

CÂNCER DE PRÓSTATA: EVOLUÇÃO CLÍNICA E RADIOSENSIBILIDADE

Isabella Andrade Martins¹, Juliana Castro Dourado²

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

² Orientadora, doutora em radioterapia e professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, Goiás.

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

KEYWORDS: Radiosensitivity. Side effects. Late effects. Late complications. Late toxicity. Chronic effects. Cystitis. Proctitis. Enteritis. Cancer. Tumor

RESUMO

A radioterapia é uma das modalidades de tratamento mais utilizadas e eficazes para o câncer de próstata. O planejamento terapêutico busca administrar uma dose de radiação adequada ao volume tumoral, enquanto minimiza a exposição dos tecidos sadios adjacentes, como bexiga e reto, uma vez que as reações adversas à radioterapia estão relacionadas aos danos causados pela radiação ionizante nos tecidos normais dos órgãos de risco dentro do campo de tratamento. No entanto, uma parcela significativa dos pacientes tratados com radioterapia pode apresentar, durante ou após o tratamento, efeitos adversos graves nos tecidos normais. Foi realizada uma revisão de literatura dos últimos 5 anos sobre o tema com busca na base de dados PUBMED. Após a revisão de literatura, foi feito o levantamento de dados clínicos retrospectivos por análise de prontuários para avaliar a incidência e intensidade dos efeitos colaterais tardios de 43 pacientes com câncer de próstata que foram submetidos à radioterapia há mais de 13 anos. O tempo de seguimento foi de aproximadamente 24 anos (290,3 meses). Os sintomas urinários foram a complicação crônica mais comum, relatada por 45,2% dos pacientes, e incluíam queixas como disúria, incontinência urinária, nictúria, hematúria, poliúria, polaciúria, dor em baixo ventre e urgência miccional. Em contrapartida, os sintomas intestinais crônicos foram significativamente menos frequentes, com queixas registradas em apenas 4,7% dos prontuários. Os sintomas urinários tardios foram os efeitos adversos crônicos mais comuns entre os pacientes com câncer de próstata tratados com radioterapia, mas com grande variabilidade interpessoal na incidência, tipo de sintomas e intensidade. Uma variação na radiossensibilidade individual de origem genética continua sendo uma hipótese a ser melhor avaliada.

ABSTRACT

Radiation therapy is one of the most widely used and effective treatment modalities for prostate cancer. Therapeutic planning aims to administer a radiation dose appropriate to the tumor volume while minimizing exposure to adjacent normal tissues, such as the bladder and rectum, since adverse reactions to radiation therapy are related to damage caused by ionizing radiation to normal tissues of organs at risk within the treatment field.

However, a significant proportion of patients treated with radiation therapy may experience serious adverse effects in normal tissues during or after treatment. A literature review of the last 5 years on this topic was conducted using the PubMed database. Following a literature review, retrospective clinical data were collected through medical record analysis to assess the incidence and intensity of late side effects in 43 prostate cancer patients who underwent radiotherapy more than 13 years prior. The follow-up time was approximately 24 years (290.3 months). Urinary symptoms were the most common chronic complication, reported by 45.2% of patients, and included complaints such as dysuria, urinary incontinence, nocturia, hematuria, polyuria, pollakiuria, lower abdominal pain, and urinary urgency. In contrast, chronic bowel symptoms were significantly less frequent, with complaints recorded in only 4.7% of medical records. Late urinary symptoms were the most common chronic adverse effects among prostate cancer patients treated with radiotherapy, but with significant interpersonal variability in incidence, type of symptoms and intensity. A variation in individual radiosensitivity of genetic origin remains a hypothesis to be further evaluated.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata representa um desafio significativo para a saúde pública no Brasil, sendo a neoplasia maligna de maior incidência na população masculina, excetuando-se os tumores de pele não melanoma. Estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o triênio 2023-2025 apontam para a ocorrência de 71.730 novos casos a cada ano, o que corresponde a um risco estimado de 67,86 casos novos a cada 100 mil homens¹ (figura 1).

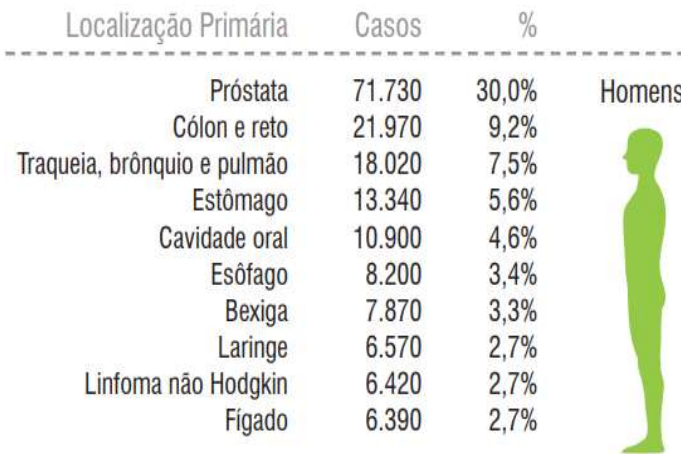


Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma. (Fonte: Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro : INCA, 2022. 160 p.)

