



Neoplasia Maligna da Próstata e Fertilidade: Revisão das Implicações das Diferentes Opções Terapêuticas

Prostate Cancer and Fertility: A Review of the Implications of the Different Therapeutic Options

Fonseca R,^{1,3}Mota, RL,^{1,3}Peyroteo I,²Santos JC,^{1,3}Silva A,¹Gaspar F,¹Abranches-Monteiro L¹

Resumo

Introdução: A neoplasia maligna da próstata é a segunda neoplasia mais comum nos homens, e a sua incidência é mais elevada no grupo com 50-69 anos de idade. Estima-se que cerca de 5% dos casos sejam diagnosticados em homens com idade inferior a 50 anos. Dada a evolução demográfica actual, o desejo de paternidade é frequentemente adiado. Assim, é relevante que o urologista possa explicar as diferentes repercussões que as terapêuticas existentes para a neoplasia maligna da próstata têm na fertilidade masculina. O objectivo desta revisão é comparar o impacto que as diferentes opções terapêuticas existentes na neoplasia maligna da próstata têm na fertilidade masculina.

Métodos: Realização de revisão qualitativa da literatura publicada entre 1987-2019, de acordo com as orientações ENTREG e metodologia PRISMA, utilizando a base de dados PubMed. Foram considerados elegíveis todos os artigos sobre este tema escritos em inglês, incluindo estudos randomizados controlados, meta-análises e revisões sistemáticas. Todos os resumos foram lidos por dois autores com subsequente selecção daqueles que cumprissem os critérios definidos, após avaliação de qualidade utilizando a *checklist* qualitativa CASP. Em caso de discordância, um terceiro urologista foi consultado.

Resultados: De acordo com os critérios definidos, foram identificadas 436 referências e 10 publicações foram incluídas por se referirem directamente ao objectivo definido. Apesar da escassez de literatura publicada, é possível concluir que a vigilância activa não tem implicações na fertilidade. De acordo com os dados disponíveis, a terapêutica focal e a braquiterapia são as opções terapêuticas com menor probabilidade de provocar incapacidade permanente na fertilização por métodos naturais, em opo-

sição a prostatectomia radical, radioterapia, hormonoterapia e quimioterapia.

Conclusão: Actualmente, com o aumento da sobrevivência após tratamento de cancro da próstata, é necessário avaliar as repercussões que as diferentes opções terapêuticas têm na fertilidade, de forma que os doentes possam fazer uma decisão informada e, se necessário, recorrer a estratégias de preservação de gâmetas. Apesar de não existirem estudos comparativos, a terapêutica focal e a braquiterapia parecem ter menor efeito deletério na fertilidade masculina. A vigilância activa é actualmente a única opção sem consequências na fertilidade.

Palavras-chave: Infertilidade Masculina/tratamento; Neoplasias da Próstata/complicações

Abstract

Introduction: Prostate cancer is the second most common neoplasm in men, and its incidence is higher in the group aged 50-69 years. It is estimated that about 5% of cases are diagnosed in men under the age of 50. Given the current demographic developments, the desire for paternity is often postponed. Thus, it is relevant that the urologist can explain the different repercussions that the existing therapies for malignant prostate cancer have on male fertility. The purpose of this systematic review is to compare the repercussions that the diverse therapeutic options used in prostate cancer have on male fertility.

Methods: a qualitative review of the scientific literature published between 1987-2019, according to the ENTREG guidelines and PRISMA methodology, through PubMed database. All articles written in English and covering the topics described were considered, including randomized controlled studies, meta-analyses and systematic reviews. All the abstracts of the publications were read by two authors, with the consequent selection of those that met the defined criteria, after evaluating its quality using the CASP qualitative checklist. In case of divergent opinions, a third urologist was consulted to decide on inclusion.

Results: According to the defined criteria, 436 references were identified and 10 publications were included as they refer directly to the defined objective. Despite the few published studies, there

1 - Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

2 - Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa, Lisboa, Portugal

3 - Nova Medical School – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal



is evidence that active surveillance alone has no implications for fertility. Although there are no comparative studies, according to the currently available data, focal therapy and brachytherapy seem to be the therapeutic options with the least likelihood of permanent impairment of the capacity for natural fertilization as opposed to radical prostatectomy, radiotherapy, hormone therapy and chemotherapy.

