, moderado e lento, ao longo dos 24 meses seguintes.

Os dois grupos de doentes com IPSS superior a 15 (sintomatologia urinária moderada) ou a 18 (sintomatologia urinária severa) apresentaram uma evolução do IPSS surpreendente:

O IPSS, que era muito elevado no momento zero, manteve-se estável ou sofreu mesmo ligeira melhoria nos primeiros 3 meses e, em seguida, manteve melhoria progressiva ao longo dos 24 meses seguintes baixando, em muito, os valores iniciais de IPSS.

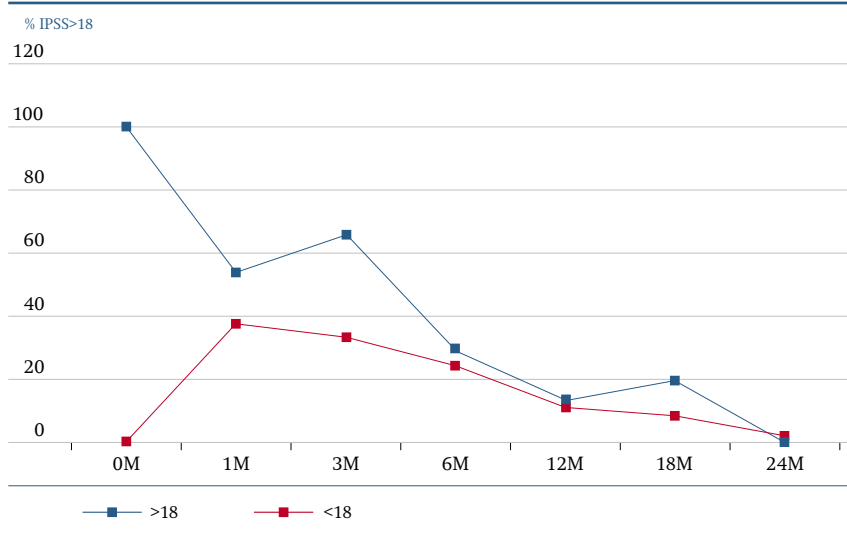
FIGURA 5.12_ Evolução do IPSS nos doentes com IPSS inicial superior ou inferior a 18 e superior ou inferior a 15



O comportamento, em planalto, nos primeiros 3 meses e subsequente alívio sintomático, de forma quase paralela à dos restantes doentes e que baixa, claramente, os valores de base do IPSS, são a marca destes doentes com sintomatologia urinária de base severa.

Por outro lado, ao analisarmos a evolução da percentagem de doentes que mantém sintomatologia severa (IPSS>18) ao longo dos 24 meses, constatamos que no grupo de IPSS inicialmente elevado há uma quebra muito nítida nos primeiros 3 meses. De facto, ao 6.º mês as percentagens de doentes nessas condições é muito semelhante nos dois grupos.

FIGURA 5.13_ Percentagem dos doentes com IPSS>18, consoante o IPSS inicial era superior ou inferior a 18



Os doentes que apresentam inicialmente queixas urinárias moderadas ou severas não sofrem agravamento dessas queixas, antes pelo contrário, vão melhorando gradualmente. De facto, ao fim de 6 meses, apenas 30% mantém sintomatologia urinária severa. Ao fim de um ano, menos de 20% mantém sintomatologia urinária severa.

Provavelmente, estes doentes não estavam medicados para a HBP concomitante. Talvez a explicação para a melhoria sintomática esteja no facto de, após a braquiterapia, passarem a tomar bloqueadores alfa, profiláticos, e adoptarem as medidas comportamentais para evitar a sintomatologia urinária (por ex. menor ingestão hídrica).

Não podemos esquecer que a melhoria de sintomas se mantém ao longo dos 24 meses de seguimento, o que mostra que esta é sustentada e faz prever que, no longo prazo, a braquiterapia tenha efeitos benéficos, diminuindo a obstrução urinária. De facto, todos os doentes, de todos os grupos, com ou sem sintomatologia urinária, prévia ao implante, sentiram uma melhoria significativa no IPSS, no longo prazo.

Não podemos esquecer que a escala de IPSS tem um máximo absoluto, não ultrapassável (35). Ora os doentes que estejam muito próximos desse valor, mesmo que com sintomatologia agravada, não podem ver tal agravamento reflectido no valor de IPSS.

Uma questão que não podemos deixar de ressaltar é que o IPSS, embora universalmente utilizado para descrever a evolução de sintomas urinários e largamente testado, pode não ter um grau de confiança em valores tão excepcionalmente elevados de IPSS, como o são os grupos que construímos.

Neste grupo de valores, muito elevados, pode o IPSS ter pouco rigor para detectar novos agravamentos de sintomas.

Na verdade, a escala da QoL (apenas uma questão relativa ao incómodo provocado pela morbilidade urinária) detecta um agravamento, embora ligeiro, ao primeiro mês.

Dois outros factores poderão estar a influenciar o resultado, aparentemente não desfavorável, do grupo de IPSS muito elevado:

De facto, no que diz respeito às características clínicas e consequente tratamento, os dois grupos de doentes não são perfeitamente homogéneos. O Grupo IPSS>18 tem uma maior percentagem de doentes submetidos a hormonoterapia (35% versus 23%) e a radioterapia complementar (29 versus 12%).

Ora, tanto a hormonoterapia, ao diminuir o volume prostático, pode ajudar a melhorar a sintomatologia urinária, como a radioterapia complementar (como demonstrámos noutro capítulo) pode implicar agravamento, não tão acentuado do IPSS, nos três primeiros meses.

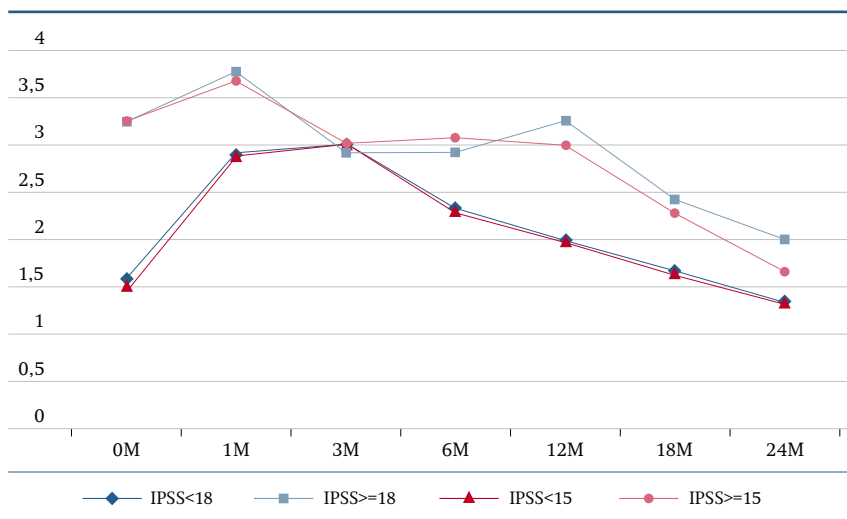
Deve-se salientar que, tal como acontecia com outros grupos (IPSS ligeiro ou “próstatas volumosas”), o IPSS evolui para uma melhoria constante em relação aos valores iniciais de IPSS, mesmo aos 24 meses.

Nos grupos com sintomatologia urinária ligeira a evolução da QoL é exactamente sobreponível à evolução do IPSS, com agravamento aos primeiros 3 meses e alívio subsequente.

Nos grupos com sintomatologia urinária moderada ou severa, identifica-se um agravamento imediato ao 1.º mês seguido de melhoria ligeira. Ao 12.º mês nota-se novo agravamento seguido de melhoria até ao 24 mês.

No grupo com queixas moderadas, a evolução da QoL é semelhante embora com uma flutuação não tão marcada.

FIGURA 5.14_ Comparação da evolução da QoL consoante o IPSS inicial era superior ou inferior a 18 ou a 15



A QoL, por se tratar duma questão subjectiva e em número unitário (ao contrário do IPSS que resulta do somatório de 7 questões), pode ter, em situações excepcionais, resultados em sentido diferente do IPSS.

De qualquer modo, os doentes com muitas queixas urinárias no início, sofrem um agravamento inferior ao esperado, nos primeiros 3 meses. Ao longo do tempo, apresentam uma melhoria que, exceptuando o 12.º mês, é progressiva e sustentada até aos 24 meses.

Morbilidade Urinária - Taxa de Retenção urinária

A taxa de retenção urinária nos doentes da nossa série, tratados com braquiterapia em monoterapia (MONO) ou em associação com hormonoterapia, foi de 6,4%. A retenção urinária resolveu-se, espontaneamente, na maioria dos doentes.

Apenas 5 doentes (2.9%) necessitaram de RTU-P desobstrutiva, 6 meses após o implante.

Na literatura, em geral, encontram-se taxas de retenção urinária precoce entre 1.5% a 34%:

QUADRO 5.4. Frequência de retenção urinária nas diversas séries

Estudo	N.º	Tratamento	%
Bumli	282	I ¹²⁵	15
Crook	150	I ¹²⁵	13
Locke	62	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³ ±RE	34
Terk	251	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³	5
Zeitlin	212	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³ ±RE	1.5

[MODIFICADO DE STONE E STOCK, 2003]

Merrick [MERRICK ET AL, 2000] apresentou uma taxa de retenção urinária de 6% tendo 1.2% requerido RTU-P desobstrutiva.

A avaliação de Merrick foi sobre 170 doentes: 88.2% foram desalgaliados no próprio dia do implante. Concluiu que a baixa morbilidade urinária se devia à utilização preventiva dum alfabloqueante, iniciado antes do implante e que apenas se suspendia quando o IPSS retornava aos valores de base. Considerou também que a baixa morbilidade urinária se devia à técnica da braquiterapia, muito apurada, com valores de radiação uretral muito baixos (115% da dose de prescrição equivalente a 160 Gy).

Na nossa série, a taxa de retenção obtida compara-se, favoravelmente, com as séries publicadas e aproxima-se muito da série de Merrick.

Podemos confirmar as conclusões de Merrick. Os nossos doentes foram medicados, na sua totalidade, com alfabloqueantes e anti-inflamatórios não esteróides (AINE) desde a data do implante:

Os AINE foram suspensos aos 8 dias, enquanto que os alfabloqueantes foram prescritos durante pelo menos 6 meses.

Também na nossa série as doses uretrais foram mantidas muito baixas (193.3 Gy, o equivalente a 120% da dose de prescrição).

A taxa de retenção urinária após a braquiterapia prostática foi inferior nos doentes em que se associou radioterapia externa (BCOMB) relativamente aos doentes tratados em monoterapia. No entanto, não houve diferenças estatísticas entre os dois grupos.

Não encontramos diferenças, estatisticamente significativas, entre a probabilidade de desenvolver retenção urinária no período após a braquiterapia, consoante o volume prostático era superior ou inferior a 50 ml.

A taxa de retenção urinária foi de 3.8% e 11.9% nos grupos de próstatas pouco volumosas e muito volumosas, respectivamente ($p=0.054$). Não houve diferenças estatisticamente significativas. Nota-se uma tendência no sentido de haver maior taxa de retenção urinária no grupo de “próstatas volumosas”.

Gelblum [GELBLUM ET AL, 1999] identificou o volume prostático superior a 35 ml com um risco de retenção urinária.

Terk [TERK ET AL, 1998], tal como nós, não confirmou que o volume pudesse tratar-se de factor de risco para retenção urinária. Numa análise multivariada, apenas o IPSS podia definir um risco de retenção urinária, ao contrário do volume prostático, idade ou isótopo escolhido.

Merrick [MERRICK ET AL, 2000] demonstrou ser possível diminuir a taxa de retenção urinária, de 6% para 3%, se os doentes fossem tratados com medicação alfabloqueante, antes do implante.

A terapêutica hormonal não influencia a taxa de retenção urinária. De facto, a taxa de retenção urinária foi semelhante nos dois grupos (doentes submetidos a hormonoterapia, neo e adjuvante, relativamente aos restantes doentes).

A influência do IPSS elevado na taxa de retenção urinária

Terk [TERK ET AL, 1998] refere que o IPSS prévio ao implante é o principal factor de prognóstico em relação à retenção urinária. Em análise multivariada, constatou que o risco de retenção urinária era de 2% quando o IPSS era inferior a 10, de 11% quando o IPSS era entre 10 e 19 e de 29% quando ficava acima de 19.

Merrick demonstrou que a taxa de retenção urinária podia ser reduzida pelo tratamento regular com bloqueadores alfa para apenas 6%. Na sua série, apenas 1.2% necessitaram de RTU-P desobstrutiva.

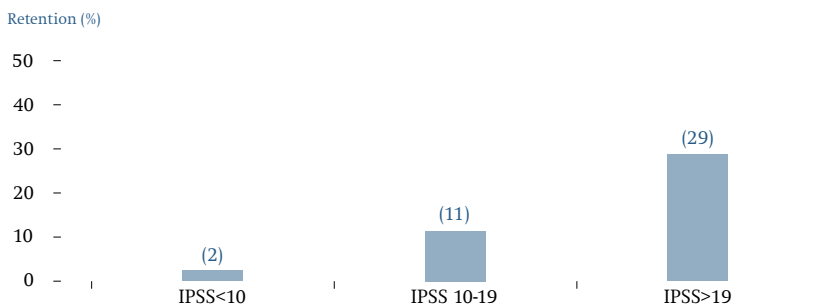
Na nossa série, as taxas de retenção foram de 5.1% e 5.9%, nos grupos com baixo e elevado IPSS, respectivamente ($p=1$).