A radioterapia (RT) é uma das modalidades de tratamento mais utilizadas e eficazes para o câncer de próstata². O planejamento terapêutico busca administrar uma dose de radiação adequada ao volume tumoral, enquanto minimiza a exposição dos tecidos sadios adjacentes, como bexiga e reto, uma vez que as reações adversas à radioterapia estão relacionadas aos danos causados pela radiação ionizante nos tecidos normais dos órgãos de risco dentro do campo de tratamento^{3,4}. No entanto, uma parcela significativa (5 a 20%) dos pacientes tratados com RT pode apresentar, durante ou após

o tratamento, efeitos adversos graves nos tecidos normais³. Os efeitos colaterais tardios da radioterapia para câncer de próstata, aqueles que ocorrem após 6 meses do término da RT, incluem, por exemplo, disúria, nictúria, proctalgia e diarreia, impactando negativamente a qualidade de vida dos pacientes.

A nível molecular, a radiação ionizante age como um potente agente exógeno, capaz de causar danos ao DNA, em especial a quebra de fita dupla (DSB)⁵. Para corrigir esse dano, a célula depende da recombinação homóloga ou da união de extremidades não homólogas (*non-homologous end joining* - NHEJ)⁶, dependendo da fase do ciclo celular em que se encontra.

Os objetivos do presente projeto foram analisar os fatores clínicos que impactam na ocorrência de efeitos colaterais da radioterapia e verificar a influência do tempo de seguimento na incidência destes efeitos colaterais.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura dos últimos 5 anos sobre o tema com busca na base de dados PUBMED.

Após a revisão de literatura, foi feito o levantamento de dados clínicos retrospectivos por análise de prontuários para avaliar a incidência e intensidade dos efeitos colaterais tardios de 43 pacientes com câncer de próstata que foram submetidos à radioterapia há mais de 13 anos em um hospital oncológico (aprovação ética: CAAE 68368323.9.0000.0037 – PUC e 68368323.9.3001.0031 – ACCG).

A análise estatística contemplou principalmente como teste estatístico o qui-quadrado para avaliar a variável qualitativa radiosensibilidade crônica classificada pelo RTOG (categorias RTOG < 2 e RTOG ≥ 2) em relação às outras variáveis.

Foram excluídos três pacientes que perderam seguimento clínico antes de seis meses pós-término da radioterapia. Nenhum paciente foi reirradiado na pelve em qualquer período.

O desfecho primário foi a ocorrência de efeitos colaterais crônicos pós-radioterapia. O desfecho secundário foi óbito por qualquer causa.

RESULTADOS

A amostra final do estudo foi composta por 43 pacientes com câncer de próstata submetidos à radioterapia há aproximadamente 24 anos (290,3 meses), que foi o tempo médio de seguimento. As características demográficas, clínicas, patológicas e de tratamento da coorte estão detalhadas nas Tabelas 1, 2, 3 e 4. De modo geral, a amostra era composta por pacientes com idade média ao diagnóstico de 67,8 anos, com escore de Gleason predominantemente 6 (54,8%) e tratados, em sua maioria, com uma dose total de radioterapia de 7000cGy (69,7%). O tipo histológico de todos os pacientes foi adenocarcinoma.

Tabela 1 - Características Demográficas e Clínicas da Amostra (n=43)

Característica	Valor n (%) ou média ± DP [intervalo]
Idade média ao diagnóstico (anos)	67,8 ± 6,4 (53,9 - 82,5)
PSA inicial mediano (ng/mL)	10,1 (variando de 1 a 151)
Tabagismo	20 (66,7%)
Etilismo	9 (34,6%)
Diabetes Mellitus	1 (4,0%)

Tabela 2 - Características do Tumor (n=42)

Escore de Gleason	n (%)
≤ 6	25 (59,5%)
7	13 (31,0%)
≥ 8	4 (9,5%)

Tabela 3 - Detalhes do Tratamento Radioterápico

Dose total de RT (cGy) (n=33)	n (%)
≤ 6600	2 (6,1%)
7000	23 (69,7%)
> 7000	8 (24,4%)
Hormonioterapia Concomitante (n=41)	14 (34,1%)

Tabela 4 - Status do Seguimento Clínico (n=38)

Situação na última consulta	%
Continuação do seguimento clínico	13,2%
Tratamento de recidiva local ou bioquímica	10,5%
Tratamento de doença metastática	5,3%
Perda do seguimento clínico	71,1%

O principal achado clínico do estudo refere-se à frequência dos efeitos colaterais tardios. Os sintomas urinários foram a complicação crônica mais comum, relatada por 45,2% dos pacientes, e incluíam queixas como disúria, incontinência urinária, nictúria, hematúria, poliúria, polaciúria, dor em baixo ventre e urgência miccional. Em contrapartida, os sintomas intestinais crônicos foram significativamente menos frequentes, com queixas registradas em apenas 4,7% dos prontuários (figura 4).