Conclusion: *Nowadays, with increased survival after prostate cancer treatment, it is relevant to evaluate the repercussions on fertility of the existing therapeutic options for prostate cancer, so that patients can make an informed decision and, if necessary, resort to gametes preservation measures prior to therapeutic intervention. Although there are no comparative studies, focal therapy and brachytherapy appear to have less effect on male fertility. Active surveillance is currently the only option with no consequences on fertility.*

Keywords: *Infertility, Male/therapy; Prostatic Neoplasms/complications*

Introdução

A expressão “sobrevivente de cancro” é relativamente recente, tendo sido definida primeiramente em 1986 e afirma que um indivíduo é considerado um sobrevivente a partir do seu diagnóstico e no decurso da sua vida. Nesta definição são incluídos os membros da sua família, amigos e cuidadores, dado o impacto alargado da doença.¹ Actualmente, a sobrevivência em caso de neoplasia maligna é considerável, com cerca de 50% dos doentes a superarem as duas décadas de sobrevida após o diagnóstico.^{1,2} No caso da neoplasia maligna da próstata, a probabilidade de sobrevivência a longo prazo excede os 90%.¹

A neoplasia maligna da próstata é a segunda neoplasia mais comum nos homens,³⁻⁵ e a sua incidência é mais elevada no grupo com 50-69 anos de idade.⁶ Por isso, questões relacionadas com fertilidade não costumam ser frequentes.⁷ Contudo, estima-se que cerca de 5% dos casos sejam diagnosticados em homens com idade inferior a 50 anos⁸ e dada a evolução demográfica actual, o desejo de paternidade é, muitas vezes, adiado para uma idade mais avançada.^{4,9} Globalmente, sabe-se que cerca de 15% dos casais serão inférteis,^{10,11} estimando-se que a componente masculina possa ser a responsável por 20%-50% dos casos.^{11,12} Assim, torna-se premente a discussão dos variados efeitos secundários que os diferentes tratamentos têm a nível sexual, sabendo que, em doentes com cancro, a disfunção sexual é multifactorial e pode manifestar-se logo após o diagnóstico.⁹ Sabe-se igualmente que os sobreviventes com maior risco de disfunção erétil associada ao tratamento são aqueles cujos tumores envolvem os órgãos pélvicos ou sexuais ou aqueles cujos tratamentos afectam o ciclo hormonal que regula a função sexual.⁵

A próstata é alvo de várias patologias malignas e benignas que podem afectar a fertilidade masculina, directamente ou decorrente de iatrogenia.¹ O desenvolvimento da fertilização *in vitro* (FIV) e da injeção intracitoplasmática de esperma (ICSI) veio revolucionar o mundo da infertilidade masculina, tornando a criopreservação de esperma uma medida com adequado custo-benefício e sucesso, mesmo em homens com alterações do espermograma.^{7,13} Embora seja necessário um seguimento a longo-prazo, até à data, não se observou maior risco de defeitos genéticos em bebés gerados a partir desta técnica e cujo esperma paterno foi criopreservado previamente a terapêuticas anti-neoplásicas.¹³

É importante que o urologista explique as diferentes repercussões que as terapêuticas existentes para a neoplasia maligna da próstata têm no âmbito da fertilidade masculina, sabendo que, com excepção da vigilância activa, todas elas podem afectar a capacidade de fertilização não assistida.⁴

O objectivo desta revisão é avaliar o impacto que as diferentes técnicas terapêuticas do tratamento da neoplasia da próstata têm na fertilidade masculina. O seu conhecimento favorece o aconselhamento adequado no homem jovem ou naquele com desejo de descendência biológica.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática qualitativa da literatura, segundo a metodologia ENTREQ¹⁴ e PRISMA.^{15,16} Utilizando a base de dados de publicações médicas (PubMed) foram efectuadas as seguintes pesquisas em Agosto de 2020: ‘prostate cancer’ AND ‘fertility’, ‘prostate cancer’ AND ‘infertility’, ‘prostatectomy’ AND ‘fertility’, ‘prostatectomy’ AND ‘infertility’, ‘brachytherapy’ AND ‘fertility’, ‘brachytherapy’ AND ‘infertility’, ‘focal therapy’ AND ‘fertility’ AND ‘prostate’, ‘focal therapy’ AND ‘infertility’ AND ‘prostate’, ‘radiotherapy’ AND ‘fertility’ AND ‘prostate’, ‘radiotherapy’ AND ‘infertility’ AND ‘prostate’, ‘hormonotherapy’ AND ‘fertility’, ‘hormonotherapy’ AND ‘infertility’, ‘chemotherapy’ AND ‘fertility’ AND ‘prostate cancer’ e ‘chemotherapy’ AND ‘infertility’ AND ‘prostate cancer’.

Foram considerados elegíveis artigos publicados entre 1987 e 2019, de língua inglesa, que abordassem os temas descritos. Incluímos estudos randomizados controlados, meta-análises e revisões sistemáticas, com exclusão de *case-reports*. Todos os resumos das publicações foram lidos independentemente por dois autores, com a consequente selecção daquelas que preenchiam os critérios definidos. Após aceitação dos mesmos, foi realizada uma avaliação de concordância e da sua qualidade utilizando a *checklist* qualitativa CASP.¹⁷ Em caso de opinião divergente, definiu-se a consulta por um terceiro urologista para decisão de inclusão. Uma vez seleccionados os artigos, eliminaram-se aqueles repetidos e procedeu-se à agregação dos mes-



mos por técnica terapêutica para executar a revisão sistemática por tópicos.

