

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

MARIANA ALVES RIBEIRO

**FATORES PREDITORES DE COMPLICAÇÃO APÓS RADIOTERAPIA
CONFORMACIONAL 3D EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE
PRÓSTATA**

IMPERATRIZ
2018

MARIANA ALVES RIBEIRO

**FATORES PREDITORES DE COMPLICAÇÃO APÓS RADIOTERAPIA
CONFORMACIONAL 3D EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE
PRÓSTATA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, como parte dos requisitos para a obtenção de graduação em Medicina.

Orientador: Prof Jorge Soares Lyra

Co-orientador: Prof Ricardo Akiyoshi Nakamura

IMPERATRIZ
2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Alves Ribeiro, Mariana.

Fatores preditores de complicação após radioterapia conformacional 3D em pacientes com adenocarcinoma de próstata / Mariana Alves Ribeiro. - 2018.

17 f.

Coorientador(a): Ricardo Akiyoshi Nakamura.

Orientador(a): Jorge Soares Lyra.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, Universidade Federal do Maranhão, 2018.

1. Neoplasia de Próstata. 2. Prognóstico. 3. Radioterapia. 4. Toxicidade. I. Akiyoshi Nakamura, Ricardo. II. Soares Lyra, Jorge. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

Candidato: Mariana Alves Ribeiro

Título do TCC: Fatores Preditores de Complicação Após Radioterapia Conformacional 3D em Pacientes com Adenocarcinoma de Próstata.

Orientador: Jorge Soares Lyra
Co-orientador: Ricardo Akiyoshi Nakamura

A Banca Julgadora de trabalho de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, em sessão pública realizada a20./...06.../...2018, considerou

() Aprovado

() Reprovado

Examinador (a): Assinatura:
Nome: Bruna Pereira Carvalho Sirqueira
Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Examinador (a): Assinatura:
Nome: Gustavo Senra Avancini
Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Presidente: Assinatura:
Nome: Jorge Soares Lyra
Instituição: Universidade Federal do Maranhão

SUBMISSÃO PLATAFORMA BRASIL

UFMA - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO MARANHÃO



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DE FATORES PREDITORES DOS PRINCIPAIS TIPOS DE COMPLICAÇÃO POR RADIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA.

Pesquisador: JORGE SOARES LYRA

Versão: 1

CAAE: 88062218.0.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 038826/2018

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto ANÁLISE DE FATORES PREDITORES DOS PRINCIPAIS TIPOS DE COMPLICAÇÃO POR RADIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA, que tem como pesquisador responsável JORGE SOARES LYRA, foi recebido para análise ética no CEP UFMA - Universidade Federal do Maranhão em 20/04/2018 às 10:07.

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA LOCAL

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por ter despertado em mim o desejo de seguir essa profissão tão honrosa e por me proporcionar saúde e meios para alcançar tal objetivo, por me fortalecer nos momentos de desânimo e ser tão onipresente em minha vida.

À minha família, por todas as palavras de apoio e motivação, por estar sempre presente apesar de toda a distância física existente, em especial à memória de minha mãe Ana Alves de Oliveira, por ser inspiração e aconchego nos meus dias difíceis.

Aos meus amigos, por toda paciência e incentivo.

Aos Profs. Jorge Soares Lyra e Ricardo Akiyoshi Nakamura, pela dedicada orientação e disponibilidade em todas as etapas do trabalho.

À instituição Oncoradium® e toda sua equipe pela disponibilidade dos prontuários e espaço físico, fundamentais para realização do estudo.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS

3D	Tridimensional
AJCC	<i>American Joint Committee of Cancer</i>
CID 10	Código Internacional de Doença
cm	Centímetro
cm ³	Centímetro cúbico
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
Gy	Gray
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MV	<i>Megavolt</i>
PSA	Antígeno Prostático Específico
PTV	<i>Plannig Target Volume</i>
QUANTEC	<i>Quantitativ e Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic</i>
RT3D	Radioterapia conformada 3D
RTU	Ressecção transuretral
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	<i>Tumor/Node/Metastasis</i>
VVSS	Vesículas seminais

RESUMO

Objetivo: Avaliar os principais fatores preditores de complicações agudas que acometem pacientes em tratamento radioterápico para câncer de próstata.