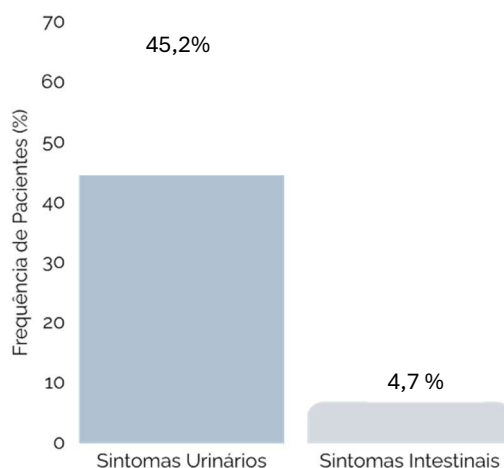


Figura 4 - Frequência de efeitos colaterais tardios da radioterapia na amostra (n=43). (Fonte: Elaborado pelo autor) (2025).

Adicionalmente, foi avaliada a associação de outros fatores clínicos com o fenótipo de radiosensibilidade. Nenhuma das seguintes variáveis testadas demonstrou associação estatisticamente significativa com a ocorrência de toxicidade tardia nesta coorte: hormonioterapia concomitante ($p = 0,196$), idade ao diagnóstico ($p = 0,296$), tempo de seguimento ($p = 0,353$), hipertensão arterial sistêmica ($p = 0,163$), etilismo ($p = 0,239$) e tabagismo ($p = 0,710$).

DISCUSSÃO

O principal achado clínico do presente estudo foi a expressiva frequência de efeitos colaterais urinários tardios, com 45,2% dos pacientes desenvolvendo toxicidade de grau 2 ou superior, em marcante contraste com a baixa incidência de toxicidade intestinal/retal de mesma intensidade (4,7%). Este resultado, obtido em uma coorte com um longo tempo de seguimento médio de 24 anos, difere de outros estudos com acompanhamento mais curto. Samuel e colaboradores (2024), por exemplo, ao avaliarem pacientes por 5 anos, encontraram uma incidência maior de proctite grau 2 (14%) em comparação com a cistite grau 2 (8%) em pacientes submetidos à radioterapia hipofracionada¹⁰.

A discrepância pode ser explicada pela temporalidade distinta com que as toxicidades se manifestam. Os achados estão em consonância com os de Zelefsky e colaboradores (2006), que, em um seguimento de 8 anos, observaram que novos eventos de toxicidade retal tardia ocorriam principalmente até os 2 anos pós-tratamento, enquanto novos eventos de toxicidade urinária continuavam a surgir até os 8 anos de seguimento¹¹. Isso sugere que os efeitos retais tardios são, em geral, mais precoces e menos influenciados por um tempo de seguimento muito longo, ao contrário dos urinários, que podem se manifestar muitos anos após o término da radioterapia, justificando a alta frequência encontrada na amostra estudada.

CONCLUSÃO

Os sintomas urinários tardios foram os efeitos adversos crônicos mais comuns entre os pacientes com câncer de próstata tratados com radioterapia, mas com grande variabilidade interpessoal na incidência, tipo de sintomas e intensidade. Uma variação na radiosensibilidade individual de origem genética continua sendo uma hipótese a ser melhor avaliada.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022. 160 p.
2. PEREZ, C. et al. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 7th edition ed. [s.l.] Lippincott Williams and Wilkins Publishing, 2019.
3. TURESSON, I. et al. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, v. 36, n. 5, p. 1065–1075, dez. 1996.
4. Altmann T, Gennery AR. DNA ligase IV syndrome; a review. Orphanet J Rare Dis. 2016 Oct 7;11(1):137.
5. Conlin MP, Reid DA, Small GW, Chang HH, Watanabe G, Lieber MR, Ramsden DA, Rothenberg E. DNA Ligase IV Guides End-Processing Choice during Nonhomologous End Joining. Cell Rep. 2017 Sep 19;20(12):2810-2819.
6. Nick McElhinny SA, Snowden CM, McCarville J, Ramsden DA. Ku recruits the XRCC4-ligase IV complex to DNA ends. Mol. Cell. Biol. 2000; 20:2996–3003.
7. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022. 160 p.
8. Yin M, Liao Z, Liu Z, et al. Genetic variants of the nonhomologous end joining gene LIG4 and severe radiation pneumonitis in nonsmall cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy. Cancer. 2012 Jan 15;118(2):528-35.
9. Girard PM, Kysela B, Härer CJ, et al. Analysis of DNA ligase IV mutations found in LIG4 syndrome patients: the impact of two linked polymorphisms. Hum Mol Genet. 2004 Oct 15;13(20):2369-76.
10. Samuel E, Zaman S, Bakar MA, Fareed MM. Hypofractionated versus conventional fractionation external beam radiotherapy in intermediate and high risk localized prostate cancer. Discov Oncol. 2024 Feb 2;15(1):27.
11. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1415-9.
12. Zhao P, et al. Genetic polymorphisms of DNA double-strand break repair pathway genes and glioma susceptibility. BMC Cancer. 2013 May 10;13:234.