Não confirmamos, pois, as conclusões de Terk de que o IPSS era factor de risco para retenção urinária.

Foi, provavelmente, o tratamento, por rotina, com bloqueadores alfa durante, pelo menos 6 meses, o responsável pelos excelentes resultados obtidos na nossa série perfeitamente comparáveis com os de Merrick.

Por vezes, as queixas urinárias ou retenção urinária prolongada, exigem a realização de uma ressecção transuretral da próstata (RTU-P).

FIGURA 5.15_ Taxa de retenção urinária consoante o IPSS inicial



[TERK ET AL, 1998]

A realização duma RTU-P deve ser protelada até 6 meses após a braquiterapia. A semi-vida do I¹²⁵, de 60 dias, leva a que, apenas ao fim de 180 dias, 90% da radiação implantada tenha sido libertada. Deste modo, a RTU-P, ao remover algumas sementes apenas após os 6 meses de segurança, não tem implicações sobre a terapêutica oncológica.

Na literatura internacional, a taxa de RTU-P posterior à braquiterapia varia de 0 a 8.3%.

QUADRO 5.5_Percentagem de RTU-P nas diversas séries

Taxa de RTU-P após braquiterapia prostática

Estudo	N.º	Tratamento	%
Pinheiro	173	I ¹²⁵	2.9
Storey	206	I ¹²⁵	0
Terk	251	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³	2.4
Merrick	170	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³ /RE	1.2
Benoit	1409	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³ /RE	8.3
Gelblum	693	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³ /RE	4.0

(MODIFICADO DE STONE E STOCK, 2002)

Na nossa série, a taxa de doentes posteriormente submetidos a RTU-P foi de 2.9%, o que é sobreponível às melhores taxas apresentadas nos centros de referência internacionais.

A RTU-P posterior à braquiterapia tem um certo risco de incontinência urinária. A etiologia da incontinência pós-implante está relacionada com a associação da lesão rádica com a térmica produzida pela ressecção. Ambas conduzem a isquémia e necrose. A lesão traumática do esfíncter pela ansa de ressecção é também uma causa possível.

A RTU-P deve, pois, ser executada com muito cuidado, seguindo uma técnica específica:

O colo vesical deve ser preservado, às 5 e 7 horas, de forma a poupar a irrigação prostática. A ressecção do apex deve ser limitada.

Na nossa série, não ocorreram casos de incontinência urinária após a RTU-P realizada depois da braquiterapia. Provavelmente, isso deve-se ao facto da técnica cirúrgica ter sido cuidada. No entanto, o número de doentes operados foi muito pequeno (5 doentes) para se poderem tirar conclusões sobre este problema.

Kollmeier [KOLLMEIER ET AL, 2005] fez uma avaliação de 2050 doentes submetidos a braquiterapia prostática: 18 doentes (2%) foram submetidos a RTU-P após a braquiterapia tendo 18% apresentado algum tipo de incontinência urinária.

Flam [FLAM ET AL, 2004], pelo contrário, efectuou RTU-P em 19 doentes (3.1% de um total de 600 doentes) submetidos a braquiterapia prostática. Em nenhum caso ocorreu incontinência urinária, concluindo-se que a RTU-P é segura após a braquiterapia.

Apesar de, na nossa série, em contraste com outras já referidas [KOLLMEIER ET AL, 2005], não ter havido casos de incontinência urinária pós RTU-P, é prudente protelar a intervenção dado ao facto de haver habitualmente uma melhoria espontânea da sintomatologia no longo prazo.

Como se demonstrou, a sintomatologia urinária evolui favoravelmente e de forma sustentada muito para além dos 6 meses, mesmo após os 18 meses.

No nosso estudo, a radioterapia externa, terapêutica hormonal, o volume prostático e o IPSS elevado, não influenciaram as taxas de RTU-P.

Outras complicações urinárias

São referidas na literatura outras complicações como a esclerose do colo vesical (2.5% em Radge) e aperto da uretra bulbar, (12% em Radge) [RADGE ET AL, 1997].

Na nossa série, tanto a esclerose do colo vesical como os apertos da uretra não ocorreram em nenhum caso. Pensamos que a técnica apurada de implante, com doses correctas a nível do colo e do esfíncter distal, explica os nossos bons resultados.

De notar ainda que, ao contrário de Radge, utilizamos uma distribuição de sementes periférica que conceptualmente e, na prática, resulta em doses uretrais muito baixas.

Braquiterapia e morbilidade sexual

Estando cada vez mais estabelecida a eficácia equivalente das diversas alternativas terapêuticas, com intuito curativo, do carcinoma da próstata localizado, são, naturalmente, a morbilidade e qualidade de vida que ditam a escolha do tratamento.

De entre as terapêuticas do carcinoma da próstata localizado, o grau de morbilidade sexual é, sem dúvida, a principal preocupação na qualidade da vida dos doentes, afectando largamente o bem estar físico e emocional, não só do paciente como da família.

A disfunção erétil é comum na faixa etária em que o carcinoma da próstata é mais prevalente (acima dos 60 anos), como resultado do envelhecimento.

Por outro lado, trata-se de uma complicação a considerar em todas as terapêuticas com intuito curativo do carcinoma da próstata:

A **prostatectomia radical** tem sido associada a perda da potência sexual, na grande maioria dos casos, em virtude da lesão iatrogénica dos nervos cavernosos.

Walsh e Donker [WALSH E DONKER, 1982] descreveram a prostatectomia anatómica com preservação dos feixes vasculonervosos.

Desde então têm sido publicadas algumas séries com elevadas taxas de preservação da potência sexual em doentes submetidos a prostatectomia radical com preservação bilateral dos feixes vasculo-nervosos em grupos de doentes muito seleccionados. [WALSH ET AL, 2000, CATALONA, 2005]

No entanto, outros estudos têm sido publicados com taxas de potência sexual após a prostatectomia radical muito inferiores o que tem contestado a reprodutibilidade da execução correcta da cirurgia nos diversos centros. [FOWLER ET AL, 1993; SCHOVER ET AL, 2002; DOHLE ET AL, 2003].

QUADRO 5.6. Percentagem da potência sexual em doentes submetidos a prostatectomia radical

Preservação dos feixes vasculo-nervosos	Preservação Bilateral	Preservação Unilateral	N.º
Walsh	86%	-	-
Catalona	76%	53%	3447
Schröder	29%	19%	770
Stanford	44%	41%	Vários cirurgiões

Nestes estudos, a definição de potente tem sido a de ter “rigidez suficiente que permita a penetração vaginal, com ou sem medicação de inibidores da 5-fosfodiesterase”. Nesta definição não está referida a satisfação sexual dos doentes.

As séries de prostatectomia radical com excelentes resultados são séries de um cirurgião apenas com grande movimento operatório (mais de 3 prostatectomias radicais por semana) o que torna as suas taxas pessoais de preservação sexual dificilmente reprodutíveis por outros cirurgiões.

Numa tentativa de quantificar a taxa de potência sexual pós-prostatectomia radical na comunidade urológica em geral, Schover [SCHOVER ET AL, 2002] contactou, pelo correio, 1236 doentes submetidos a prostatectomia radical, dos quais apenas 13% tinham erecções com firmeza suficiente para a

penetração vaginal. Acrescentaram-se 8% de doentes que obtinham erecções com medicação.

Mesmo nas séries com excelentes resultados de preservação da potência sexual, demonstra-se haver uma relação com o número de feixes preservados (preservação unilateral versus bilateral) e a idade dos doentes.

QUADRO 5.7_% potência sexual nos doentes submetidos a prostatectomia radical consoante a idade

	<50	50-59	60-69	>70
Walsh	88	90	75	-
Catalona	92	85	70	51
Schröder		38	29 (60-65) 19 (65-70)	-

Quando se avalia o grau de satisfação sexual dos doentes submetidos a prostatectomia radical mas que se mantêm potentes, constata-se que esta é fortemente afectada.

Na série de Schröder [DOHLE, 2003] foi aplicado o questionário “International Index of Erectile Function” (IIEF), antes e depois da prostatectomia radical. Apenas a libido se manteve inalterada. Registaram-se um forte decréscimo nas médias obtidas pelo questionário, nos domínios da função erétil, satisfação, orgasmo e satisfação global.

QUADRO 5.8_IIEF antes e depois da prostatectomia radical

	Pré PR	Pós PR	Valor de p
Rigidez (1-30)	21.1	5.4	<0.0001
Satisfação (0-15)	8.5	2.0	<0.0001
Orgasmo (0-10)	7.8	2.8	<0.0001
Libido (2-10)	6.4	5.7	0.073
Satisfação total(0-10)	7.1	3.9	<0.0001

A eficácia do tratamento da disfunção erétil, após prostatectomia radical, tem relação com a provável etiologia neurogénica da situação:

De facto, apenas 30-47% dos doentes beneficiam com a toma de sildenafil enquanto 60-85% beneficia com injeções intracavernosas de alprostadil. [DOHLE, 2003]

Do mesmo modo, como acontece com a cirurgia, as taxas de preservação de potência sexual após a **radioterapia externa** variam muito entre 46 a 76%, dependendo da definição de potência sexual utilizada, da técnica de radioterapia e da selecção dos doentes.

QUADRO 5.9_Percentagem de potência sexual após a radioterapia externa

Série	%	Definição
Talcott	76	Qualquer erecção
Dicker	72	Rigidez que permite penetração
Crook	65	Rigidez que permite penetração
Bagshaw	50	Qualquer erecção

A idade não se tem mostrado como factor desfavorável à preservação da vida sexual. Pelo contrário, a diabetes e a patologia cardiovascular são factores a considerar.

A etiologia da disfunção eréctil após a radioterapia externa é provavelmente multifactorial.

Zelefsky [ZELEFSKY, 1998] avaliou 98 doentes que se tornaram impotentes após radioterapia externa: 63% tinham disfunção arteriogénica. Concluiu que o factor primordial era arteriogénico.

Outros autores têm associado à radiação sobre o bolbo do pénis a disfunção eréctil. Fish [FISH ET AL, 2001] demonstrou que os doentes que recebiam mais de 70 Gy em mais de 70% do bolbo peniano estavam em alto risco de sofrerem disfunção eréctil.

O tratamento da disfunção eréctil após radioterapia externa tem excelentes resultados com sildenafil (da ordem dos 80-90%) nos diversos estudos realizados [ZELEFSKY ET AL, 1999; VALICENTI ET AL, 2001].

A preservação da erecção é uma das principais vantagens da braquiterapia, em relação às outras alternativas terapêuticas, com intuito curativo, do carcinoma da próstata (prostatectomia radical e radioterapia externa).

Em virtude da baixa energia do ^{125}I , a dose de radiação libertada sobre os vasos pélvicos e feixe vasculo-nervoso é baixa e a lesão destas estruturas é muito inferior à resultante da radioterapia externa e da lesão traumática da cirurgia.

As diversas séries internacionais mostram taxas de preservação da potência sexual da ordem dos 62 a 86%, até aos 6 anos após a braquiterapia:

QUADRO 5.10_Potencia sexual após a braquiterapia

Estudo	Tratamento	N.º	%	Anos
Pinheiro	I¹²⁵±Hormonas		75	2
Kaye	I ¹²⁵	132	75	1
Merrick	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³ ±RE	125	50	6
Potters	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³ ±RE	482	52	5
Stock	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³ ±Hormonas	236	70	6
Wallner	I ¹²⁵	92	86	3
Zeitlin	I ¹²⁵ /Pd ¹⁰³ /RE	212	62	5

(STONE E STOCK, 2003)

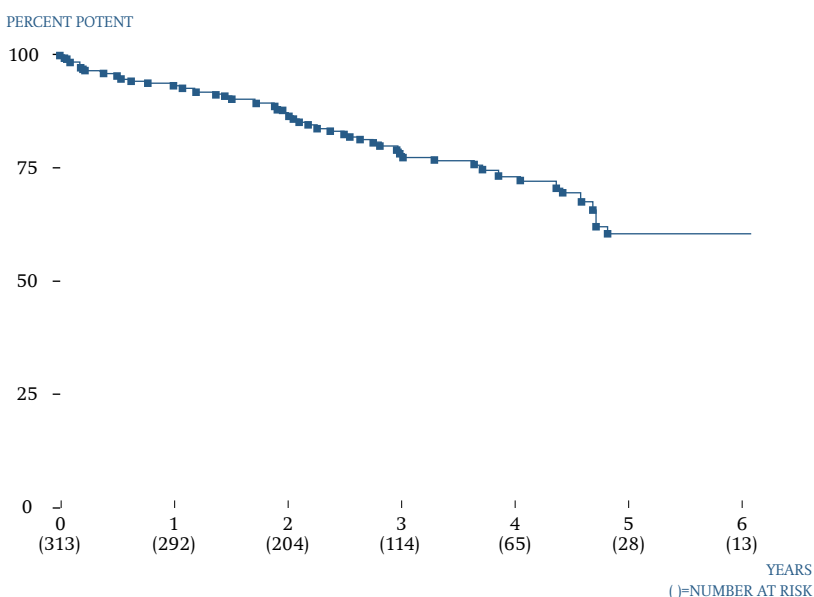
A nossa série, relativamente aos doentes de braquiterapia em monoterapia, apresenta resultados favoráveis. Pelo seguimento de apenas dois anos, não podemos comparar os nossos resultados com os de outros autores de seguimento mais prolongado.