Materiais e métodos: Foram avaliados 208 pacientes consecutivos diagnosticados com adenocarcinoma de próstata tratados com radioterapia conformacional 3D em centro referência vinculado ao SUS entre os anos 2016 e 2017. Os dados retrospectivos foram obtidos por meio dos prontuários e a análise estatística se deu pelo teste qui-quadrado, teste exato de Fisher, teste Anova e regressão logística ordinal.

Resultados: A idade média encontrada foi de 72anos (43-87), o estágio mais prevalente foi T2b-2c correspondendo a 45,6% da amostra e 60 % dos pacientes foram classificados como alto risco. Cerca de 55,2% dos pacientes foram submetidos a tratamento prévio à radioterapia e 55,7% dos pacientes apresentaram alguma queixa durante a consulta inicial.

Conclusão: O estudo sugere que quanto maior o volume irradiado nas áreas observadas associado à existência de tratamento prévio e sintomas na consulta inicial, maior será a probabilidade de um paciente apresentar complicações agudas após o tratamento.

Descritores: Neoplasia de próstata. Radioterapia. Toxicidade. Prognóstico

SUMARIO

Resumo.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
2.1 Análise estatística.....	16
3. RESULTADOS.....	17
4. DISCUSSÃO.....	22
5. CONCLUSÃO.....	25
6. REFERÊNCIAS.....	26
7. ANEXOS.....	28

Fatores preditores de complicação após radioterapia conformacional 3D em pacientes com adenocarcinoma de próstata.

Predictors of complication following 3D conformational radiotherapy in patients with prostate adenocarcinoma.

Complicações agudas pós-radioterapia.

Mariana Alves Ribeiro¹, Jorge Soares Lyra², Ricardo Akiyoshi Nakamura³.

*Trabalho realizado no centro de tratamento Oncoradium[®], Imperatriz, MA, Brasil.

1. Acadêmica de medicina na Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, MA, Brasil.
2. Médico Cirurgião Geral e Oncológico no Hospital das Clínicas de Imperatriz, centro de atendimento Oncoradium[®] e professor na Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Imperatriz, MA, Brasil.
3. Médico Radioterapeuta no centro de atendimento Oncoradium[®] e professor na Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Imperatriz, MA, Brasil.

Endereço para correspondência: Mariana Alves Ribeiro. Rua Santo Cristo, 1083, Nova Imperatriz. Imperatriz, MA, Brasil, CEP 65907-040. E-mail: marianaribeiroaa@outlook.com tel: (31) 99426-6418.

Resumo:

Objetivo: Avaliar os principais fatores preditores de complicações agudas que acometem pacientes em tratamento radioterápico para câncer de próstata. **Materiais e métodos:** Foram avaliados 208 pacientes consecutivos diagnosticados com adenocarcinoma de próstata tratados com radioterapia conformacional 3D em centro referência vinculado ao SUS entre os anos 2016 e 2017. Os dados retrospectivos foram obtidos por meio dos prontuários e a análise estatística se deu pelo teste qui-quadrado, teste exato de Fisher, teste Anova e regressão logística ordinal. **Resultados:** A idade média encontrada foi de 72anos (43-87), o estágio mais prevalente foi T2b-2c correspondendo a 45,6% da amostra e 60 % dos pacientes foram classificados como alto risco. Cerca de 55,2% dos pacientes foram submetidos a tratamento prévio à radioterapia e 55,7% dos pacientes apresentaram alguma queixa durante a consulta inicial. **Conclusão:** O estudo sugere que quanto maior o volume irradiado nas áreas observadas associado à existência de tratamento prévio e sintomas na consulta inicial, maior será a probabilidade de um paciente apresentar complicações agudas após o tratamento.

Descritores: Neoplasia de próstata. Radioterapia. Toxicidade. Prognóstico.

Abstract:

Objective: To evaluate the main predictors of acute complications in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer. **Materials and methods:** We evaluated 208 consecutive patients diagnosed with adenocarcinoma of the prostate treated with 3D conformational radiotherapy at a reference center linked to the SUS between 2016 and 2017. Retrospective data were obtained from the medical records and the statistical analysis was performed by the chi - squared, Fisher exacttest, Anova test and ordinal logistic regression. **Results:** The mean age was 72 years (43-87), the most prevalent stage was T2b-2c, corresponding to 45.6% of the sample and 60% of the patients were classified as high risk. About 55.2% of the patients were submitted to treatment prior to radiotherapy and 55.7% of the patients presented some complaint during the initial consultation. **Conclusion:** The study suggests that the greater the volume irradiated in the areas observed associated with the existence of previous treatment and symptoms in the initial consultation, the greater the probability of a patient presenting with acute complications after treatment.

