

# Radioterapia no câncer de próstata: análise da recidiva bioquímica

*Radiation therapy in prostate cancer: analysis of recurrence biochemistry*

Ruan César Aparecido Pimenta<sup>1</sup>

Elton Junio Sady Prates<sup>2</sup>

Thalita Aparecida Silva<sup>1</sup>

Sabrina Thalita Reis<sup>3</sup>

Rodrigo Calixto Mattar<sup>4</sup>

Eduardo Guidi Francisco dos Reis<sup>5</sup>

Camila Belfort Piantino<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Graduado do Curso de Biomedicina Universidade do Estado de Minas Gerais – Unidade de Passos.

<sup>2</sup>Graduando do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais.

<sup>3</sup>Bióloga, Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, subchefe científica Laboratório de Investigação Médica-55 (LIM-55) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>4</sup>Médico Radiologista do Hospital Regional do Câncer de Passos.

<sup>5</sup>Físico médico do Hospital Regional do Câncer de Passos.

<sup>6</sup>Biomédica, Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Docente da Universidade do Estado de Minas Gerais – Unidade de Passos.

**Autor correspondente:**

Elton Junio Sady Prates.

Avenida Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia

CEP: 30130-100,

Belo Horizonte, MG, Brasil.

E-mail: eltonsady@ufmg.br

**Resumo:** Objetivou-se avaliar a ocorrência de recidiva bioquímica junto à pacientes acometidos de câncer de próstata, tratados por radioterapia externa e estabelecer a efetividade desta terapêutica quando da associação com outras variáveis. Trata-se de um estudo exploratório, quantitativo e retrospectivo realizado com 192 pacientes



que possuíam diagnóstico de CaP tratados com radioterapia externa. Verificou-se que a idade média dos pacientes foi de 73,3 anos (51-95). O tempo de seguimento médio foi de 21,53 meses (9-52). Constatou-se prevalência de tumores T2c (n=80), PSAi <10ng/mL (n=120), gleason >6 (n=127) e dose de RT ≤74Gy (n=113). A ocorrência de recidiva bioquímica foi identificada em 19 pacientes. Verificou-se baixa ocorrência de recidiva bioquímica nos pacientes atendidos e tratados com radioterapia independente do escalonamento de doses. Considera-se, portanto, necessário maior tempo de seguimento para o estabelecimento de associações entre as variáveis do estudo. Postulamos que a RT é eficaz para o tratamento do CaP local tendo em consideração o número de tumores que vieram a recidivar após o tratamento, levando em consideração o tratamento em conjunto da hormonioterapia com a RT.

**Descritores:** neoplasias da próstata; recorrência; radioterapia.

**Abstract:** The objective of this study was to evaluate the occurrence of biochemical recurrence in patients with prostate pancer treated by external radiotherapy and to establish the effectiveness of this therapy when associated with other variables. This is an exploratory, quantitative and retrospective study with 192 patients who had a diagnosis of PCa treated with external RT. It was verified that the mean age of the patients was 73.3 years (51-95). The mean follow-up time was 21.53 months (9-52). Tumor prevalence T2c (n=80), PSAi <10ng / mL (n=120), gleason >6 (n=127) and RT dose ≤74Gy (n=113) were found. The occurrence of biochemical recurrence was identified in 19 patients. We verified that our study presents a low occurrence of biochemical recurrence in the patients treated with RT independent of dose escalation. It is considered, therefore, a longer follow-up period for the establishment of associations between the variables of the study. We postulated that RT is effective for the treatment of local PCa taking into account the number of tumors that came to relapse after treatment, taking into consideration the combined treatment of HT with RT.

**Descriptors:** prostatic neoplasms; recurrence; radiotherapy.

## Introdução

Câncer refere-se a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. A rápida divisão das células cancerígenas associa-se a fenótipos mais agressivos que podem espalhar-se para outras regiões do corpo. Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo sendo denominados carcinomas àqueles que começam em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas <sup>(1)</sup>. O câncer de próstata (CaP) é o tumor não cutâneo mais comum em homens e a segunda causa de óbito por

câncer no Brasil <sup>(2)</sup>. Responsável por 13,8% das mortes decorrentes de neoplasia no sexo masculino, similar ao que ocorre com o câncer de mama no sexo feminino, que corresponde a 15,8% das mortes ocasionadas por esta patologia. Para cada ano do biênio de 2018-2019, estima-se no Brasil 68.200 novos casos e aproximadamente 29.430 óbitos nos Estados Unidos <sup>(2, 3)</sup>.