Resultados

Foram avaliados 436 resultados. Numa análise inicial, através da leitura do respectivo resumo, aqueles resultados foram reduzidos a 51 referências, das quais foram excluídas 30 por se encontrarem repetidas (motivo 1). Assim, incluíram-se 21 publicações para análise integral do texto. Duas foram excluídas posteriormente por não se encontrarem disponíveis em formato electrónico, e uma terceira foi excluída por se tratar de capítulo de um livro (motivo 2). Após análise integral, excluíram-se 8 por não se referirem ultimamente ao tópico pretendido (motivo 3). Dez publicações referiam-se directamente às diferentes técnicas terapêuticas, sendo 9 revisões e 1 estudo prospectivo (Fig. 1). As suas principais conclusões estão indicadas na Tabela 1.

Dada a escassez de publicações e a sua tipologia, optou-se pela realização de uma revisão sistemática qualitativa da literatura (Tabelas 1 e 2).

Fertilidade e prostatectomia radical

A opção terapêutica cirúrgica – prostatectomia radical – provoca inerentemente uma azoospermia obstrutiva bilateral irreversível por secção dos canais deferentes. Consequentemente, a paternidade fica limitada a técnicas de reprodução assistida, tais como a criopreservação pré-cirúrgica de esperma ou a colheita de esperma testicular ou epididimário, que pode, inclusive, ser realizada intra-operatoriamente.⁴

Fertilidade e radioterapia externa

O principal objectivo desta modalidade terapêutica é irradiar apenas a área maligna predefinida, sem afectar os tecidos saudáveis periféricos, de forma a minimizar as toxicidades relacionadas com a radiação. Contudo, apesar da evolução tecnológica a que se tem assistido, efeitos secundários como a disfunção sexual e a infertilidade são ainda complicações comuns associadas à radioterapia externa realizada no contexto de cancro da próstata,³ com a resposta biológica à radiação a depender do tipo de tecido e órgão afectado e da dose unitária/total fornecida.¹⁷ Na generalidade, a dose total de radiação utilizada no cancro da próstata varia entre 36,25 e 87 Gy, com a região testicular a ser alvo de uma radiação que alguns autores estimam variar entre 0,06 e 6,48 Gy.⁴ Outros autores defendem que durante um tratamento de 40 sessões, os testículos sejam submetidos a 196cGy cumulativos.⁴ Actualmente, é desejável a realização de radioterapia externa com hipofraccionamento de dose para diminuição dos efeitos secundários.⁷

A radiação pode afectar a fertilidade de múltiplas formas, tendo em conta o processo de espermatogénese que se inicia na puberdade sob controlo hormonal num mecanismo de feedback

Tabela 1: Resumo dos estudos incluídos

Tabela 2: Consequências na fertilidade das opções terapêuticas do cancro da próstata

Figura 1 - Diagrama a demonstrar método de selecção de artigos de acordo com as orientações PRISMA 2020

negativo.⁶ A partir de valores baixos de radiação – 0,1 Gy -, pode ocorrer uma diminuição da espermatogénese através da afecção dos túbulos seminíferos que são considerados tecidos radiosensíveis³ e onde se encontram as células de Sertoli. Estas, ao serem atingidas pela radiação, podem conduzir a um aumento compensatório dos valores da hormona estimulante de folículos (FSH).^{3,4,7} Também as células de Leydig, responsáveis pela produção testicular de testosterona, embora menos radiosensíveis, podem ver a sua função alterada a partir de uma dose de radiação estimada em 11 Gy.⁴ A consequente diminuição de produção de testosterona leva a um incremento compensatório do valor de hormona luteinizante (LH) e pode igualmente afectar a função sexual, ao provocar uma diminuição da libido e potencialmente causar depressão ou alterações de personalidade.³ Como consequência directa da radiação ocorre fragmentação do ADN nas espermatogónias, com alteração do ciclo celular, sobretudo na fase mais radiosensível (G1, G2 e mitose celular).^{3,6} Existe evidência reiterada que a radioterapia externa no cancro de próstata resulta numa alteração significativa e persistente dos valores hormonais, com diminuição média do valor sérico de testosterona em cerca de 27,3% e aumento nos valores de LH e FSH em 52,7% e 100%, respectivamente,⁴ podendo ainda ser responsável por atrofia testicular.⁴