Keywords: Prostate neoplasms. Radiotherapy. Toxicity. Prognosis.

Introdução:

O câncer de próstata é considerado a neoplasia maligna mais comum que acomete os homens em todas as regiões do país, à exceção do câncer de pele não melanoma^{1,2} Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se para cada ano do biênio 2018-2019 o surgimento de 68.220 novos casos no Brasil.¹ A elevada incidência está associada a fatores como idade avançada, dieta hipercalórica, hereditariedade e etnia.² A pedra fundamental no tratamento dessa neoplasia se embasa em uma terapêutica precoce, uma vez que o câncer de próstata é altamente curável nas fases iniciais. Esse tratamento pode ser realizado por abordagem cirúrgica, radioterapia externa, hormonioterapia, crioterapia ou vigilância ativa.² A escolha do tratamento deveria depender do desejo do paciente e características da doença, mas muitas vezes dependerá de qual profissional realizou a primeira abordagem – urologista, oncologista ou radioterapeuta.³

A radioterapia tem sido um método bastante praticado e que apresenta resultados positivos ocasionando melhoria da sobrevida livre de doença, principalmente em pacientes com menos de 70 anos.^{2,3} Na radioterapia conformada tridimensional (RT3D), utiliza-se de alta tecnologia para permitir melhor localização do alvo, assegurando assim maior proteção dos órgãos adjacentes. Ao ser comparado com o método convencional, nota-se que altas doses liberadas com a RT3D geram toxicidade inferior.^{4,5} Porém, ainda notam-se complicações decorrentes do tratamento como radiodermite, cistite, retite, entre outros.^{6,7}

Diante disso, o estudo visa levantar os principais fatores preditores de toxicidade aguda no tratamento radioterápico em pacientes com câncer de próstata. De forma que, após análise, seja possível elencar fatores com significância que possam contribuir para um manejo médico mais eficaz para assegurar menos complicações.

Materiais e métodos:

Trata-se de um trabalho retrospectivo, descritivo e unicêntrico realizado entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017. Foram avaliados um total de 208 prontuários consecutivos de uma única instituição vinculada ao SUS correspondentes a pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata diagnosticados por biópsia transretal. Foram excluídos da análise pacientes que vieram a óbito, apresentaram metástase ou não possuíam informações suficientes nos prontuários. O levantamento foi realizado por meio da análise do Código C61 do Código Internacional de Doenças 10^o edição (CID 10) presente em todos os prontuários, todos os pacientes foram estadiados segundo o sistema de estadiamento TNM da *American Joint Committee of Cancer* (AJCC) 7^o edição e submetidos à RT3D, método que emite feixes de fótons lineares com energia de 6MV, utilizando-se usualmente 4 campos de irradiação, através do Acelerador Linear Clinac 6EX[®] do fabricante *Varian Medical Systems Brasil Ltda[®]*. Para fins do estudo, os pacientes foram reestadiados de acordo com a atualização do AJCC 8^o edição.⁸ Com relação ao tratamento, todos os pacientes foram submetidos à radiação em decúbito dorsal, com a bexiga cheia e apoio sob os pés, sendo feita a irradiação de 1,8 a 2 Gy por dia, 5 dias por semana, com dose de radiação determinada a critério do radioterapeuta. O volume alvo de planejamento (PTV) foi calculado por meio da tomografia computadorizada mais margens de 10mm em todas as direções, exceto no reto que foram 6mm. As irradiações foram divididas em duas fases, sendo a primeira fase com irradiação sobre próstata/leito prostático e vesículas seminais (vvss)/leito vvss correspondendo ao PTV1 e, a segunda fase sobre a próstata/leito prostático correspondendo ao PTV2. Caso houvesse necessidade de irradiação pélvica o PTV1 correspondeu à pelve, próstata/leito prostático e vvss/leito vvss, PTV2 à próstata/leito Prostático e vvss/leito vvss e o PTV3 à irradiação da próstata/leito prostático com suas respectivas margens. Todo órgão possui um limite de dose de irradiação aceitável para que não cause danos significativos, essas restrições de doses correspondem, segundo a *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC)⁹, à bexiga: 80Gy <15%, 75Gy <25%, 70Gy <35% e 65Gy <50%; ao reto: 75Gy <15%, 70Gy <20%, 65Gy <25%, 60Gy <35% e 50Gy <50% e às cabeças femorais: 50Gy <5%. Durante o tratamento os pacientes realizaram consultas semanais no qual foram investigados quanto a eventuais queixas urinárias e