O CaP apresenta uma grande variabilidade na sua patogenicidade <sup>(4)</sup>. Para prever o comportamento do tumor, várias ferramentas são utilizadas, tais como o estadiamento clínico, níveis do Antígeno Prostático Específico (PSA) e o grau histopatológico, sendo mais utilizado a graduação de Gleason, constituindo variáveis úteis para classificação de prognósticos e tratamentos do CaP. Todavia, ainda com o emprego destas, não é possível prever adequadamente o comportamento de muito dos casos, visto que, a progressão e a resposta a um mesmo tipo de tratamento podem ser diferentes em pacientes portadores de um mesmo tipo de tumor, o que pode estar atrelado às diferentes condições ambientais e genéticas <sup>(5)</sup>.

Estudos demonstram que o CaP pode ser tratado por três métodos padrões: prostatectomia radical (RP), radioterapia (RT) ou terapia por depleção androgênica. O uso da RT pode ser indicado a pacientes tanto com tumores localizados quanto em tumores localmente avançado. A RT em pacientes com CaP localmente avançado é de suma importância para o tratamento <sup>(6, 7)</sup>.

A RT externa configura-se como uma opção para àqueles pacientes acometidos pelo CaP não metastático. A escolha da modalidade terapêutica é influenciada por fatores demográficos e socioeconômicos, comorbidades e efeitos adversos <sup>(8)</sup>. Diante deste contexto, a análise de recidiva bioquímica segundo o consenso de Phoenix (PSA nadir + 2) é útil no seguimento de pacientes submetidos a RT independente do uso da hormônioterapia (HT) <sup>(9)</sup>.

Na era do PSA, a recidiva bioquímica após terapia definitiva para CaP localizado é o primeiro sinal de fracasso terapêutico na maioria dos casos <sup>(10-13)</sup>.

A extensão da história natural do CaP localizado faz com que a relação entre a recidiva bioquímica e a sobrevida geral seja difícil de ser estabelecida para os pacientes diagnosticados na era do PSA. O intervalo entre o tempo de recidiva bioquímica e a morte, demonstra ser longo em pacientes tratados com RP, no entanto, ainda não está claro como as variáveis de apresentação inicial afetam o intervalo de tempo entre recidiva bioquímica e morte em pacientes tratados com RT <sup>(14, 15)</sup>.

Conforme exposto, o CaP é o segundo câncer mais frequente entre os homens, classificado entre os cinco tumores malignos associados a maior mortalidade entre indivíduos do sexo masculino. A RT apresenta-se como um dos tratamentos de escolha quando da ocorrência desta patologia. Quando da escolha deste tipo de tratamento, espera-se a redução do PSA, a qual está atrelada a destruição do tecido neoplásico e dos efeitos da radiação ionizante nas células prostáticas normais.

Objetivou-se avaliar a ocorrência de recidiva bioquímica junto à pacientes acometidos de CaP, tratados por RT externa e estabelecer a efetividade desta terapêutica quando da associação com outras variáveis.

## Métodos

Trata-se de um estudo exploratório, quantitativo e retrospectivo realizado com 192 pacientes com CaP tratados no Hospital Regional do Câncer de Passos no período de setembro de 2009 até setembro de 2014. O critério de inclusão adotado foi a confirmação histopatológica de CaP dos pacientes selecionados e que foram tratados com RT externa conformacional tridimensional (tratamento primário).

As fontes utilizadas para triagem e obtenção dos dados das variáveis analisadas, foram os registros hospitalares da Santa Casa da Misericórdia de Passos (SCMP) e Hospital Regional do Câncer de Passos (HRC-Passos).

Para identificação das variáveis, levantou-se informações sobre idade, tempo de seguimento, classificação histopatológica do tumor, PSAi (pré-RT), uso de hormônio, dose da RT e ocorrência de recidiva bioquímica pós RT junto aos registros hospitalares.

Utilizou-se análise estatística descritiva para todas as variáveis do estudo. Para associação das variáveis recidiva *versus* PSAi; gleason; extensão tumoral e terapia hormonal realizou-se o teste Qui Quadrado ( $\chi^2$ ) e adotou-se nível de significância de 5% para a tomada de decisão.

O estudo foi realizado em consonância as determinações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa pelo parecer consubstanciado número 560.185 <sup>(16)</sup>.

## Resultados

Foram avaliados os registros de 192 de pacientes com CaP submetidos a RT. A média idade dos pacientes foi de 73,3 anos (51-95). O tempo de seguimento médio foi de 21,53 meses (9-52) (cálculo realizado a partir do término da RT). As variáveis avaliadas estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características gerais dos pacientes com CaP e submetidos à RT.