A duração destes efeitos é ainda incerta, não se conhecendo o valor a partir do qual podem ser permanentes. Doses de radiação de 0,15 Gy levam a uma diminuição franca do volume de esperma⁷ e valores crescentes de radiação, como 1 Gy, 2-3 Gy e 4-6 Gy levam a morte de espermatogónias, espermátocitos e espermátides, respectivamente.⁷ Sabe-se que o nadir da contagem de espermatozóides ocorre 4-6 meses após o final do tratamento, podendo mesmo levar a azoospermia^{4,7} e que são necessários 10-18 meses para uma eventual recuperação completa. Valores de radiação mais baixos, como 0,65 Gy induzem oligospermia temporária e valores mais elevados, entre 1,2-4 por dose (até um total de 50 Gy), induzem azoospermia permanente. Concretamente, doses superiores a 20 Gy podem provocar danos irreversíveis nas células de Leydig. As alterações hormonais podem permanecer por períodos prolongados, entre 3 e 8 anos, com uma taxa significativa de hipogonadismo e atrofia testicular.^{3,4} Devido às incertezas relativas à duração do efeito e ao facto de a radiação alterar o ADN celular, com risco de alterações hereditárias estimado em 0,1% para doses gonadais de radiação



Tabela 1: Resumo dos estudos incluídos

Autor(es)/título/revista	Data	Objectivo	Sub-área(s)	Método(s)	Tópico(s)
Ganz PA. Survivorship: Adult Cancer Survivors. Prim Care - Clin Off Pract. ¹	2009	Sumarizar as estatísticas actuais e características de adultos sobreviventes de cancro, e propôr mecanismos para monitorizar as consequências psicossociais e físicas dos tratamentos realizados	Cuidados oncológicos, coordenação de cuidados	Revisão	Estatísticas de sobrevivência de cancro, plano de sobrevivência de cancro
Farhood B, Mortezaee K, Haghi-Aminjan H, A systematic review of radiation-induced testicular toxicities following radiotherapy for prostate cancer. J Cell Physiol. ³	2019	Explicar as toxicidades testiculares consequentes de radioterapia por cancro da próstata	Cuidados oncológicos, radioterapia	Revisão sistemática	Função endócrina, disfunção eréctil, qualidade de vida, cancro da próstata
Tran S, Boissier R, Perrin J, Karsenty G, Lechevallier E. Review of the Different Treatments and Management for Prostate Cancer and Fertility. Urology. ⁴	2015	Comparar as opções de tratamento do cancro da próstata e o seu efeito na fertilidade	Cuidados oncológicos	Revisão sistemática	Infertilidade, terapêutica cancro da próstata
Goldfarb S, Mulhall J, Nelson C, Kelvin J, Dickler M, Carter J. Sexual and reproductive health in cancer survivors. Semin Oncol.	2013	Abordar as opções terapêuticas existentes para os problemas sexuais e reprodutivos em sobreviventes de cancro	Cuidados oncológicos	Revisão	Saúde sexual, estratégias para tratamento de disfunção sexual, fertilidade
Mydlo JH, Lebed B. Does brachytherapy of the prostate affect sperm quality and/or fertility in younger men? Scand J Urol Nephrol. ⁶	2004	Investigar os efeitos da braquiterapia em doentes com cancro da próstata que desejam paternidade	Cuidados oncológicos, braquiterapia	Revisão sistemática	Fertilidade, função endócrina
Biedka M, Kuřba-Kryszak T, Nowikiewicz T, Zyromska A. Fertility impairment in radiotherapy. Wspolczesna Onkol. ⁷	2016	Sumarizar os efeitos da radioterapia na fertilidade de homens e mulheres	Cuidados oncológicos, radioterapia	Revisão	Fertilidade
Raina R, Agarwal A, Goyal KK, Long-term potency after iodine-125 radiotherapy for prostate cancer and role of sildenafil citrate. Urology. ¹⁸	2003	Avaliar a função sexual após radioterapia com sementes iodo-125 e o efeito de sildenafil na disfunção eréctil pós radioterapia	Disfunção eréctil, radioterapia	Estudo prospectivo	Função sexual masculina, sobrevivência de cancro
Falk AT, Chargari C, Hannoun-Lévi JM, Brachytherapy and fertility. Hum Fertil. ¹⁹	2016	Avaliar o impacto da braquiterapia na fertilidade	Oncofertilidade, braquiterapia	Revisão sistemática	Fertilidade
Rothman MS, Wierman ME. The role of gonadotropin releasing hormone in normal and pathologic endocrine processes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. ²⁰	2007	Avaliar o impacto da hormonoterapia na biologia celular, infertilidade de tratamento de cancro da próstata	Regulação endócrina, fertilidade	Revisão	Função endócrina, farmacodinâmica, fertilidade, cancro da próstata
Sandow J, von Rechenberg W, Engelbart K. Pharmacological studies on androgen suppression in therapy of prostate carcinoma. Am J Clin Oncol. ²¹	1988	Analisar os efeitos da supressão de androgénios no cancro da próstata	Cuidados oncológicos	Revisão	Função endócrina, cancro da próstata