De notar que utilizámos a mesma definição de potência sexual (haver rigidez suficiente para permitir a penetração vaginal) que nos restantes estudos.

O seguimento, na nossa série, foi de apenas de dois anos, o que pode, por si só, ser uma explicação suficiente para a diferença de valores em relação a Stock (70% aos 6 anos) e Wallner (86% aos 3 anos).

Na série de Stock, que apresenta o seguimento mais longo, há uma evolução negativa da potência sexual ao longo dos anos: dos 3 aos 6 anos a potência sexual diminui de 79 para 59% [STOCK ET AL, 2001].

FIGURA 5.16_ Evolução da potência sexual após braquiterapia



[STOCK ET AL, 2001]

Na série de Stock [STOCK ET AL, 2001], há uma manifesta diminuição do número de doentes potentes ao longo dos anos.

Este facto, pode dever-se ou aos efeitos tardios da radiação, que podem ocorrer meses ou anos após o implante, ou apenas aos efeitos naturais do envelhecimento.

Em segundo lugar, sabe-se hoje que os inibidores da fosfodiesterase têm um efeito importante na preservação da função erétil após os tratamentos com radiações ionizantes. [STONE E STOCK, 2003].

Merrick [MERRICK ET AL, 2005] demonstrou, na sua série, com observação durante 6 anos seguidos, que as taxas de potência sexual variavam entre 39% e 92%, consoante os doentes estavam ou não medicados com sildenafil.

A verdade é que os nossos doentes têm sido medicados, quase todos, com inibidores da fosfodiesterase, mesmo quando a diminuição na função sexual é mínima. Esta política de medicação intensiva justifica provavelmente os nossos bons resultados.

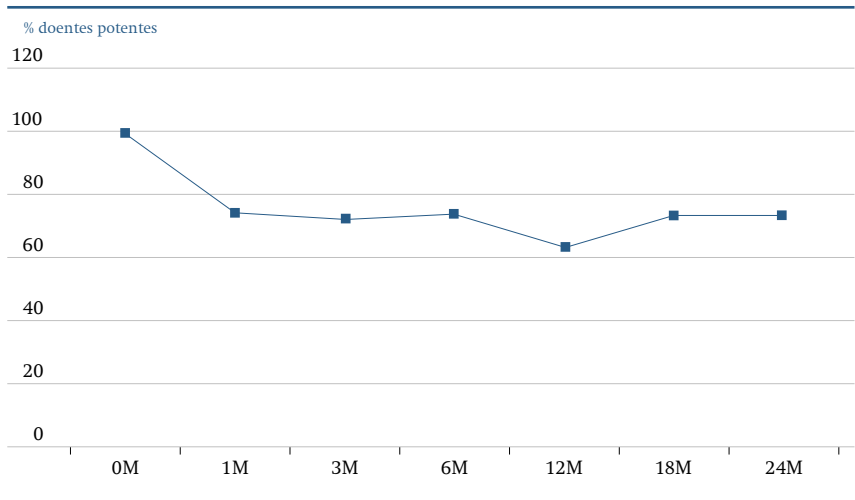
Evolução da vida sexual ao longo dos 24 meses

Refere-se constantemente na literatura que os efeitos negativos da braquiterapia prostática podem surgir a longo prazo devendo, por isso, as avaliações ser realizadas aos 24 meses [INCROCCI, 2003].

Em contraste com as restantes séries [STOCK E STONE, 2003], detectámos um decréscimo imediato, embora ligeiro, no desempenho sexual e que se manteve, em planalto, até aos 24 meses.

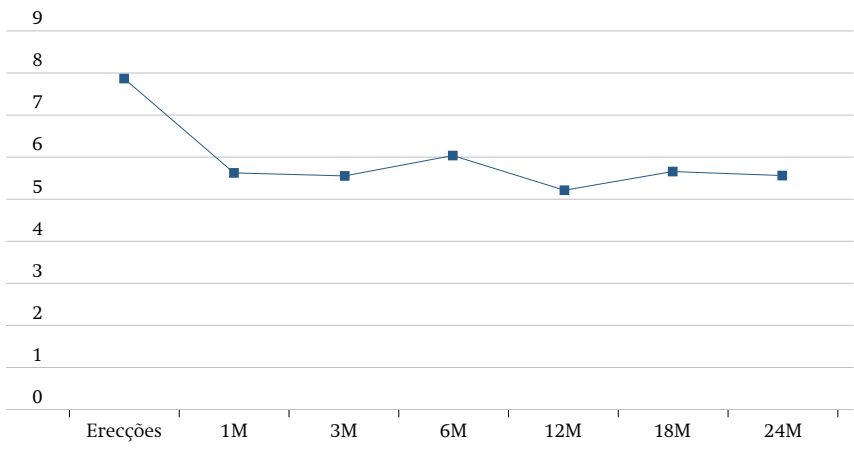
De facto, a percentagem de doentes potentes sofreu um decréscimo ao 1.º mês para 78% mantendo-se depois estável até aos 24 meses.

FIGURA 5.17_ Evolução da percentagem de doentes potentes após a braquiterapia prostática



A média da qualidade das ereções também mostrou um impacto negativo, imediato, mas discreto (de 8/12 para 5.7/12) que se manteve inalterável no tempo de avaliação restante.

FIGURA 5.18_ Evolução da qualidade das erecções



O decréscimo da qualidade das erecções, verificado ao primeiro mês, não se pode explicar pelos efeitos da radiação que, nessa altura, ainda quase não se fazem sentir. Na verdade, os efeitos lesivos da radiação sobre a potência sexual revelam-se a longo prazo.

De notar que foram incluídos doentes submetidos a hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante durante um total de 6 meses (19.5% dos doentes).

Esta terapêutica terá influenciado negativamente os resultados do desempenho sexual nos primeiros 24 meses após a braquiterapia, que coincide com os níveis baixos de testosterona secundários a hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante em 19.5% dos doentes.

As séries de doentes com o diagnóstico de hipertrofia prostática meditados com alfabloqueantes [ROSEN ET AL, 2003] mostram que há uma relação entre as queixas urinárias e a função sexual.

É de admitir que haja também, nos nossos doentes, uma influência negativa das queixas urinárias, sobretudo nos meses imediatos ao implante, altura em que a morbilidade urinária é mais intensa.

Conjugando as figuras 5.17 e 5.18, deve ser salientado que, embora a percentagem de doentes potentes ao fim dos dois anos se mantenha elevada (perto dos 80%), a qualidade das erecções é ligeiramente inferior.

A explicação para a disfunção erétil secundária à braquiterapia deverá ser multifactorial:

No imediato, contribuirão, certamente, efeitos de ordem psicológica, urinários e hormonais (no caso dos doentes submetidos a hormonoterapia adjuvante).

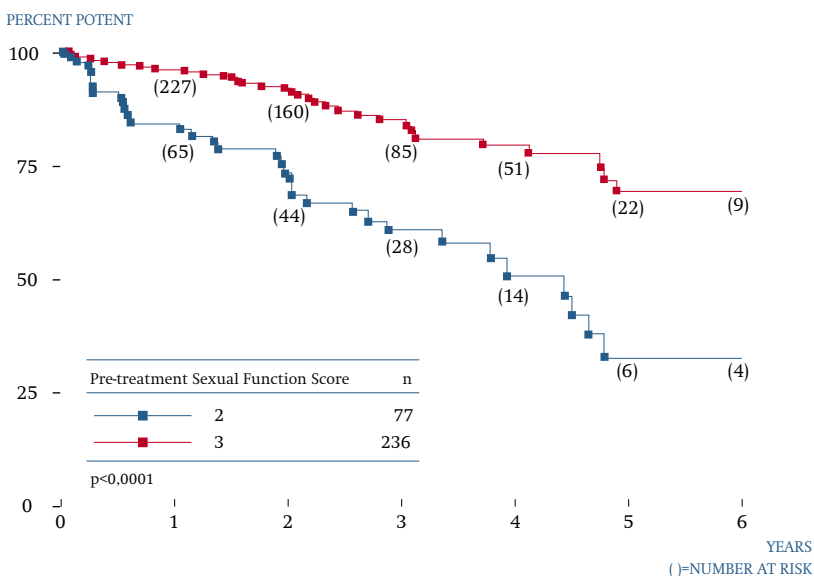
Mais tarde, sentir-se-ão os efeitos lesivos da radiação e o envelhecimento natural dos doentes.

A função erétil pré-implante

A função erétil existente antes da braquiterapia tem sido referida pelos diversos autores como o principal factor a ter em conta na qualidade das erecções após a braquiterapia.

Stock [STOCK ET AL, 2001] procedeu a uma avaliação da função sexual em 416 doentes submetidos a braquiterapia prostática, em monoterapia, com ¹²⁵I ou ¹⁰³Pd. No seguimento de 6 anos demonstrou haver influência da função erétil prévia ao implante nos resultados obtidos após 6 anos. Apenas 34% dos doentes que previamente manifestavam diminuição das erecções é que se mantinham potentes aos 6 anos contra 70% dos que tinham função sexual normal.

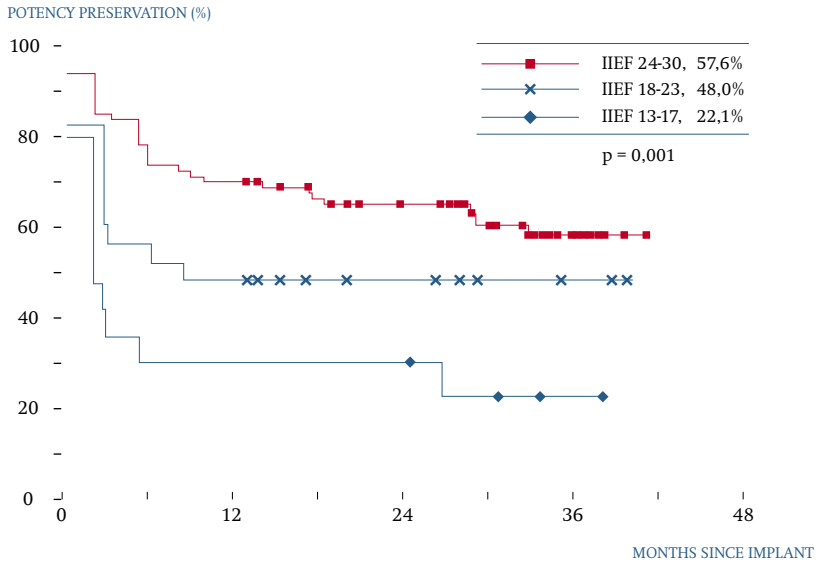
FIGURA 5.19_ Percentagem de doentes potentes consoante a função sexual inicial



[STOCK ET AL. 2001]

Merrick [MERRICK ET AL, 2005] demonstrou o mesmo fenómeno analisando 226 doentes ao fim de 3 anos de seguimento: A função erétil pré-tratamento revelou tratar-se de importante factor de prognóstico. Utilizou a escala de IIEF em que os doentes com valores de 24 a 30, 18 a 23 e 13 a 17 apresentavam uma taxa de preservação da função sexual, aos 3 anos, de 57.6%, 48% e 22.1%, respectivamente.