Características Gerais dos Pacientes	N=192
	Média (menor-maior)
<b>Idade (anos)</b>	73,3 (51-95)
<b>Tempo de seguimento (meses)</b>	21,53 (9-52)
<b>Extensão Tumoral (%)</b>	
T2c	4 (2,1)
T1	7 (3,7)
T1c	7 (3,7)
T2	19 (9,9)
T2a	31 (16,1)
T2b	40 (20,8)
T2c	80 (41,7)
T3	1 (0,5)
T3a	1 (0,5)
T3b	2 (1,0)
<b>Níveis de PSAi n(%)</b>	
<10 ng/MI	120 (62,5)
10 - 20 ng/mL	40 (20,8)
> 20 ng/mL	32 (16,7)
<b>Gleason n(%)</b>	
<7	64(33,33)
7	76(39,60)
>7	51(26,57)
Desconhecido	1 (0,5)
<b>Hormônio Terapia n(%)</b>	<b>n=191</b>
≤6 meses	10 (5,2)
>6 meses	161 (83,8)
Não Usou	20 (10,5)
<b>Dose Radioterapia n(%)</b>	
≤74Gy	113 (58,85)
>74Gy	76 (39,6)
Óbito durante RT	2 (1,05)
Desconhecido	1 (0,5)

Características Gerais dos Pacientes		N=192
Recidiva Bioquímica n(%)		n=189
<b>Sim</b>		
≤74Gy		12 (6,35)
>74Gy		7 (3,70)
<b>Não</b>		
≤74Gy		101 (53,44)
>74Gy		69 (36,51)

Fonte: Pesquisa direta

Constatou-se prevalência de tumores T2c (n=80), PSAi <10ng/mL (n=120), gleason >6 (n=127) e dose de RT ≤74Gy (n=113). A ocorrência de recidiva bioquímica foi identificada em 19 pacientes, não sendo possível estabelecer correlação com a dose da radioterapia (p>0,05). Ressalta-se que destes, 5, apresentavam características consideradas de alto risco (PSA >20, T2c - T3a, Gleason >8).

Não houve significância estatística entre as variáveis PSAi; gleason; extensão tumoral e terapia hormonal quando correlacionadas a recidiva bioquímica (p>0,05) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Correlação da Recidiva Bioquímica e demais variáveis.

Recidiva -----Total	PSAi		Total	Valor de p
	>10ng/mL	<10ng/mL		
<b>Sim</b>	10 (52,6%)	9 (47,4%)	19 (100%)	0,340*
<b>Não</b>	110 (63,6%)	63 (36,4%)	173 (100%)	

Recidiva -----Total	Extensão tumoral			Total	Valor de p
	>7	7	<7		
<b>Sim</b>	4 (21,1%)	9 (47,4%)	6 (31,6%)	19 (100%)	0,485*
<b>Não</b>	60 (34,7%)	66 (38,2%)	47 (27,2%)	173 (100%)	

Recidiva -----Total	Tumor			Total	Valor de p
	pT1c-T1c	T2-T2c	T3-T3b		
<b>Sim</b>	0	18 (94,7%)	1 (5,3%)	19 (100%)	0,213*
<b>Não</b>	18 (10,4%)	152 (87,9%)	3 (1,7%)	172 (100%)	

	Recidiva -----Total			
	Sim	Não		
Sim	1 (5,3%)	18 (94,7%)	19 (100%)	0,476*
Não	16 (9,3%)	156 (90,7%)	172 (100%)	

Fonte: Pesquisa direta

\*Teste de X<sup>2</sup>

## Discussão

Em um estudo preliminar, desenvolvido por Kupelian e cols., avaliaram 936 pacientes (CaP localizado) submetidos a RT, os quais encontraram 36% de recidiva bioquímica em um tempo de seguimento médio de 58 meses (2 – 178 meses) <sup>(15)</sup>. Porém, a dose média de RT utilizada foi de 70 Gy, menor do que a dose frequentemente empregada nos dias atuais. Em estudo italiano que avaliou a RT em 670 pacientes com CaP, observou que a taxa livre de recidiva bioquímica em 6 anos foi de 88,3% <sup>(16)</sup>. Os achados desta pesquisa, demonstram que 90,1% dos pacientes estavam livres de recidiva bioquímica com tempo de seguimento médio de 21,53 meses (9–52 meses). Embora, 7 dos 19 pacientes que apresentaram recidiva pertencerem ao grupo de maior dose (>74 Gy), é reconhecido que altas doses de RT estão atreladas ao controle da doença, especialmente em pacientes com características de risco intermediário <sup>(17)</sup>, porém existe a possibilidade do aumento de toxicidade relacionada ao tratamento.

Em um estudo que avaliou 277 pacientes que receberam dose de radiação de 80Gy para tratamento de CaP localizado, observou-se aumento de toxicidade duas vezes maior quando comparado a pacientes que receberam doses  $\leq 74$ Gy, sendo que os sintomas retais e urinários aumentaram em 6,3 e 25,3% respectivamente em um período de seguimento de 60 meses <sup>(18)</sup>. Igualmente ao trabalho realizado por Jolnerovski e cols, nosso estudo também utilizou o consenso de Phoenix para a determinação da recidiva bioquímica a partir do PSA<sub>n</sub>.