Tabela 2: Consequências na fertilidade das opções terapêuticas do cancro da próstata

	Autores	Consequências na fertilidade
Prostatectomia radical	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Azoospermia obstrutiva bilateral permanente.
Radioterapia externa	Biedka M <i>et al</i> 2016 ⁷	Resposta biológica à radiação depende do tipo de tecido e órgão afectado e da dose unitária / total fornecida.
	Farhood B <i>et al</i> 2019 ³	Diminuição da espermatogénese por afecção dos túbulos seminíferos com alteração a partir de 0,15 Gy por sessão.
	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Diminuição da produção testicular de testosterona por afecção das células de Leydig, a partir de uma dose de radiação estimada em 11 Gy.
	Farhood B <i>et al</i> 2019 ³ Tran <i>et al</i> 2015 ⁴ Biedka M <i>et al</i> 2016 ⁷	Aumento compensatório dos valores da FSH.
	Farhood B <i>et al</i> 2019 ³	Aumento compensatório dos valores da LH.
	Farhood B <i>et al</i> 2019 ³ Mydlo JH, Lebed B 2004 ⁶	Fragmentação do DNA nas espermatogónias, com alteração do ciclo e mitose celulares.
	Farhood B <i>et al</i> 2019 ³ Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Oligospermia temporária para valores mais baixos - 0,65 Gy. Azoospermia permanente para valores mais elevados, entre 1,2-4 por dose (até um total de 50 Gy).
	Farhood B <i>et al</i> 2019 ³ Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	As alterações hormonais podem permanecer por períodos prolongados, entre 3 e 8 anos, com uma taxa significativa de hipogonadismo e atrofia testicular.
	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Desejo de paternidade (sem recurso a esperma preservado previamente) deve ser adiado por um ano após o término do tratamento, na ausência de melhor evidência científica disponível.
Braquiterapia	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴ Falk AT 2016 ¹⁹	Efeitos secundários - fertilidade e função eréctil - menos importantes do que na radioterapia externa.
	Mydlo JH, Lebed B 2004 ⁶	Efeitos são dose-dependentes; a intensidade da radiação diminui com o inverso da raiz quadrada da distância.
	Mydlo JH, Lebed B 2004 ⁶	Espermatogénese pode não ser directamente afectada.
	Ganz PA 2009 ¹ Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Diminuição no volume, mobilidade e concentração total de espermatozoides.
	Ganz PA 2009 ¹ Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Alterações acitoarquitecturais, como a obstrução fibrótica dos ductos e anejaculação.
	Ganz PA 2009 ¹ Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Função endocrinológica afectada, embora com menores repercussões.
	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴ Mydlo JH, Lebed B 2004 ⁶	Doses de radiação baixas, como 400 cGy, podem provocar danos permanentes. Contudo, estão descritos casos de paternidade com dose de irradiação superior a 2 Gy.
	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴ Mydlo JH, Lebed B 2004 ⁶	Deve fazer-se criopreservação prévia de espermatozóides ou então esperar cerca de 3-12 meses após término de terapêutica para tentar conceber de forma natural.
	Ganz PA 2009 ¹ Farhood B <i>et al</i> 2019 ³	Disfunção eréctil com prevalência estimada entre 15%-30% e causadora de grande morbidade.
Hormonoterapia	Ganz PA 2009 ¹ Tran <i>et al</i> 2015 ⁴ Mydlo JH, Lebed B 2004 ⁶	Infertilidade é consequência directa da depleção de testosterona, que resulta em oligozoospermia severa ou azoospermia.
	Ganz PA 2009 ¹ Tran <i>et al</i> 2015 ⁴ Goldfarb S <i>et al</i> 2013 ⁵	Associação com radioterapia externa tem um efeito sinérgico no campo das funções testiculares exócrinas e endócrinas, sendo ainda incerta a duração desta terapêutica.
	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Após o término da terapêutica, todos os doentes apresentam níveis de castração sérica, que se mantêm significativos nos 6-9 meses seguintes e significativamente abaixo do valor normal aos 12 meses.
	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Bloqueio androgénico farmacológico pode causar uma alteração potencialmente irreversível nas células de Leydig.