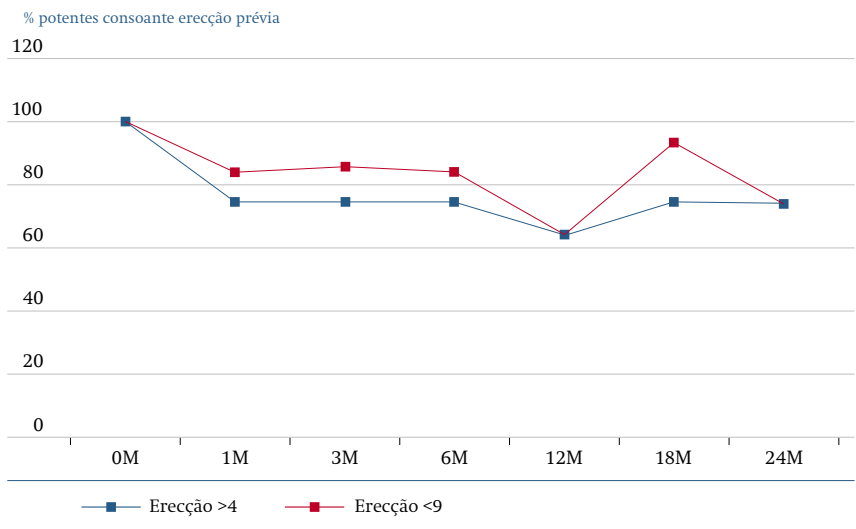
FIGURA 5.20_ Evolução da potência conforme a função sexual inicial



[MERRICK ET AL, 2005]

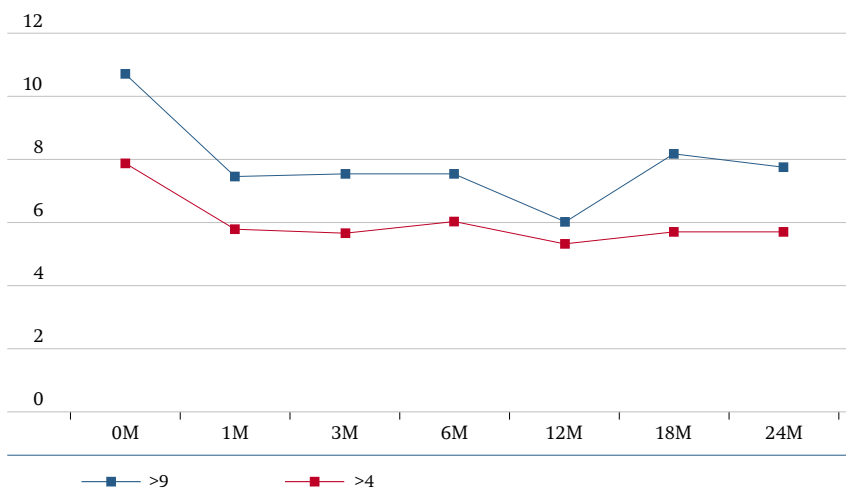
Na nossa série, identifica-se uma tendência para que os doentes, com melhor função sexual prévia ao implante, mantenham taxas de preservação da ereção mais acentuadas. No entanto, existem diversos períodos de seguimento em que as diferenças entre os doentes com função sexual prévia à braquiterapia de boa qualidade ou baixa qualidade não são significativas.

FIGURA 5.21_ Evolução da % de doentes potentes consoante a função sexual inicial



No entanto, ao nível da evolução da qualidade das erecções (BSFI), o grupo de doentes que à partida mantinha melhor qualidade manteve, quase sempre, melhor desempenho sexual.

FIGURA 5.22_ Evolução da qualidade das erecções



Deste modo, na nossa série parece confirmar-se que, pelo menos ao nível da qualidade global das erecções, aqueles doentes que não têm queixas de disfunção erétil antes do tratamento, apresentam também menor diminuição da função erétil.

Influência da radioterapia externa adjuvante

Comparámos, directamente, os doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia (160 Gy) com os doentes aos quais se associou radioterapia adjuvante (110 Gy + 45 Gy).

Tanto do ponto de vista da evolução da qualidade das erecções como do ponto de vista da percentagem de doentes potentes ao longo do seguimento, houve diferenças importantes a registar:

FIGURA 5.23_ Evolução da percentagem de doentes potentes - Mono versus BCOMB

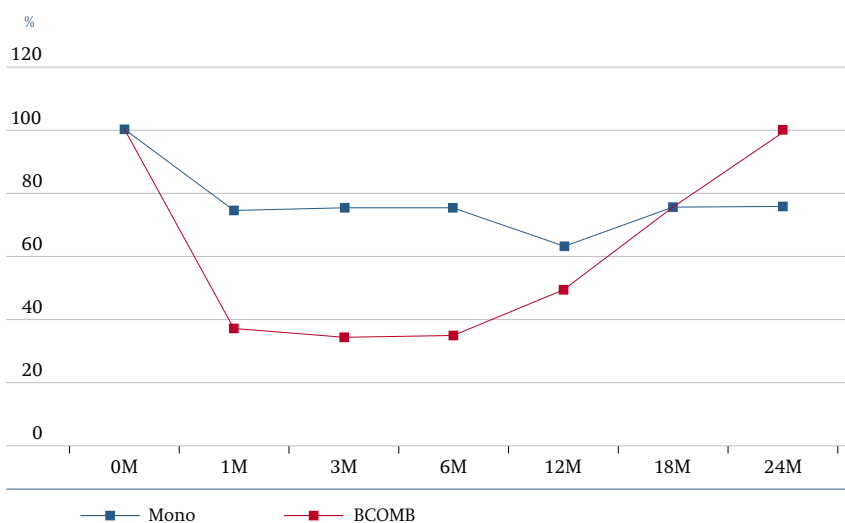
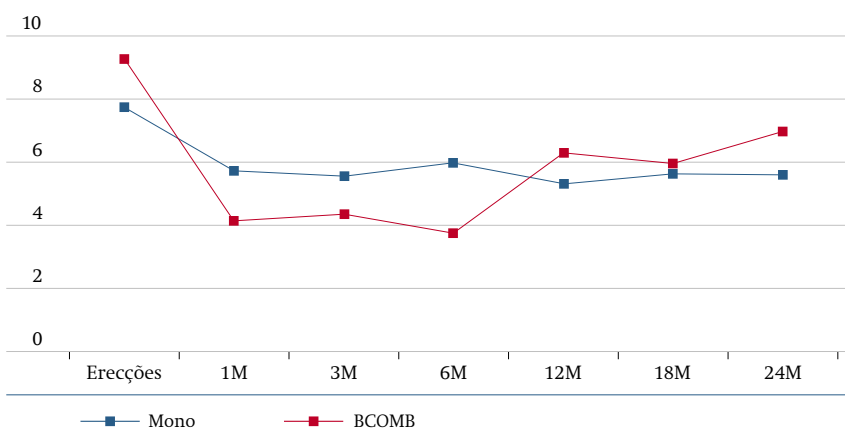


FIGURA 5.24_ Evolução da qualidade das ereções em doentes MONO versus BCOMB



Os doentes aos quais se associou radioterapia externa apresentaram um agravamento em ambos os índices nos primeiros 6 meses, após o que, e até ao fim dos 24 meses de avaliação, os resultados foram equivalentes.

A evolução mais desfavorável dos doentes submetidos a radioterapia externa concomitante ocorreu apenas nos primeiros 6 meses. Não é pois admissível responsabilizar a associação da radioterapia externa, uma vez que os seus efeitos deviam manifestar-se, mais tardiamente, durante o segundo ano.

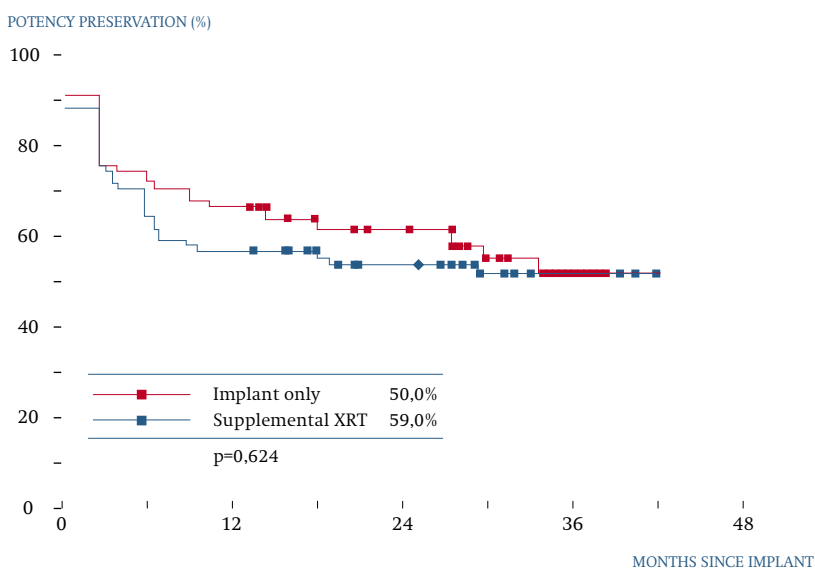
Analisando a composição dos dois grupos de doentes (MONO e BCOMB) que se estão a comparar, detectamos que o grupo submetido a radioterapia complementar apresenta uma percentagem muito elevada de doentes em que se associou hormonoterapia, neo e adjuvante: 54.5% versus 19% no grupo de monoterapia.

Esta diferença substancial decorre das características clínicas de maior agressividade deste grupo de doentes (PSA, Gleason e estágio clínico) que, de acordo com o protocolo que seguimos, determinam a escolha da terapêutica.

Será, com certeza, a associação com hormonoterapia, que decorre apenas nos primeiros 3 a 6-9 meses, a responsável pelos piores resultados do grupo BCOMB. Aos 24 meses, em que não há nenhum caso sob terapêutica hormonal, o grupo BCOMB tem exactamente os mesmos resultados relativamente à potência sexual do que o grupo MONO.

O mesmo concluiu Merrick [MERRICK ET AL, 2005]. Avaliou 226 doentes, com um seguimento médio de 29.1 meses, e constatou que os principais factores predisponentes para o aparecimento de disfunção eréctil eram a função sexual prévia e a dose de radiação sobre a base do pénis (D50). A associação da radioterapia externa não afectara a função sexual.

FIGURA 5.25_ Comparação da taxa de doentes potentes com MONO/BCOMB



[MERRICK ET AL, 2005]

Infuência da Hormonoterapia

A hormonoterapia, neoadjuvante e adjuvante, é considerada por alguns autores, importante para aumentar as taxas de sobrevivência livre de falência bioquímica, nos doentes com características clínicas mais agressivas [LEE ET AL, 2002].

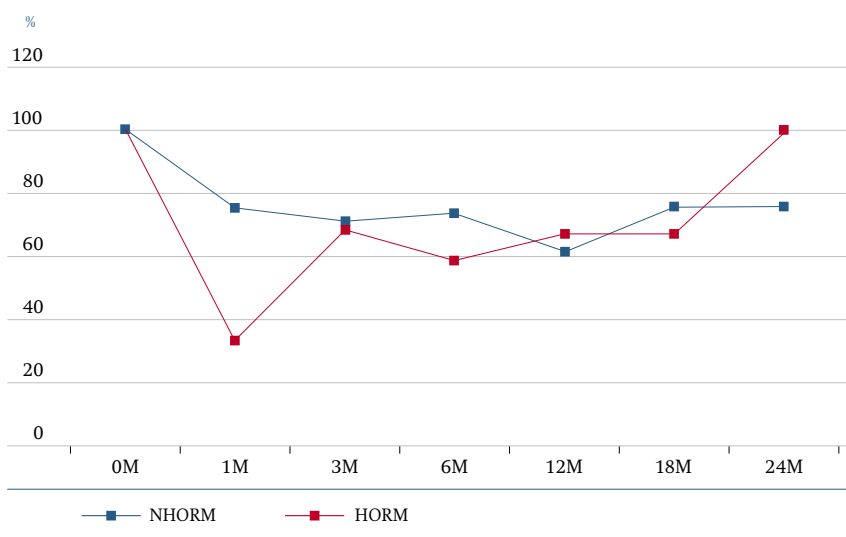
Alguns autores sugerem a sua utilização nas próstatas de grande volume, para redução do mesmo, e facilitar a execução técnica da braquiterapia. [STOCK ET AL, 2004]

Embora o protocolo terapêutico implique hormonoterapia (bloqueio androgénico total) neoadjuvante, durante 3 meses, seguido de hormonoterapia adjuvante durante mais 3 ou 6 meses, isso não foi sempre respeitado. Ocasionalmente houve em que se utilizou apenas hormonoterapia com antiandrogénios e apenas durante 3 meses.

Sendo notória a influência negativa da hormonoterapia em todos os domínios da esfera sexual (lívido, erecções, ejaculação, incómodo e satisfação) nos primeiros 3 a 6 meses de tratamento, importa avaliar a capacidade de recuperação sexual ao longo dos 24 meses.

De facto, no momento do implante, apenas 44% dos doentes sob hormonoterapia mantinham vida sexual activa, com capacidade de penetração vaginal. Deste grupo, ao 3.º mês, apenas 31% mantinham potência sexual.

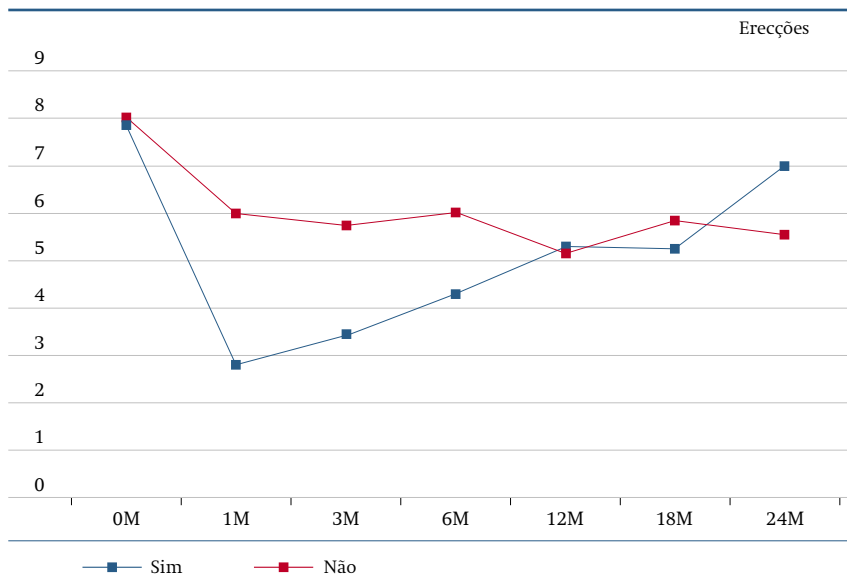
FIGURA 5.26_ Evolução da % de doentes potentes com NHORM e HORM



De notar que, ao fim de 6 meses de tratamento hormonal, o grupo de doentes sob hormonoterapia mantém taxas de potência sexual semelhantes ao grupo não submetido a hormonoterapia (67%). Curiosamente, ao fim dos 24 meses, todos os doentes que se tinham submetido a hormonoterapia estavam potentes.