Estudos randomizados demonstram o benefício da HT adjuvante à RT em pacientes com CaP com características clínicas desfavoráveis, favorecendo a redução de metástases e aumento da sobrevida livre de recidiva bioquímica <sup>(19)</sup>. Igualmente ao estudo anterior, Lee e Cho, analisaram o uso de RT e HT isolados e em conjunto, verificaram que os tratamentos em conjunto, produziram um notável efeito, tanto local quanto sistêmico. A taxa de recidiva diminuiu de 34 para 21% quando utilizado os tratamentos em conjunto. A combinação terapêutica resultou em melhores desfechos clínicos a longo prazo indicando que tanto a RT quanto a HT são fatores importantes na terapia multimodal <sup>(20)</sup>. Em nossos resultados, embora sem significância estatística, evidenciou-se que 89,5% (n=191) dos pacientes utilizaram HT por um período maior do que seis meses e se mantiveram livre de recidiva bioquímica. Deve-se considerar, porém, que o papel da HT em pacientes que receberam altas doses de RT permanece incerto.

A presente pesquisa revela resultados que corroboram com a literatura, contudo, novos estudos são necessários para a definição de um critério de avaliação de recidiva bioquímica nos pacientes avaliados.

Assim sendo, um maior tempo de seguimento e mais dados se fazem necessários para comparação entre as informações obtidas, como se sabe, ainda não é preconizado um valor fixo para a recidiva bioquímica, o PSA se mostra um importante sinalizador com ótima especificidade, porém baixa sensibilidade.

A idade se apresenta como um dos fatores mais importantes para o surgimento desta neoplasia, além disso, é conhecido que altas doses RT são mais eficazes para o tratamento da mesma, porém um aumento na dose terapêutica pode causar toxicidade. A HT como tratamento neoadjuvante para CaP está sendo amplamente utilizado, com a combinação de RT e HT espera-se uma regressão tumoral e maior tempo de sobrevida livre de doença.

## Conclusão

Verificamos baixa ocorrência de recidiva bioquímica nos pacientes atendidos no Hospital Regional do Câncer de Passos, Minas Gerais, tratados com RT independentes do escalonamento de doses. Considera-se, portanto, necessário maior tempo de seguimento para o estabelecimento de associações entre as variáveis do estudo. Postulamos que a RT é eficaz para o tratamento do CaP local tendo em consideração o número de tumores que vieram a recidivar após o tratamento, levando em consideração o tratamento em conjunto da HT com a RT.

## Referências

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. O que é câncer? Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. 2018 [cited 2018 Jan 30]. Available from: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>.
2. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 128 p.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
4. Duarte AJS, Leite KRM, Srougi M. *Patologias Urológicas da Bancada ao Leito*. São Paulo: ATHE-NEU; 2010. 168 p.

5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43-66.
6. Aro J, Haapiainen R, Kajanti M, Rannikko S, Alfthan O. Orchiectomy, estrogen therapy and radiotherapy in locally advanced (T3-4 M0) prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1988;110:103-7.
7. Group IMRTCW. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(4):880-914.
8. Mohler JL. The 2010 NCCN clinical practice guidelines in oncology on prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(2):145.
9. III RM. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. In: G H, editor. 2006.
10. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA.* 1999;281(17):1598-604.
11. Zagars GK. Serum PSA as a tumor marker for patients undergoing definitive radiation therapy. *Urol Clin North Am.* 1993;20(4):737-47.
12. Zelefsky MJ, Leibel SA, Wallner KE, Whitmore WF, Fuks Z. Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13(2):459-63.
13. Kwan W, Pickles T. In regard to Kupelian et al.: impact of biochemical failure on overall survival after radiation therapy for localized prostate cancer in the PSA era. *IJROBP* 2002;52:704-711. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(5):1577-9; author reply 9.
14. Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. *Urology.* 1999;54(5):884-90.

15. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Patel C, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, et al. Impact of biochemical failure on overall survival after radiation therapy for localized prostate cancer in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(3):704-11.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução nº 466, de 12 de Dezembro de 2012. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
17. Sanpaolo P, Barbieri V, Genovesi D. Biologically effective dose and definitive radiation treatment for localized prostate cancer: treatment gaps do affect the risk of biochemical failure. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(8):732-8.
18. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(10):1233-9.
19. Jolnerovski M, Salleron J, Beckendorf V, Peiffert D, Baumann AS, Bernier V, et al. Intensity-modulated radiation therapy from 70Gy to 80Gy in prostate cancer: six- year outcomes and predictors of late toxicity. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):99.
20. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):937-46.
21. Lee SU, Cho KH. Multimodal therapy for locally advanced prostate cancer: the roles of radiotherapy, androgen deprivation therapy, and their combination. *Radiat Oncol J.* 2017;35(3):189-97.