	Autores	Consequências na fertilidade
Quimioterapia	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Responsável por infertilidade permanente em 15% a 30% dos homens, devido às lesões que provoca no DNA das células germinativas e risco acrescido de malformações fetais.
	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Aumento do valor sérico de FSH com uma diminuição do tamanho testicular bilateral na quimioterapia do cancro da próstata.
	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Desconhece-se se efeitos são permanentes.
	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Deve-se adiar o desejo de paternidade a partir de uma fertilização natural entre 3-12 meses após o término da quimioterapia, de forma a diminuir o risco de mutação de células estaminais.
Terapêutica focal	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Nenhum estudo foi ainda publicado sobre efeito na fertilidade e consequente avaliação da qualidade do esperma.
	Tran <i>et al</i> 2015 ⁴	Disfunção erétil varia de acordo com a técnica focal utilizada, com a crioterapia a apresentar os piores resultados (cerca de 75%-93% dos doentes) quando comparada com a HIFU ou com a terapêutica focal fotodinâmica.

superiores a 100 cGy, recomenda-se que o desejo de paternidade (sem recurso a esperma preservado previamente) seja adiado por um ano após o término do tratamento, na ausência de melhor evidência científica disponível.⁴

Fertilidade e braquiterapia prostática

O termo “Braquiterapia” tem origem na palavra grega *Brakhús* que significa “curta distância”. Consequentemente, e ao contrário do que acontece na radioterapia externa, a fonte de radiação é colocada directamente na área a ser tratada. Existem dois tipos de braquiterapia prostática: 1) braquiterapia de baixa dose e que implica que as sementes emitam radiação durante cerca de 60 dias e 2) braquiterapia de alta dose, em que o tempo de tratamento activo varia entre duas horas e dois dias.¹⁸ Tendo em conta o tempo de semi-vida médio das sementes, os efeitos secundários desta terapêutica podem fazer-se sentir, com diferente magnitude, na fertilidade e função erétil dos doentes, embora pareçam, na generalidade, menos importantes do que na radioterapia externa.^{4,19}

Relativamente à fertilidade, sabe-se que a importância da lesão e a capacidade de recuperação são dose-dependentes, e que a intensidade da radiação diminui com o inverso da raiz quadrada da distância.⁶ Assim, os efeitos da radiação nos testículos são mínimos, e a espermatogénese pode não ser directamente afectada,⁶ embora seja possível alterar o epitélio germinativo e a mitose celular durante a espermatogénese,¹⁹ verificando-se geralmente uma diminuição no volume, mobilidade e concentração total de espermatozóides.¹⁹

Os efeitos na próstata e nas vesículas seminais são importantes,⁶ com alterações citoarquitecturais, como a obstrução fibrótica dos ductos e a anejaculação.¹⁹ A função endocrinológica por ser afectada, apesar da grande maioria dos doentes manter valores normais de testosterona sérica, LH e FSH.¹⁹ Apesar dos efeitos na fertilidade serem de menor grau face a outras estra-

tégias terapêuticas, doses de radiação baixas como 400 cGy podem provocar danos permanentes, sendo aconselhável fazer criopreservação prévia de esperma ou então esperar cerca de 3-12 meses após término de terapêutica para tentar fertilização de forma natural, tendo em conta o tempo de semi-vida médio das sementes.^{4,6}

A disfunção erétil é consequência na população submetida a braquiterapia prostática, com prevalência estimada entre 15%-30%¹⁸ e causadora de morbilidade. Está associada maioritariamente a causas arteriogénicas,¹⁸ com boa resposta a inibidores da 5-fosfodiesterase, como sildenafil.¹⁸ Tendo em conta a necessidade de manutenção de função erétil para se conseguir uma concepção natural, este é também um factor a ter em consideração na escolha da terapêutica do cancro da próstata.

Fertilidade e hormonoterapia

O aparelho reprodutor humano é controlado por um eixo hormonal hipotálamo-hipofisário-gonadal²⁰ através de mecanismo de feedback negativo que permite a estimulação da esteroidogénese gonadal, a secreção hormonal e a gametogénese.¹⁰

Nas últimas décadas, a hormonoterapia com agonistas do receptor hipotálamico GnRH tem sido utilizada no tratamento do cancro da próstata, provocando uma depleção dos níveis de testosterona e levando a um aumento de sobrevivência do doente. São vários os efeitos secundários associados a esta terapêutica, nomeadamente a disfunção erétil com diminuição da libido, ginecomastia, alteração da densidade óssea, afrontamentos.²⁰ A infertilidade é uma consequência directa da depleção de testosterona, que resulta em oligozoospermia severa ou azoospermia.^{4,21} Sabe-se ainda que a associação com a radioterapia externa tem um efeito sinérgico no campo das funções testiculares exócrinas e endócrinas, sendo ainda incerta a consequente duração desta terapêutica.^{4,20}



São poucos os estudos que abordam a duração destes efeitos. Após o término da terapêutica, todos os doentes apresentam níveis de castração sérica, que se mantêm significativos nos 6-9 meses seguintes e significativamente abaixo do valor normal aos 12 meses. Estes resultados sugerem que o bloqueio androgénico farmacológico pode causar uma alteração potencialmente irreversível nas células de Leydig.⁴

Fertilidade e quimioterapia

Estima-se que a quimioterapia, independentemente do tipo de tumor, seja responsável por infertilidade permanente em 15% a 30% dos homens, devido às lesões que provoca no ADN das células germinativas e também ao risco acrescido de malformações fetais. Pensa-se que estas alterações estejam relacionadas com o estadió da célula germinativa e não com o tipo de fármaco. No caso da quimioterapia utilizada no cancro da próstata, à base de taxanos, foi demonstrado que ocorre um aumento do valor sérico de FSH com uma diminuição do tamanho testicular bilateral.⁴ Contudo, desconhece-se ainda se estas alterações são permanentes e o seu impacto na fertilidade.