Ao nível da qualidade das erecções, se a comparação das duas curvas aparenta diferenças notórias entre os doentes submetidos a hormonoterapia e sem hormonoterapia, o estudo estatístico revela que estas apenas têm significado ao 1.º mês de evolução ($p < 0,001$).

FIGURA 5.27_ Evolução da qualidade de erecções NHORM e HORM



O impacto da hormonoterapia foi muito pequeno na nossa série e limitado no tempo (apenas manifesto no 1.º mês).

A explicação está no tipo de hormonoterapia efectuada numa parcela não desprezível de doentes (monoterapia com antiandrogénios).

Por outro lado, apenas foi avaliada a evolução dos doentes que, não obstante a hormonoterapia efectuada 3 meses previamente ao implante, se mantinham, inicialmente, potentes. Estes mesmos doentes apresentaram agravamento acentuado ao 1.º mês mas recuperaram, imediatamente, no momento em que a terapêutica instituída foi retirada.

Pelas razões descritas, os nossos resultados impedem conclusões claras sobre a efectiva recuperação da potência sexual após a suspensão da hormonoterapia.

Stock [STOCK ET AL, 2001] demonstrou que, na sua série, a terapêutica hormonal apenas influenciava a função sexual em análise univariada: aos 6 anos 54% dos doentes sujeitos a terapêutica hormonal mantinham actividade sexual com penetração, comparado com 61% dos doentes não sujeitos a terapêutica hormonal ($p=0.04$). Em análise multivariada, porém, tal diferença não se mostrou significativa ($p=0.12$).

Também Merrick [MERRICK ET AL, 2005] encontrou resultados semelhantes: a avaliação de 425 doentes submetidos a braquiterapia demonstrou que a manipulação hormonal não era significativa, nem em análise univariada ($p=0.390$) nem multivariada ($p=0.304$).

6

Conclusões

A braquiterapia prostática com implante de Iodo 125 por via transperineal e ecoguiada é uma terapêutica muito atractiva, no tratamento do carcinoma da próstata localizado, pelo seu carácter de mini-invasibilidade, pelo tempo de inactividade quase nulo e pela baixa morbilidade.

No entanto, mantém-se grande controvérsia quanto à verdadeira morbilidade urinária e sexual sendo certo que a qualidade técnica do implante e consequentes doses de radiação sobre a próstata, uretra e recto são responsáveis, directamente, por maior ou menor impacto nos efeitos secundários e complicações da técnica.

A técnica que utilizamos, descrita no Hospital de Mount Sinay em Nova York é uma evolução da técnica clássica que acreditamos traga benefícios claros nas dosimetrias obtidas e, consequentemente, na morbilidade encontrada.

A selecção de doentes, muito restrita, é uma forma clássica de obter baixa taxa de sintomatologia pós braquiterapia. Muitos doentes têm sido excluídos desta terapêutica de forma empírica: teoricamente poderiam ser susceptíveis de efeitos secundários severos, o que, no entanto, nunca foi demonstrado na prática clínica.

Por outro lado, a braquiterapia com implante de iodo 125 tem sido uma terapêutica utilizada isoladamente ou em associação com hormonoterapia neo e adjuvante e radioterapia externa adjuvante. Mas o impacto destas associações sobre a morbilidade urinária raramente foi objecto de estudo aprofundado.

Neste sentido, neste trabalho de investigação, propusemo-nos demonstrar que a braquiterapia com Iodo 125 (técnica de Mount Sinay, NY) com uma filosofia de distribuição de fontes periférica, planeamento em tempo real e flexibilidade de colocação de fontes, permite a realização de braquiterapia com baixa morbilidade em doentes classicamente considerados não indicados para esta técnica.

Quisemos demonstrar que a braquiterapia, respeitando uma qualidade técnica elevada, permite obter os mesmos resultados que os obtidos nos 3 ou 4 centros de referência mundial.

Pretendíamos também demonstrar a verdadeira influência das associações de hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante e radioterapia adjuvante na morbidade urinária e sexual.

Definimos pois como objectivos neste trabalho:

1. Avaliar a morbidade urinária e sexual secundária à braquiterapia prostática com implante de I¹²⁵

2. Avaliar a influência da hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante na morbidade urinária e sexual secundária à braquiterapia prostática com implante de I¹²⁵

3. Avaliar a influência da associação da radioterapia externa na morbidade urinária e sexual secundária à braquiterapia I¹²⁵

4. Avaliar a morbidade urinária nos doentes com contra-indicação relativa (próstatas volumosas, IPSS elevado)

Os principais resultados deste estudo foram os seguintes:

Braquiterapia em monoterapia (MONO)

A evolução da média do IPSS, após a braquiterapia, sofre um agravamento acentuado ao 1º e 3º meses (16.1 e 15.9) seguindo-se uma melhoria ligeira até ao 6º mês. Esta é mais acentuada daí em diante atingindo aos 12 e 18 meses valores de IPSS semelhantes aos obtidos antes do tratamento. A percentagem de doentes que apresenta sintomatologia urinária severa (IPSS superior a 18) é de 41% e 37% ao 1º e 3º meses. Aos 12 e 18 meses é de 11 e 4%. As taxas de retenção urinária e RTU-P após a braquiterapia são de 6.4% e 2.9%, respectivamente.

Relativamente à morbidade sexual, tanto no que diz respeito à qualidade das erecções como no que diz respeito à percentagem de doentes com vida sexual activa, há um decréscimo ligeiro imediatamente após a braquiterapia que se mantém em planalto ao longo dos 24 meses de seguimento: ao fim dos dois anos 75% dos doentes mantêm-se potentes.

Braquiterapia associada a Radioterapia externa (BCOMB)

A evolução da média do IPSS dos doentes submetidos a braquiterapia associada a radioterapia externa é, em cada momento de avaliação, estatisticamente semelhante à dos restantes doentes. No entanto, a configuração da sua curva é diferente:

O valor máximo de sintomatologia urinária ocorre mais tardiamente e é inferior ao obtido nos restantes doentes. Ocorre apenas aos 6 meses e tem um valor máximo de 14 na escala de IPSS.

Não ocorreram casos de retenção urinária ou de RTU-P. ($p=0.375$ e $p=1$ respectivamente, quando comparado com restantes doentes).

Relativamente à morbilidade sexual, a qualidade das erecções e, sobretudo, a percentagem de doentes com vida sexual activa foi inferior nos primeiros 6 meses comparativamente com os restantes doentes ($p=0.04$; $p=0.023$; $p=0.007$ aos 1º, 3º e 6º meses respectivamente). De notar que 54.8% destes doentes recebeu terapêutica hormonal neo e adjuvante nos primeiros 6 meses.

No segundo ano de seguimento, observou-se uma melhoria acentuada da qualidade das erecções e percentagem de doentes potentes para valores sobreponíveis aos dos restantes doentes: 100% dos doentes submetidos a braquiterapia associada a radioterapia externa estavam potentes aos 24 meses (doentes previamente potentes à braquiterapia).

Braquiterapia associada a Hormonoterapia (HORM)

A evolução da média do IPSS e as taxas de retenção urinária e de RTU-P após a braquiterapia foram perfeitamente sobreponíveis nos doentes submetidos a hormonoterapia neo e adjuvante e os restantes doentes.

Não obstante a terapêutica hormonal, 45% dos doentes mantinham vida sexual activa no momento do implante. Tanto a qualidade das erecções como a percentagem de doentes potentes foi significativamente inferior ao primeiro mês ($p<0.0001$ em ambos os casos). Após o primeiro mês houve uma recuperação da qualidade de erecções e da percentagem de doentes com vida sexual activa que eram praticamente sobreponíveis ao fim de um ano nos doentes submetidos a terapêutica hormonal e nos restantes doentes. De facto, ao fim de 2 anos as percentagens de doentes com vida sexual activa era de 100% nos doentes submetidos a terapêutica hormonal (discretamente superior aos restantes pacientes – 75%)

Doentes submetidos a braquiterapia com volume prostático superior a 50 ml

Relativamente à qualidade dos implantes (dosimetria), tanto o D90 como o V160 recto foram significativamente superiores no grupo de próstatas volumosas relativamente aos restantes doentes ($p=0.018$ e $p=0.045$). No entanto, a percentagem de doentes com D90 inferiores a 140 Gy ou superior a 180 Gy ou V160recto superior 1.3 cc foi semelhante em ambos os grupos. Quer isto dizer que a percentagem de implantes inadequados, em todos os indicadores, foi semelhante nos grupos de próstatas volumosas e não volumosas.

Relativamente à morbilidade urinária, tanto do ponto de vista da evolução do IPSS, como do ponto de vista da percentagem de doentes com IPSS muito elevado ou taxa de retenção urinária e RTU-P após a braquiterapia, os grupos foram quase sempre homogéneos:

Apenas ao 1º mês para $p=0.021$ é que o IPSS de próstatas mais volumosas foi superior.

Nos 1º e 6º meses a percentagem de doentes com IPSS muito elevado foi superior no grupo de próstatas volumosas ($p=0.021$ e $p=0.006$)

É de notar que, para todos os critérios referidos, identificou-se uma tendência para maior morbilidade urinária no grupo de próstatas volumosas, particularmente no que diz respeito à taxa de retenção urinária ($p=0.054$), sendo de admitir que para uma amostra maior se pudesse demonstrar significado estatístico nestas pequenas diferenças.

Doentes submetidos a braquiterapia com IPSS muito elevado

Os doentes com IPSS muito elevado (superior a 18) previamente à braquiterapia sofreram uma evolução da média do IPSS surpreendente: De 22.18 inicialmente, apresentaram um decréscimo moderado até aos 6 meses para 15.1, e aos 24 meses para 7, valor francamente mais baixo que o apresentado antes de efectuar braquiterapia.

Também relativamente à percentagem de doentes que apresentavam IPSS muito elevado houve um decréscimo acentuado ao longo do seguimento.

As taxas de retenção urinária e de RTU-P após a braquiterapia foram semelhantes às dos restantes doentes ($p=1$ em ambos os casos)

Face a estes resultados concluímos:

1. A radioterapia intersticial da próstata com implante transperineal e ecoguiado de Iodo 125 é frequentemente acompanhada de morbilidade urinária transitória e de intensidade moderada.

Consiste em sintomatologia do aparelho urinário baixo (“LUTS – lower urinary tract symptoms”) que, na maioria dos doentes, sofre um agravamento máximo do primeiro ao terceiro mês. Segue-se uma melhoria ligeira até ao 6º mês que é mais acentuada daí em diante. Por volta do 12º e 18º meses, a maior parte dos doentes apresenta sintomatologia urinária muito semelhante à que apresentavam previamente ao implante.

As taxas de retenção urinária e de ressecção trasurretral prostática após o implante são muito baixas, inferiores a 10%.

2. A associação de braquiterapia prostática com radioterapia externa adjuvante influencia a evolução da sintomatologia urinária: o aparecimento da sintomatologia urinária é mais lento, demorando 6 meses a atingir o seu valor máximo que, por sua vez, é de intensidade menos acentuada do que quando a braquiterapia é utilizada em monoterapia.

3. O volume prostático superior a 50 ml não influencia a morbilidade urinária.

4. A terapêutica hormonal, neoadjuvante e adjuvante, não influencia a sintomatologia urinária.

5. Os doentes com sintomatologia urinária prévia muito acentuada não sofrem agravamento da referida sintomatologia. Pelo contrário, apresentam uma melhoria de sintomas urinários desde o primeiro mês, que se mantém ao longo dos 24 meses de seguimento, apresentando, no final deste período, sintomatologia urinária ligeira muito inferior à que apresentavam antes do implante.

As taxas de retenção urinária e RTU-P após a braquiterapia são semelhantes às que ocorrem nos doentes assintomáticos previamente ao implante.

6. A vida sexual está preservada, em mais de 70% dos casos, ao fim dos 24 meses de seguimento.

No entanto, imediatamente após o primeiro mês de seguimento, ocorre uma diminuição ligeira da qualidade das erecções que se mantém, sem melhoria ou agravamento, durante todo o período de seguimento.

A hormonoterapia afecta todos os parâmetros da vida sexual, embora de forma apenas temporária. Após a suspensão da terapêutica hormonal este grupo de doentes recupera a actividade sexual e apresenta-se idêntico ao grupo de doentes que não foram sujeitos a essa terapêutica.

Consequentemente, somos levados a concluir que as recentes evoluções técnicas de braquiterapia permitem alargar as indicações de braquiterapia à grande maioria de doentes com carcinoma da próstata localizado, incluindo os casos de volume prostático elevado ou sintomatologia urinária severa.

