

# GENE *ATM* E OS EFEITOS COLATERAIS TARDIOS DA RADIOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Letícia Soares Lôbo<sup>1</sup>, Laura Lozi Chaves<sup>2</sup>, Juliana Castro Dourado Pinezi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Estudante de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, Goiás.

<sup>2</sup> Estudante de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, Goiás.

<sup>3</sup> Orientadora, doutora em radioterapia e professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, Goiás.

**PALAVRAS-CHAVE:** *ATM*. Radiossensibilidade. Efeitos colaterais. Efeitos tardios. Complicações tardias. Toxicidade tardia. Efeitos crônicos. Cistite. Retite. Enterite. Câncer. Tumor

**KEYWORDS:** *ATM*. Radiosensitivity. Side effects. Late effects. Late complications. Late toxicity. Chronic effects. Cystitis. Retitis. Enteritis. Cancer. Tumor

## RESUMO

O câncer do colo do útero apresenta alta prevalência no Brasil e outros países em desenvolvimento. Pacientes com tumores do colo do útero localmente avançados são submetidas à radioterapia com boa taxa de resposta. O maior desafio a ser enfrentado é a ocorrência de efeitos colaterais tardios. Como o tratamento destes eventos adversos muitas vezes é ineficaz, a melhor abordagem seria a prevenção com doses reduzidas para pacientes radiossensíveis ou a contra-indicação do tratamento em casos mais extremos. Para esta possibilidade, contudo, ainda é necessário evidenciar qual o perfil clínico ou genético das pacientes que podem apresentar efeitos colaterais tardios graves após a radioterapia.

## INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é causado pela infecção persistente por alguns tipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV) (INCA, 2021). No Brasil, o número estimado de casos novos desse câncer para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 17.010 (INCA, 2022).

A radioterapia utiliza a radiação ionizante com o objetivo de fornecer uma dose adequada ao volume tumoral, gerando o mínimo dano aos tecidos adjacentes saudáveis (PEREZ et al., 2019). No entanto, entre os pacientes tratados com radioterapia (RT), cerca de 5 a 20% podem apresentar reações exacerbadas nos tecidos - também chamadas de efeitos adversos, radiotoxicidade ou reações de radiossensibilidade - que ocorrem durante ou após o tratamento (TURESSON et al., 1996). As evidências sugerem que essas reações adversas à radioterapia estão associadas ao aumento da sensibilidade do paciente à radiação ionizante (MODING; KASTAN; KIRSCH, 2013).

PEREZ, C. et al. evidenciaram efeitos colaterais moderados (grau 2) em pacientes após tratamento com RT em carcinoma de cérvix uterina, sendo os mais frequentes

proctite e cistite, além de estenose vaginal. Entre os efeitos colaterais graves (> grau 2), ocorreram fístulas retovaginais e vesicovaginais.

## OBJETIVOS

Analisar fatores clínicos e a influência do tempo de seguimento que impactam na ocorrência de efeitos colaterais da radioterapia em pacientes portadoras de câncer de colo de útero.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura prévia de pelo menos 5 anos sobre o tema com busca na base de dados PUBMED com os seguintes termos a serem pesquisados:

*ATM[Title/Abstract] AND (radiosensitivity [Title/Abstract] OR "side effects"[Title/Abstract] OR "late effects"[Title/Abstract] OR "late complications"[Title/Abstract] OR "late toxicity"[Title/Abstract] OR "chronic effects"[Title/Abstract] OR "cystitis"[Title/Abstract] OR "retitis"[Title/Abstract] OR "enteritis"[Title/Abstract]) AND ("cancer"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract])*

Utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão: os artigos completos e disponíveis nas bases de dados online; publicados em idioma de Língua Portuguesa ou Língua Inglesa.