Pensa-se que se deve adiar o desejo de paternidade com concepção natural entre 3-12 meses após o término da quimioterapia, de forma a diminuir o risco de mutação de células germinativas.⁴

Fertilidade e terapêutica focal

O objectivo da terapêutica focal, tal como o próprio nome indica, prende-se com a erradicação das células malignas prostáticas, poupando as estruturas adjacentes de forma a preservar as funções sexual, urinária e intestinal. São vários os tipos de terapêuticas focais existentes actualmente, contudo, nenhum estudo foi ainda publicado sobre o seu impacto na fertilidade e/ou qualidade do esperma.⁴

Relativamente à função sexual, sabe-se que a sua afecção pode variar de acordo com a técnica focal utilizada, com a crioterapia a apresentar os piores resultados (cerca de 75%-93% dos doentes) quando comparada com ultrassons localizados de alta intensidade (HIFU) ou com a terapêutica focal fotodinâmica.⁴

Fertilidade e vigilância activa

Actualmente, a vigilância activa é oferecida em casos de neoplasia prostática de muito baixo risco e baixo risco. Trata-se da única opção com potencial de preservar completamente a fertilidade, sendo que o único risco está relacionado com a morbilidade atribuída à biópsia prostática.⁴

Discussão

Na era actual, com as técnicas disponíveis, tem-se assistido a um aumento do diagnóstico de cancro da próstata em doentes mais jovens. Além disso, com as alterações socio-demográficas

actuais, é cada vez mais comum o adiamento da paternidade. A fertilidade e a função sexual devem ser tidas em conta quando se apresentam e escolhem as técnicas terapêuticas no contexto da neoplasia maligna da próstata. Contudo, e apesar da alta prevalência desta doença, são poucos os estudos publicados, impedindo uma revisão sistemática quantitativa sobre este tema. De facto, são escassos os dados referentes a efeitos a longo prazo, não permitindo obter conclusões sobre o eventual efeito definitivo de modalidades terapêuticas tão amplamente utilizadas, como a hormonoterapia. Relativamente a opções terapêuticas locais comumente escolhidas, como a radioterapia e a cirurgia radical, a informação disponível é ampla, apresentando alternativas para evitar os efeitos deletérios na fertilidade, tais como a preservação pré ou intra operatória de gâmetas e o hipofracionamento de dose. Porém, estas opções são raramente apresentadas aos doentes, quer pela indisponibilidade técnica, quer pela reduzida sensibilização dos médicos assistentes para a temática.

Embora não existam estudos comparativos, de acordo com os dados actualmente disponíveis, a terapêutica focal e a braquiterapia parecem ser as opções terapêuticas com menor probabilidade de afecção permanente da capacidade de fertilização natural. Existe evidência de que apenas a vigilância activa não tem implicações na fertilidade. Contudo, estas opções são apenas indicadas em caso de neoplasia de baixo risco. Assim, é necessário ponderar o risco-benefício de cada opção tendo em conta o seu sucesso terapêutico e a morbilidade inerente.

Como limitações desta revisão sistemática destaca-se a escassez de dados disponíveis. A maioria dos artigos correspondem a estudos não controlados e/ou não randomizados, o que reflecte a insuficiente exploração científica do tema. Por isso, e dada a evolução demográfica e clínica actual, considera-se que esta revisão poderá ser útil na prática clínica diária.

Conclusão

O cancro da próstata é uma patologia bastante prevalente, cujo tratamento tem várias implicações na vida futura do doente, nomeadamente no âmbito da fertilidade. Como parte integrante de uma equipa disciplinar, é relevante que o urologista apresente ao doente as condições necessárias para uma fertilidade futura previamente a uma decisão terapêutica da neoplasia da próstata. Através de técnicas de reprodução assistida, nomeadamente a criopreservação de esperma ou a colheita de esperma do ducto deferente, epidídimo ou testículo, a fertilidade pós terapêutica pode ser assegurada. É ainda importante o aconselhamento do doente, para minimizar o risco de malformações fetais consequentes de terapêuticas citotóxicas efectuadas.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.



Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: *The authors have no conflicts of interest to declare.*

Financial Support: *This work has not received any contribution grant or scholarship.*

Provenance and Peer Review: *Not commissioned; externally peer reviewed.*

Autor Correspondente/*Corresponding Author:*

Rita Rodrigues Fonseca

Rua da Junqueira 126

1349-019 LISBOA

e-mail: ritafonseca17@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9518-1526>

Recebido/Received: 2020-12-01

Aceite/Accepted: 2021-12-13

Publicado online/*Published online:* 2023-03-15

© Author(s) (or their employer(s)) Acta Urológica Portuguesa 2021. Re-use permitted underCCBY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) Acta Urológica Portuguesa 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Referências

1. Ganz PA. Survivorship: Adult Cancer Survivors. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2009;36:721-41. doi:10.1016/j.pop.2009.08.001
2. Laidsaar-Powell R, Konings S, Rankin N, Koczwara B, Kemp E, Mazariego C, et al. A meta-review of qualitative research on adult cancer survivors: current strengths and evidence gaps. *J Cancer Surviv.* 2019;13:852-89. doi:10.1007/s11764-019-00803-8
3. Farhood B, Mortezaee K, Haghi-Aminjan H, Khanlarkhani N, Salehi E, Nashtaei MS, et al. A systematic review of radiation-induced testicular toxicities following radiotherapy for prostate cancer. *J Cell Physiol.* 2019;234:14828-37. doi:10.1002/jcp.28283
4. Tran S, Boissier R, Perrin J, Karsenty G, Lechevallier E. Review of the different treatments and management for prostate cancer and fertility. *Urology.* 2015;86:936-41. doi:10.1016/j.urology.2015.07.010
5. Goldfarb S, Mulhall J, Nelson C, Kelvin J, Dickler M, Carter J. Sexual and reproductive health in cancer survivors. *Semin Oncol.* 2013;40:726-44. doi:10.1053/j.seminoncol.2013.09.002
6. Mydlo JH, Lebed B. Does brachytherapy of the prostate affect sperm quality and/or fertility in younger men? *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38:221-4. doi:10.1080/00365590410025451
7. Biedka M, Kuřba-Kryszak T, Nowikiewicz T, Zyromska A. Fertility impairment in radiotherapy. *Wspolczesna Onkol.* 2016;20:199-204. doi:10.5114/wo.2016.57814
8. Sood A, Cole D, Abdollah F, Eilender B, Roumayah Z, Deebajah M, et al. Endocrine, sexual function, and infertility side effects of immune checkpoint inhibitor therapy for genitourinary cancers. *Curr Urol Rep.* 2018;19:68. doi:10.1007/s11934-018-0819-7
9. Khandwala YS, Zhang CA, Lu Y, Eisenberg ML. The age of fathers in the USA is rising: An analysis of 168 867 480 births from 1972 to 2015. *Hum Reprod.* 2017;32:2110-6. doi:10.1093/humrep/dex267
10. Anderson RC, Newton CL, Anderson RA, Millar RP. Gonadotropins and Their Analogs: Current and Potential Clinical Applications. *Endocr Rev.* 2018;39:911-37. doi:10.1210/er.2018-00052
11. Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril.* 2018;109:6-19. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.11.005
12. Tvrdá E, Agarwal A, Alkuhaimi N. Male reproductive cancers and infertility: A mutual relationship. *Int J Mol Sci.* 2015;16:7230-60. doi:10.3390/ijms16047230
13. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, Palermo GD, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2008;90:557-63. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.002
14. Tong A, Flemming K, McInnes E, Oliver S, Craig J. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:1. doi:10.1186/1471-2288-12-181
15. Itens P, Revis R, Uma P. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serviços Saúde.* 2015;24:335-42. doi:10.5123/s1679-49742015000200017
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71
17. CASP. Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP (insert name of checklist i.e. Cohort Study) Checklist. 1994;(2018):0-3.[accessed Oct 2019] Available from: https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Cohort-Study-Checklist_2018.pdf.
18. Raina R, Agarwal A, Goyal KK, Jackson C, Ulchaker J, Angermeier K, et al. Long-term potency after iodine-125 radiotherapy for prostate cancer and role of sildenafil citrate. *Urology.* 2003;62:1103-8. doi:10.1016/S0090-4295(03)00767-2
19. Falk AT, Chargari C, Hannoun-Lévi JM, et al. Brachytherapy and fertility. *Hum Fertil.* 2016;19:85-9. doi:10.1080/14647273.2016.1190466
20. Rothman MS, Wierman ME. The role of gonadotropin releasing hormone in normal and pathologic endocrine processes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14:306-10. doi:10.1097/MED.0b013e3281e2c9fc
21. Sandow J, von Rechenberg W, Engelbart K. Pharmacological studies on androgen suppression in therapy of prostate carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 1988;11 Suppl 1. doi:10.1097/00000421-198812001-00002