A qualidade dos implantes asseguram eficácia oncológica e baixa morbilidade.

Anexos

IPSS (International Prostate Symptom Score)

O IPSS é o mais popular de entre os variadíssimos questionários de sintomas desenvolvidos para objectivar num somatório (“score”) a sintomatologia do “prostatismo”, actualmente designados de sintomas do aparelho urinário baixo (“LUTS – lower urinary tract symptoms”).

Foi desenvolvido a partir do questionário “AUA-7 index” a que se acrescentou uma questão referente ao impacte da sintomatologia manifestada pelo paciente na sua qualidade de vida.

Trata-se de um sistema de somatório de sintomas, em que se classificam cada um de sete sintomas, numa escala de 0 a 5 respectivamente, de quando os sintomas nunca estão presentes a quando estão sempre presentes.

Os sintomas referenciados são: esvaziamento incompleto; polaquiúria; jacto interrompido; imperiosidade; jacto fraco; atraso inicial; noctúria.

A questão relativa à qualidade de vida é independente e classifica num valor de 0 a 6 o sentimento do paciente relativamente às suas queixas urinárias se estas não se alterassem para o resto da sua vida.

A validação do teste decorreu em diversos países europeus e Estados Unidos tendo-se demonstrado fiabilidade e consistência.

Os resultados do IPSS não têm interesse diagnóstico ou de indicação para tratamento. Utiliza-se para objectivar a gravidade de sintomas e, sobretudo, para documentar alterações na gravidade dos mesmos sintomas.

International Prostate Symptom Score (IPSS)

	Nunca	Menos de 1 em 5 vezes	Menos de 1/2 das vezes	Em 1/2 das vezes	Mais de 1/2 das vezes	Quase sempre
1. Durante o último mês, quantas vezes teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga após ter urinado?	0	1	2	3	4	5
2. Durante o último mês, quantas vezes teve de urinar novamente menos de 2 horas após ter urinado?	0	1	2	3	4	5
3. Durante o último mês, quantas vezes teve que parar e continuar a urinar durante a mesma micção?	0	1	2	3	4	5
4. Durante o último mês, quantas vezes teve dificuldade em adiar a micção?	0	1	2	3	4	5
5. Durante o último mês, quantas vezes é que teve um jacto urinário fraco?	0	1	2	3	4	5
6. Durante o último mês, quantas vezes teve que fazer força para iniciar a micção?	0	1	2	3	4	5
		1x	2x	3x	4x	5x
7. Durante o último mês, quantas vezes teve que urinar à noite?	0	1	2	3	4	5
						Total

Qualidade de vida devida a sintomas urinários							
1. Se tivesse que passar o resto da sua vida com as queixas urinárias que tem actualmente, como se sentiria?	Muito satisfeito	Satisfeito	pouco satisfeito	Indiferente	Insatisfeito	Infeliz	Muito infeliz
	0	1	2	3	4	5	6
Índice de qualidade de vida QoL							

Tem sido sugerido definirem-se 3 subclasses de gravidade resultantes do somatório total:

Sintomatologia ligeira (IPSS 0-7) Sintomatologia moderada (IPSS 8-19) Sintomatologia severa (IPSS 20-35)

Na verdade o Somatório de IPSS tem sido muito frequentemente utilizado em investigação de tratamentos médicos ou cirúrgicos da Hipertrofia Prostática como forma de quantificar os sintomas do aparelho urinário baixo no início do tratamento e durante o seguimento.

Barry [BARRY ET AL, 1992] respondeu à questão de quantos pontos do somatório de IPSS são necessários para o doente compreender que houve alteração sintomática. A conclusão foi de que a percepção pelo paciente não depende directamente da alteração no somatório mas, sobretudo, do valor do IPSS no início do tratamento. De facto para obter o mesmo nível de melhoria subjectiva é necessário um decréscimo no somatório muito mais pronunciado nos doentes mais sintomáticos do que nos restantes.

O IPSS correlaciona-se muito bem com o questionário de incómodo da AUA ou com a questão de qualidade de vida que complementa o IPSS. No entanto, demonstrou-se haver má correlação entre o somatório de sintomas, a taxa de fluxo maximo (urofluxometria), o resíduo pós-miccional ou mesmo as curvas de pressão fluxo.

Deste modo, seguimos a tendência actual no campo da abordagem da hipertrofia prostática de que a sintomatologia e o incómodo da obstrução baixa do aparelho urinário é que são factores importantes de avaliação em detrimento dos exames complementares.

BSFI (Brief Sexual Function Inventory)

Têm sido publicados diversos auto-questionários, dirigidos aos pacientes, como instrumentos de medição da função sexual. O BSFI (“Brief sexual function inventory”), desenvolvido por O’Leary, é um autoquestionário que cobre os diversos aspectos da sexualidade de forma concisa.

Divide-se em 5 domínios: Líbido, função erétil, ejaculação, percepção do problema e satisfação global.

BSFI (Brief Sexual Function Inventory)

	Desejo sexual					Total
	0	1	2	3	4	
1. Durante os últimos 30 dias, em quantos dias teve desejo sexual?	Nunca	Muito poucas vezes	Algumas vezes	A maioria das vezes	Quase sempre	
2. Durante os últimos 30 dias, como classifica o seu desejo sexual	Nenhum	Baixo	Médio	Médio alto	Alto	

Erecções						
	0	1	2	3	4	Total
3. Durante os últimos 30 dias, quantas vezes teve erecções completas ou parciais quando foi sexualmente estimulado?	Nunca	Algumas vezes	Várias vezes	Quase sempre	Sempre	
4. Durante os últimos 30 dias, quantas vezes teve erecções que permitissem a penetração	Nunca	Algumas vezes	Várias vezes	Quase sempre	Sempre	
5. Que dificuldade teve em obter uma erecção durante os últimos 30 dias?	Não teve erecções	Grande dificuldade	Alguma dificuldade	Pequena dificuldade	Nenhuma dificuldade	
Ejaculação						
	0	1	2	3	4	Total
6. No últimos 30 dias, que dificuldade teve em ejacular quando sexualmente estimulado?	Não teve estimulação sexual	Grande dificuldade	Alguma dificuldade	Pequena dificuldade	Nenhuma dificuldade	
7. Nos últimos 30 dias, em que medida é um problema a quantidade de esperma que ejaculou	Não teve orgasmo	Grande problema	Problema médio	Pequeno problema	Nenhum problema	

Avaliação do Incómodo - problema						
	0	1	2	3	4	Total
8. Nos últimos 30 dias, em que medida é que considera a falta de desejo sexual um problema?	Grande problema	Problema médio	Pequeno problema	Problema muito pequeno	Nenhum problema	
9. Nos últimos 30 dias, em que medida é que considera que a capacidade para obter e manter erecções seja um problema?	Grande problema	Problema médio	Pequeno problema	Problema muito pequeno	Nenhum problema	
10. Nos últimos 30 dias, em que medida considera a ejaculação um problema?	Grande problema	Problema médio	Pequeno problema	Problema muito pequeno	Nenhum problema	
Satisfação Global						
	0	1	2	3	4	Total
11. Globalmente, nos últimos 30 dias, como se sente com a sua vida sexual	Muito satisfeito	Insatisfeito	Satisfeito/Insatisfeito	Moderadamente satisfeito	Muito satisfeito	

- ABBOU CC, SALOMON L, HOZNEK A, ANTIPHON P, CICCIO A, SAINT F, ALAME W, BELLOT J, CHOPIN: *Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results*. *Urology* 2000; 55: 630-634.
- ARTERBERY VE, FRAZIER A, DALMIA P, SIEFER J, LUTZ M, PORTER. *Quality of life after permanent prostate implant*. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 461-4.
- ASH D, FLYNN A, BATTERMAN J, DE REIJKJE T, LAVAGNINI P, BLANK L. *ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localised prostate cancer*. *Radiother Oncol* 2000; 57: 315-21.
- BACON CG, GIOVANNUCI E, TESTA M, KAWACHI I. *The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer*. *J Urol* 2001; 165: 1804-1810.
- BARRY MJ, FOWLER FJ, O'LEARY MP, BRUSKEWITZ RC, HOLTGREWE HL, MEBUST WK, COCKETT. *The American Urological Association Symptom index for benign prostatic hyperplasia*. *J Urol* 1992; 148: 1549-1557.
- BOLLA M, GONZALEZ D, WARDE P, DUBOIS JB, MIRIMANOFF RO, STORME G, BERNIER J, KUTEN A, STERNBERG C, GIL T, COLLETTE L, PIERART. *Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin*. *N Engl J Med* 1997; 337: 295-300.
- BILL-AXELSON A, HOLMBERG L, RUUTU M, HAGGMAN M, SPANGBERG A, BUSCH C, NORDLING S, GARMO H, PALMGREN J, ADAMI H, NORLEN BJ, JOHANSSON JE. *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. *N Engl J Med* 2005; 352: 1977-84.
- CAMPOS PINHEIRO L, VARREGOSO J, FARINHA R, VALSASSINA R, TEIXEIRA N, MATOS FERREIRA A. *PSA e morbidade nos primeiros 2 anos após braquiterapia prostática*. *Acta Urológica* 2003; 2: 7-8.
- D'AMICO AV, WHITTINGTON 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 radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. *JAMA* 1998; 280: 968-974.
- DESAI J, STOCK RG, STONE NN, IANNUZZI C, DEWYNGAERT JK. *Acute urinary morbidity following ¹²⁵I interstitial implantation of the prostate gland*. *Rad Oncol Invest* 1998, 6: 135-141.
- DOHLE GR, DUBBELMAN YD, BROERSEN SF, WILDHAGEN MF, SCHRODER FH. *Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: a prospective analysis*. In *Prostate and renal cancer, benign prostatic hyperplasia, erectiledysfunction and basic research* Edited by Ch. H. Bangma and D. W. Newling. 2003.
- FISCH BM, PICKETT B, WEINBERG V, ROACH M. *Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with the risk of impotence after three dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer*. *Urology* 2001; 57: 955-9.
- FLAM TA, PEYROMAURE M, CHAUVEINC L, THIOUNN N, FIRMIN F, COSSET JM, BERNARD D. *Post-brachytherapy transurethral resection of the prostate in patients with localised prostate cancer*. *J Urol* 2004; 172: 108-111.
- FOWLER FJ, BARRY MJ, LU-YAO G, ROMAN A, WASSON J, WENBERG JE. *Patient reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy*. *Urology* 1993; 42: 622-9.
- GELBLUM DY, POTTERS L, ASHLEY R, WALDBAUM R, WANG XH, LEIBEL S. *Urinary morbidity following ultrasound guided transperineal prostate seed implantation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(1): 59-67.
- GHALY M, WALLNER K, MERRICK G, TRUE L, SUTLIEF S, CAVANAGH W, BUTLER W. *The effect of supplemental beam radiation on prostate brachytherapy related morbidity: Morbidity outcomes from two prospective randomized multicenter trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1288-1293.
- GLEAVE ME, GOLDENBERG SL, CHIN JL, WARNER J, SAAD F, KLOTZ LH, JEWETT M, KASSABIAN V, CHETNER M, DUPONT C, VAN RENSSELAER S. *Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: Biochemical and pathologic effects*. *J Urol* 2001; 166: 500-507.
- GOLUBOFF ET, LAM JS, KATZ AE, OLSSON C. *Radical Prostatectomy for the treatment of prostate cancer*. In *Atlas of genitorinary oncology*. Edited