## RESULTADOS

Evidências iniciais da herdabilidade da radiosensibilidade originaram-se de estudos de doenças genéticas raras, como ataxia-telangiectasia (GATTI, 2001), a qual é um distúrbio nos dois alelos do gene que codifica a proteína ATM (AL-BARADIE; CHAUDHARY, 2014; GATTI et al., 1988). Um dos principais sintomas desses pacientes é uma sensibilidade aumentada à radiação ionizante. O principal fator que resulta na radiosensibilidade aumentada é um defeito na resposta ao dano ao DNA (AGHAMOHAMMADI et al., 2019; PAINTER; YOUNG, 1980). Na falta da proteína ATM, a regulação das respostas do ciclo celular é alterada e diminui-se a função do ponto de verificação após a irradiação, permitindo que o ciclo celular continue mesmo que haja extensos danos ao DNA (SCOTT, 2000; THACKER, 1994).

Os efeitos colaterais crônicos da radioterapia foram principalmente relacionados à bexiga, intestino delgado, reto e vagina, tendo sido descritos disúria leve, estenose uretral, fístula vesico-vaginal, hematúria, diarreia persistente, cólicas intestinais, dor abdominal, perfuração do íleo, tenesmo, dor retal, sangramento retal, estenose do terço médio da vagina, atrofia da mucosa vaginal, sangramento vaginal e dispareunia.

Os artigos que abordam os efeitos colaterais tardios de pacientes portadoras de câncer de colo de útero tratadas com radioterapia avaliam diversas variáveis com o objetivo de identificar possíveis fatores de risco. Fatores como a idade média das pacientes ao diagnóstico, presença de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica e

diabetes mellitus), hábitos de vida (tabagismo e etilismo) e estadiamento inicial do tumor estão entre as variáveis estudadas, mas os autores não conseguem evidenciar uma das variáveis como um fator de risco geral para a ocorrência de efeitos colaterais tardios da radioterapia.

Os artigos que abordam o gene *ATM* levantam a hipótese de que variantes genéticas deste gene e outros relacionados ao reparo das quebras de fita dupla podem estar relacionados a um perfil de radiosensibilidade, mas não há evidências concretas disto em relação às pacientes portadoras de câncer de colo de útero tratadas com radioterapia.

## CONCLUSÃO

Os resultados encontrados demonstram uma grande variação entre as pacientes na ocorrência e na intensidade dos eventos adversos crônicos após a radioterapia para tratamento de câncer de colo de útero, apesar do protocolo utilizado não ter diferenças suficientes entre as pacientes que justifiquem, por questões apenas técnicas, essa grande variação. Não encontramos artigos que comprovassem que as variantes genéticas do gene *ATM* são responsáveis por um perfil de radiosensibilidade em pacientes portadoras de câncer do colo do útero, contudo esta hipótese persiste e merece novas pesquisas.

## REFERÊNCIAS

AGHAMOHAMMADI, A. et al. Individual Radiosensitivity Assessment of the Families of Ataxia-Telangiectasia Patients by G2-Checkpoint Abrogation. **Sultan Qaboos University Medical Journal [SQUMJ]**, v. 18, n. 4, p. 440, 28 mar. 2019.

AL-BARADIE, R.; CHAUDHARY, M. WAJID. Ataxia-telangiectasia: future prospects. **The Application of Clinical Genetics**, p. 159, set. 2014.

GATTI, R. A. et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22–23. **Nature**, v. 336, n. 6199, p. 577–580, dez. 1988.

GATTI, R. A. The Inherited Basis of Human Radiosensitivity. **Acta Oncologica**, v. 40, n. 6, p. 702–711, 8 jan. 2001.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Deteção precoce do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer>. Acesso em: 16 set. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. (Brasil). Estimativa 2023 : **incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022. 160 p

MODING, E. J.; KASTAN, M. B.; KIRSCH, D. G. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 12, n. 7, p. 526–42, jul. 2013.

PEREZ, C. et al. **Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology**. 7th editio ed. [s.l.] Lippincott Williams and Wilkins Publishing, 2019.

SCOTT, D. Chromosomal Radiosensitivity, Cancer Predisposition and Response to Radiotherapy. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 176, n. 5, p. 229–234, 1 maio 2000.

THACKER, J. Cellular radiosensitivity in ataxia-telangiectasia. **International journal of radiation biology**, v. 66, n. 6 Suppl, p. S87-96, dez. 1994.

TURESSON, I. et al. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. **International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics**, v. 36, n. 5, p. 1065–1075, dez. 1996.