- by Movsas, Hudes, Olsson. 2002 Saunders.
- GRIMM PD, BLASKO J, RAGDE H, SYLVESTER J, CAVANAGH W. Transperineal ultrasound guided I^{125}/Pd^{103} brachytherapy in the management of localized prostate cancer: Update of the clinical experience at seven years. (Abstr.) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (Suppl.): 219.
- GROSSFELD GD, LATINI DM, LUBECK DP, MEHTA SS, CARROLL PR. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 157-163.
- GUILLONEAU B, AND VALLANCIEN C: *Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique.* *J Urol* 163: 1643-1649, 2000.
- GUTMAN S, MERRICK GS, BUTLER WM, WALLNER KE, ALLEN Z, GALBREATH RW, ADAMOVICH E. Severity categories of the International Prostate Symptom Score before and urinary morbidity after permanent prostate brachytherapy *BJU International* 2006;97: 62-68
- HANKS GE, LEE W R, HANLON AL, HUNT M, KAPLAN E, EPSTEIN BE, MOVSAS B, SCHULTHEISS TE. Conformal technique dose escalation for prostate cancer: Biochemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pre-treatment prostate-specific antigen ≥ 10 ng/ml. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 861-868.
- HANKS GE, LU JD, MACHTAY M, VENKATESAN VM, PINOVER WH, BYHARDT RW, ROSENTHAL SA. RTOG protocol 92-02: A phase III trial of the use of long term total androgen suppression following neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 112.
- HANKS GE, SCHULTHEISS TE, HANLON AL, HUNT M, LEE W R, EPSTEIN BE, COIA LR. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: Report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 543-550.
- HENDERSON A, LAING RW, LANGLEY SE. Quality of life following treatment for early prostate cancer: Does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review. *European Urology* 2004; 45: 134-141.
- HILARIS BS, WITHMORE WF, BATATA MA, GRABSTALD H. Radiation therapy and pelvic node dissection in the management of cancer of the prostate. *AJR* 1974, 121: 832-838.
- HILMER BE, MCLEOD DG, CRAWFORD ED, BENNETT CL; Estimating the cost effectiveness of total androgen blockade with flutamide in M1 prostate cancer. *J Urol* 1995; 45: 633-640.
- HOLMBERG L, BILL-AXELSON A, HELGESEN F, SALO JO, FOLMERZ P, HAGGMAN M, ANDERSSON SO, SPANGBERG A, BUSCH C, NORDLING S, PALMGREN J, ADAMI HO, JOHANSSON JE, NORLEN BJ. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer: *N engl J Med* 2002; 347: 781-9.
- INCROCCI L. Mechanisms and prevention of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer. In *Prostate and renal cancer, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction and basic research, an update* edited by Bangma and Newling 2003.
- JAIN M, STOCK RG, STONE NN. Brachytherapy versus brachytherapy plus external beam radiation for prostate cancer: a comparison of urinary symptoms and quality of life. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 2003; 57: 392-393.
- JEMAL A, MURRAY T, SAMUELS A, GHAFOR A, WARD E, THUN MJ, ET AL. *Cancer Statistics.* *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
- KIRBY SR, FITZPATRICK JM. Radical prostatectomy vs Watchful waiting *BJU International* 2005;96: 953-954
- KLEINBERG L, WALLNER K, ROY J, ZELEFSKY M. Treatment related symptoms during the first year following transperineal $125I$ prostate implantation. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 985.
- KOLLMEIER MA, STOCK RG, CESARETTI J, STONE NN. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. *J Urol* 2005; 173: 808-812.
- KRUPSKI T, PETRONI GR, BISSONETTE EA, THEODORESCU D. Quality-of-life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55: 736.
- KUNDU SD, ROEHL KA, EGGNER SE, ANTENOR JO, ANN V, HAN M, CATALONA WJ. Potency, continence, and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004; 172: 2227-2231.
- KUPELIAN PA, BUCHSBAUM JC, ELSHAHKH M, REDDY CA, ZIPPE C, KLEIN EA. Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localised prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above. *Cancer* 2002; 95: 2302-2307.
- KUPELIAN PA, POTTERS L, KHUNTIA D, CIEZKI JP, REDDY CA, REUTHER AM, CARLSON TP, KLEIN EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy >72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/ external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 25-33.
- LAVERDIÈRE J, GOMEZ J, CUSAN L, RAUL SUBURU E, DIAMOND P, LEMAY M, CANDAS B, FORTIN A, LABRIE F. Beneficial effect of combination therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 1997; 37: 247-252.
- LEDERMAN GS, CAVANAGH W, ALBERT PS, ISRAELI R, LESSING J, SAVINO M, VOLPICELLA F. Retrospective stratification of a consecutive cohort of prostate cancer patients treated with a combined regiment of external beam radiation therapy and brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1297-1303.
- LEE LN, STOCK RG, STONE NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate to high risk prostate

- cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 444-452.
- LEE WR, MCQUELLON RP, HARRIS HENDERSON K, CAASE LD. A preliminary analysis of health-related quality of life in the first year after permanent source interstitial brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 27.
- LI XA, WANG JZ, STEWART RD, DiBIASE SJ. Dose escalation in permanent brachytherapy for prostate cancer: dosimetric and biological considerations. *Physics in Medicine and Biology* 2003; 48: 2753-2765.
- MERICK GS, BUTLER WM, LIEF JH, DORSEY AT. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 121-128.
- MERICK GS, WALLNER KE, BUTLER WM. Patient selection for prostate brachytherapy: more myth than fact. *Oncology* 2004; 18: 445-52.
- MERRICK GS, BUTLER WM, DORSEY AT, LIEF JH. Potential role of various dosimetric quality indicators in prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 717-724.
- MERRICK GS, BUTLER WM, GALBREATH RW, STIPETICH RL, ABEL LJ, LIEF JH. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 893-902.
- MERRICK GS, BUTLER WM, LIEF JH, STIPETICH RL, ABEL LJ, DORSEY AT. Efficacy of sildenafil citrate in prostate brachytherapy patients with erectile dysfunction. *Urology* 1999; 53: 1112-16.
- MERRICK GS, BUTLER WM, WALLNER KE, GALBREATH RW, ANDERSON RL, KURKO BS, LIEF JH, ALLEN ZA. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 437-447.
- MERRICK GS, BUTLER WN, DORSEY AT. Influence of timing on the dosimetric analysis of transperineal ultrasound-guided prostatic conformal brachytherapy. *Radiat Oncol Invest* 1998; 6: 182-190.
- MOERLAND MA, WIJRDAMAN HK, BEERSMA R, BAKKER CJ, BATTERMAN JJ. Evaluation of permanent I¹²⁵ prostate implants using radiography and magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 927-33.
- NAG S, BAIRD M, BLASKO J, ET AL. American Brachytherapy Society survey of current practice of permanent brachytherapy of prostate cancer. *J Brachytherapy Int* 1997; 13: 143-51.
- NAG S, BEYER D, FRIEDLAND J, ET AL. American Brachytherapy Society recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:4: 789-799.
- NAG S, BICE W, DEWYNGAERT K, PRESTIDGE B, STOCK R, YU Y. The American brachytherapy society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46, 1: 221-230.
- NARAYANA V, ROBERTSON PL, PU A. Impact of differences in ultrasound and computed tomography volumes on treatment planning of permanent prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1181-5.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. NIH consensus development panel on impotence. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 83-90.
- O'LEARY MP, FOWLER FJ, LENDERKING WR, BARBER B, SAGNIER PP, GUESS HA, BARRY MJ. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology* 1995; 46: 697-706.
- O'REILLY PH. Brachytherapy: The surgeon's perspective. *BJU Int* 2004; 93: 4-5.
- PARTIN AW, KATTAN MW, SUBONG EN, WALSH PC, WOJNO KJ, OESTERLING JE, SCARDINO PT, PEARSON JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445-1451.
- PETROVICH Z, LIESKOVSKY G, LANGHOLZ B, JOZSEF G, STREETER JR OE, SKINNER DG. Postoperative radiotherapy in 423 patients with pT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 600-609.
- PILEPILCH MV, KAPLAN R, BYHARDT RW, ET AL. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavourable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1013-1021.
- POLLACK A, ZAGARS GK. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 1011-1018.
- POLLACK A, ZAGARS GK, STARKSCHALL G, ANTOLAK JA, LEE J J, HUANG E, VON ESCHENBACH AC, KUBAN DA. Rosen I Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. 176. Anderson phase III randomised trial. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097-1105.
- POTTERS L, CHA C, ASHLEY R, ET AL. The role of external beam irradiation in patients undergoing prostate brachytherapy. *Urol Oncol* 2000; 5: 112-117.
- POTTERS L, JIJIAN C, CALUGARU E, TORRE T, FEARN P, WANG X. A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):605-614
- PRESTIDGE M.D. BR, BICE PH. D. WS, KIEFER B.S. EJ, PRETE M.S. JJ. Timing of computed tomography based post implant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 1111-5.
- RAGDE H, BLASKO JC, GRIMM PD, KENNY GM, SYLVESTER JE, HOAK DC, LANDIN K, CAVANAGH W. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80:442.
- ROACH M, DeSILVIO M, LAWTON C, UHL V, MACHTAY M,

- SEIDER MJ, ROTMAN M, JONES C, ASBELL SO, VALICENTI RK, HAN S, THOMAS CR, SHIPLEY WS. Phase III trial comparing whole-pelvis versus prostate only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1904-1911.
- ROSEN R, ALTWEIN J, BOYLE P, KIRBY RS, LUKACS B, MEULEMAN E, O'LEARY MP, PUPPO P, ROBERTSON C, GIULIANO F. Lower Urinary Tract Symptoms and Male Sexual Dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44: 637.
- SCHOVER LR, FOULADI RT, WARNEKE CL, NEESE L, KLEIN EA, ZIPPE C, KUPELIAN PA. Defining sexual outcome after treatment for localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 15: 1773-85.
- SHIPLEY WU, THAMES HD, SANDLER HM, HANKS GE, ZIETMAN AL, PEREZ CA, KUBAN DA, HANCOCK SL, SMITH CD. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: A multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999; 281: 1598-1604.
- 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 Phys* 2001; 50: 335-41.
- STOCK GS, STONE NN, DAHLAL M, LO YC. What is optimal dose for ¹²⁵I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, posttreatment prostate biopsies and long term urinary symptoms. *Brachytherapy* 2002, 1: 83-89.
- STOCK GS, CAHLON O, CESARETTI JA, KOLLMEIER MA, STONE NN. Combined modality treatment in the management of high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59, 5: 1352-1359.
- STOCK RG, KAO J, STONE NN. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165: 436-439.
- STOCK RG, STONE NN, LO YC, MALHADO N, KAO J, DEWYNGAERT J K. Post implant dosimetry for ¹²⁵I prostate implants: Definitions and factors affecting outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48, 3: 899-906.
- STOCK M.D. RG, STONE M.D. NN, TABERT M.S. A, IANNUZZI M.D. C, DEWYNGAERT PH.D. J K. A dose-response study for ¹²⁵I prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41, 1: 101-108.
- STOCK RG, STONE NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *European Urol.* 2002; 41: 434-439.
- STONE NN, STOCK RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol* 2002; 41: 427-433.
- STONE NN, STOCK RG. Prostate brachytherapy in patients with prostate volumes >50 cc: dosimetric analysis of implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46, 5, 1199-1204.
- STONE NN, STOCK RG. Prostate brachytherapy: Treatment strategies. *J Urol* 1999; 162: 421-426.
- STONE NN, STOCK RG. *Urol Clin N Am* 2003; 30: 351-362.
- TALCOTT JA, CLARK JA, STARK PC, MITCHELL SP. Long term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: A survey of patients previously treated. *J Urol* 2001, 166: 494-499.
- TALCOTT JA, CLARK JC, STARK P, ET AL. Long term treatment-related complications of brachytherapy for early prostate cancer: A survey of treated patients. In: *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*, Vol. 18, 1999, p1196. [abstract].
- TAPEN EM, BLASKO JC, GRIMM PD, RAGDE H, LUSE R, CLIFFORD S, SYLVESTER J, GRIFFIN TW. Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Phys* 1998; 42: 1063-7.
- TERK MD, STOCK RG, STONE NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998; 160(4): 1379-1382.
- VALICENTI RK, CHOI E, CHEN C, LU JD, HIRSCH IH, MULHOLLAND GS, GOMELLA LG. Sildenafil 178 citrate effectively reverses sexual dysfunction induced by three dimensional conformal radiation therapy. *Urology* 2001; 57: 769-73.
- VICINI FA, KINI VR, SPENCER W, DOKNO A, MARTINEZ AA. The role of androgen deprivation in the definitive management of clinically localized prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 707-713.
- VICINI FA, MARTINEZ A, HANKS G, ET AL. An institutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. *Am Cancer Soc* 2002; 2126-35.
- WALLNER K, BLASKO J, CAVANAGH W. Brachytherapy in the management of prostate cancer. In: AV D'Amico, GE Hanks. *Radiotherapeutic management of prostate adenocarcinoma*. Arnold, 1999: 135-149
- WALLNER K, ROY J, HARRISON L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal ¹²⁵I prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Phys* 1995; 45: 59-67.
- WALSH PC, DONKER PJ: Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492-7.
- WALSH PC, MARSCHKE P, RICKER D, BURNETT AL. Patient reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55: 58-61.
- WANG H, WALLNER K, SUTLIEF S, BLASKO J, RUSSELL K, ELLIS W. Transperineal brachytherapy in patients with large prostate glands. *Int J Cancer* 2000; 90: 199-205.
- WASH PC. Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life. *J Urol* 1982; 128: 492-7

WATERMAN FM, YUE N, CORN BW, DICKER AP. Edema associated with I^{125} or Pd^{103} prostate brachytherapy and its impact on post-implant dosimetry: An analysis based on serial CT acquisition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 1069-77.

WILLINS J, WALLNER K. CT-based dosimetry for transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):347-353

YU Y, ANDERSON LL, LI Z, MELLEMBERG DE, ET AL. Permanent seed implant brachytherapy. Report of the American Associations of

Physicists in Medicine Task Group No. 64 *Med Phys* 1999; 26: 2054-76.

ZELEFSKY MJ, EID JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 129-33.

ZELEFSKY MJ, FUKS Z, HUNT M, LEE HJ, LOMBARDI D, LING CC, REUTER VE, VENKATRAMAN ES, LEIBEL SA. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 876-881.

ZELEFSKY MJ, MCKEE AB, LEE H, LEIBEL SA. Efficacy of oral sildenafil in patients with erectile dysfunction after radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Urology* 1999; 53: 775-8.

ZELEFSKY MJ, WALLNER KE, LING CC, RABEN A, HOLLISTER T, WOLFE T, GRANN A, GAUDIN P, FUKS Z, LEIBEL SA. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 517-522.

Quadro 1.1	Efeito da dose nos resultados de biopsia 2 anos após a braquiterapia	38
Quadro 1.2	% Rectite consoante o V100 recto	42
Quadro 1.3	Critérios para definição de baixo risco	43
Quadro 1.4	% livre de falência bioquímica em doentes de baixo risco	45
Quadro 3.1	Categorias baseadas nas características clínicas	60
Quadro 3.2	Tratamento por grupo de risco	60
Quadro 3.3	Terapêutica profilática de morbilidade da braquiterapia	61
Quadro 3.4	Seguimento	62
Quadro 3.5	Objectivos de dosimetria	62
Quadro 3.6	Critério de constituição de grupo	65
Quadro 4.1	Grupo 1: Braquiterapia MONO versus BCOMB	71
Quadro 4.2	Grupo 2: Próstatas volumosas versus próstatas não volumosas	72
Quadro 4.3	Grupo 3: Hormonoterapia versus sem Hormonoterapia	72
Quadro 4.4	Grupo 4: IPSS elevado versus IPSS baixo	72
Quadro 4.5	Características dos doentes submetidos a braquiterapia 160»Gy associada ou não a hormonoterapia, versus os doentes submetidos a braquiterapia parcial de 110 Gy associado a radioterapia externa, 45 Gy	74
Quadro 4.6	Características dos doentes submetidos a braquiterapia 160»Gy associada ou não a hormonoterapia, versus os doentes submetidos a braquiterapia parcial de 110 Gy associado a radioterapia externa, 45 Gy	74
Quadro 4.7	Nº de doentes MONO e BCOMB em cada momento de seguimento	75
Quadro 4.8	Avaliação da dosimetria dos doentes submetidos a braquiterapia em monoterapia com ou sem hormonoterapia (160 Gy)	76
Quadro 4.9	Avaliação da dosimetria dos doentes submetidos a braquiterapia associada a radioterapia externa (110 Gy)	76
Quadro 4.10	Teste Mann-Whitney U: Valor de p em cada momento no estudo comparativo dos dois grupos: MONO versus BCOMB	77
Quadro 4.11	Estatística descritiva da evolução de IPSS e QoL	78
Quadro 4.12	Teste Mann-Whitney U: Valor de p em cada momento no estudo comparativo dos dois grupos: MONO versus BCOMB	79
Quadro 4.13	Comparação da proporção de doentes com IPSS muito elevado	80

Quadro 4.14	% doentes com vida sexual activa	84
Quadro 4.15	Teste Mann-Whitney U: Valor de p em cada momento no estudo comparativo da erecção nos dois grupos: MONO versus BCOMB	85
Quadro 4.16	Percentagem de doentes potentes nos grupos MONO e BCOMB ao longo de 24 meses	86
Quadro 4.17	Características de base de entre os doentes submetidos a braquiterapia 160 Gy associado ou não a hormonoterapia	90
Quadro 4.18	Comparação das características de base dos doentes BCOMB com próstatas volumosas e não volumosas	91
Quadro 4.19	Distribuição dos volumes ecográficos do grupo de próstatas volumosas	92
Quadro 4.20	Avaliação de dosimetria dos doentes submetidos a braquiterapia (160 Gy) com ou sem hormonoterapia	92
Quadro 4.21	Comparação entre D90 nos dois grupos	93
Quadro 4.22	Comparação entre V100 nos dois grupos	93
Quadro 4.23	Comparação entre D30 (uretra) nos dois grupos	94
Quadro 4.24	Comparação entre R>1.3 nos dois grupos	94
Quadro 4.25	Comparação da dosimetria	95
Quadro 4.26	Estudo estatístico comparativo da evolução IPSS nos grupos volume superior a 50 ml e volume inferior a 50 ml – Teste Mann-Whitney U	96
Quadro 4.27	Comparação estatística da percentagem de doentes com IPSS superior a 18 em ambos os grupos (valor de p)	98
Quadro 4.28	Estudo estatístico comparativo da evolução do QoL em ambos os grupos – Teste Mann-Whitney U	99
Quadro 4.29	Características de base de entre os doentes submetidos a braquiterapia 160 Gy ou braquiterapia (110 Gy) combinada com radioterapia externa associado ou não a hormonoterapia	102
Quadro 4.30	Comparação das características de base entre NHORM e HORM	103
Quadro 4.31	Valor de p no estudo comparativo entre HORM e NHORM – Teste de Mann-Whitney U	104
Quadro 4.32	Valor de p no estudo comparativo entre HORM e NHORM – Teste de Mann-Whitney U	105
Quadro 4.33	Valor de p no estudo comparativo entre HORM e NHORM – Teste de Mann-Whitney U	106
Quadro 4.34	Comparação da evolução da % de doentes potentes nos grupos HORM e NHORM	108
Quadro 4.35	Valor de p no estudo comparativo entre HORM e NHORM – Teste de Mann-Whitney U	109
Quadro 4.36	Comparação da evolução do incómodo entre HORM e NHORM – Teste de Mann-Whitney U	110
Quadro 4.37	Comparação da evolução da satisfação entre HORM e NHORM – Teste de Mann-Whitney U	111
Quadro 4.38	Características de base de entre os doentes submetidos a braquiterapia em que o IPSS inicial era inferior a 18 ou igual ou superior a 18	113

Quadro 4.39	Características de base de entre os doentes submetidos a braquiterapia em que o IPSS inicial era inferior a 18 ou igual ou superior a 18	114
Quadro 4.40	Comparação do IPSS entre >18 e <18 – Teste de Mann Whitney U	115
Quadro 4.41	Comparação da evolução da percentagem de doentes com IPSS>18 em ambos os grupos	116
Quadro 4.42	Características de base de entre os doentes submetidos a braquiterapia em que o IPSS inicial era inferior ou superior a 15	118
Quadro 4.43	Comparação da evolução do IPSS>15 e <15 – Teste Mann-Whitney U	119
Quadro 5.1	Evolução do IPSS em diversas séries de braquiterapia	126
Quadro 5.2	Evolução do IPSS em doentes submetidos a prostatectomia radical, braquiterapia (MONO) e braquiterapia associada a radioterapia externa (BCOMB)	130
Quadro 5.3	Comparação da dosimetria entre doentes MONO e BCOMB	133
Quadro 5.4	Frequência de retenção urinária nas diversas séries	145
Quadro 5.5	Percentagem de RTU-P nas diversas séries	147
Quadro 5.6	Percentagem da potência sexual em doentes submetidos a prostatectomia radical	149
Quadro 5.7	% potência sexual nos doentes submetidos a prostatectomia radical consoante a idade	150
Quadro 5.8	IIEF antes e depois da prostatectomia radical	150
Quadro 5.9	Percentagem da potência sexual após radioterapia externa	151
Quadro 5.10	Potência sexual após braquiterapia	151

Figura 1.1	Efeito da dose na falência bioquímica	37
Figura 1.2	Média do IPSS após a braquiterapia	40
Figura 1.3	Efeito da dose na potência sexual	41
Figura 1.4	Efeito da função erétil anterior a braquiterapia na potência sexual	41
Figura 1.5	% livre de falência bioquímica consoante a modalidade terapêutica	44
Figura 1.6	% livre de falência bioquímica consoante a terapêutica hormonal	46
Figura 1.7	% livre de falência bioquímica em doentes de alto risco	49
Figura 1.8	% livre de falência bioquímica consoante Gleason	50
Figura 1.9	% livre de falência bioquímica consoante estado das vesículas seminais	51
Figura 4.1	Evolução comparativa do IPSS nos doentes submetidos a Braquiterapia em Monoterapia e Braquiterapia associada a Radioterapia Externa	77
Figura 4.2	Evolução da diferença do IPSS em relação ao valor no momento zero	79
Figura 4.3	% de doentes com IPSS superior a 18 em cada grupo ao longo dos 24 meses	80
Figura 4.4	Evolução comparativa do QoL dos grupos MONO e BCOMB	82
Figura 4.5	Comparação da evolução da diferença da pontuação do QoL em cada momento relativamente ao momento inicial entre os grupos MONO e BCOMB	82
Figura 4.6	Taxa de retenção urinária nos grupos MONO e BCOMB	83
Figura 4.7	Taxa de RTU-P nos grupos MONO e BCOMB	83
Figura 4.8	Evolução da pontuação da questão erecção do BSFI nos dois grupos MONO e BCOMB	85
Figura 4.9	Evolução da percentagem de doentes potentes os grupos MONO e BCOMB	86
Figura 4.10	Evolução da pontuação da Ereccção no grupo MONO	87
Figura 4.11	Evolução da percentagem de doentes potentes no Grupo MONO que inicialmente tinham a pontuação de 9/12	87
Figura 4.12	IPSS (média e desvio padrão) em ambos os grupos	95
Figura 4.13	Comparação da evolução do IPSS em ambos os grupos	96
Figura 4.14	Comparação da diferença do IPSS subtraído do IPSS inicial em ambos os grupos	97

Figura 4.15	Evolução da proporção de doentes com IPSS superior a 18 em ambos os grupos	98
Figura 4.16	Evolução QoL em ambos os grupos	99
Figura 4.17	Taxa de retenção urinária em ambos os grupos	100
Figura 4.18	Taxa de RTU-P posterior a braquiterapia em ambos os grupos	100
Figura 4.19	Comparação da evolução IPSS nos grupos HORM e NHORM	104
Figura 4.20	Comparação da evolução QoL nos grupos HORM e NHORM	104
Figura 4.21	Comparação da evolução da Libido nos grupos HORM e NHORM	105
Figura 4.22	Comparação da evolução das erecções entre os grupos HORM e NHORM	106
Figura 4.23	Comparação da % doentes potentes no momento inicial nos grupos HORM e NHORM	107
Figura 4.24	Comparação da evolução da % doentes potentes nos grupos HORM e NHORM	108
Figura 4.25	Comparação da evolução da ejaculação nos grupos HORM e NHORM	109
Figura 4.26	Comparação da evolução do incómodo nos grupos HORM e NHORM	110
Figura 4.27	Comparação da evolução da satisfação nos grupos HORM e NHORM	111
Figura 4.28	Comparação da evolução do IPSS nos grupos >18 e <18	115
Figura 4.29	Comparação da evolução da % de doentes com IPSS > 18 nos grupos IPSS > 18 e IPSS < 18	116
Figura 4.30	Comparação da evolução do QoL nos grupos IPSS>18 e IPSS<18	117
Figura 4.31	Comparação da evolução do IPSS e QoL apenas no grupo IPSS>18	118
Figura 4.32	Comparação da evolução do IPSS nos grupos IPSS>15 e IPSS<15	119
Figura 4.33	Comparação da evolução do QoL nos grupos IPSS>15 e IPSS<15	120
Figura 4.34	Comparação da taxa de retenção urinária nos grupos IPSS<18 e IPSS>18	120
Figura 4.35	Taxa de retenção urinária entre IPSS>18 e IPSS<18	121
Figura 5.1	Evolução do IPSS: Monoterapia	126
Figura 5.2	Comparação Merrick – Pinheiro: variação IPSS em relação ao valor inicial	127
Figura 5.3	Percentagem de doentes com IPSS superior a 18	128
Figura 5.4	Evolução do IPSS nos doentes MONO e BCOMB	130
Figura 5.5	Percentagem de doentes com IPSS>18 nos grupos MONO e BCOMB	131
Figura 5.6	Comparação da evolução do QoL nos doentes MONO e BCOMB	132
Figura 5.7	Evolução do IPSS entre doentes HORM e NHORM	134
Figura 5.8	Relação do D90 com o volume prostático	137
Figura 5.9	Relação do D90 com o volume prostático	138
Figura 5.10	Comparação da percentagem de casos por D90 entre Pinheiro e Stone no grupo próstatas volumosas	138

Figura 5.11	IPSS subtraído do IPSS inicial	141
Figura 5.12	Evolução do IPSS nos doentes com IPSS inicial superior ou inferior a 18 e superior ou inferior a 15	142
Figura 5.13	Percentagem dos doentes com IPSS>18 consoante o IPSS inicial era superior ou inferior a 18	143
Figura 5.14	Comparação da evolução do QoL consoante o IPSS inicial era superior ou inferior a 18 ou a 15	144
Figura 5.15	Taxa de retenção urinária consoante o IPSS inicial	147
Figura 5.16	Evolução da potência sexual após braquiterapia	152
Figura 5.17	Evolução da percentagem de doentes potentes após a braquiterapia prostática	153
Figura 5.18	Evolução da qualidade das erecções	154
Figura 5.19	Percentagem de doentes potentes consoante a função sexual inicial	155
Figura 5.20	Evolução da potência conforme a função sexual inicial	156
Figura 5.21	Evolução da % de doentes potentes consoante a função sexual inicial	156
Figura 5.22	Evolução da qualidade das erecções	157
Figura 5.23	Evolução da percentagem de doentes potentes - MONO versus BCOMB	158
Figura 5.24	Evolução da qualidade das erecções em doentes MONO versus BCOMB	158
Figura 5.25	Comparação da taxa de doentes potentes com MONO/BCOMB	159
Figura 5.26	Evolução da % de doentes potentes com NHORM e HORM	160
Figura 5.27	Evolução da qualidade das erecções NHORM E HORM	161