possíveis complicações gastrointestinais agudas decorrentes da terapêutica. As complicações foram classificadas segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*¹⁰v5.0 de acordo com as queixas apresentadas pelos pacientes, segundo o Quadro 1. Outros critérios avaliados estão presentes nas Tabelas 2 e 3.

Análise estatística

Após a identificação dos pacientes, os dados foram registrados e, em seguida, tabulados em uma planilha eletrônica confeccionada através do *software Excel (Microsoft Office Excel 11.0/2007 – Microsoft Corporation®)*, posteriormente, processados com auxílio do *software Minitab 18 - SPSS*. A análise se dividiu em exploratória com tabulação e gráfico de todas as variáveis e testes de hipótese aplicados via *Minitab 18 –SPSS*, as associações entre as variáveis foram verificadas pelos teste do qui-quadrado, assim como o teste exato de Fisher e o teste Anova. Em conjunto, foi utilizado o modelo de regressão logística ordinal, amplamente utilizado na medicina, pois visa indicar qual a probabilidade de as variáveis preditoras influenciarem na ocorrência da variável resposta com níveis de ordenação. A função utilizada para ajustamento das equações foi o modelo Logito. O nível de significância atribuído nos testes é de 5%, com intervalo de confiança de 95% e erro amostral calculado de 5%.

Resultados

Foram avaliados um total de 208 pacientes, com mediana da idade de 72 anos. Na análise referente aos hábitos e existência de comorbidades ($p = 0,156$), evidenciou-se que 131 pacientes (63%) relataram ser ex-tabagistas, 109 pacientes (52%) portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica e 18 pacientes (9%) portadores de Diabetes Mellitus. Constatou-se que 126 pacientes (56%) relataram sintomas na consulta inicial ($p = 0,026$), sendo que destes os mais comuns foram urgeincontinência urinária moderada/grave, presente em 41 pacientes (20%), seguido de urgeincontinência urinária leve em 30 pacientes (14%), gotejamento terminal em 26 pacientes (13%) e disúria leve em 22 pacientes (11%). Após análise, evidenciou-se que 114 pacientes (54,8%) realizaram até um tratamento prévio e 63 pacientes (30,3%) até dois tratamentos, sendo os mais realizados a hormonioterapia neoadjuvante presente em 129 pacientes (62%), seguido da prostatectomia radical em 76 pacientes (37%). Constatou-se ainda que entre as complicações agudas, as de maior prevalência foram radiodermite, cistite, enterite/retite e sintomas obstrutivos, conforme exposto na Tabela 1.

Quadro 1 – Complicações urinárias e gastrointestinais segundo CTCAE v5.0.¹⁰

Complicação	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Radiodermite	Eritema franco, com ressecamento ou descamação	Eritema com edema moderado, descamação úmida principalmente em dobras cutâneas	Descamação úmida em áreas além das dobras cutâneas, sangramento induzido por trauma menor ou abrasão	Necrose de pele ou ulceração acometendo a derme. Sangramento espontâneo do sítio envolvido com risco de vida. Indicação de enxerto de pele	Morte
Cistite	Hematúria microscópica, aumento na frequência e urgência urinária, disúria leve ou noctúria	Moderada hematúria, disúria e noctúria. Aumento moderado frequência, incontinência e urgência urinária.	Hematúria severa com indicação de transfusão, medicamentos IV ou hospitalização, indicação de intervenção invasiva eletiva	Apresenta risco de vida, urgência em indicação invasiva	Morte

		Colocação de cateter ou irrigação da bexiga indicado			
Disúria	Presente	-	-	-	-
Retite	Desconforto retal sem indicação de intervenção	Desconforto retal, presença de sangue ou muco durante as evacuações, intervenção médica indicada	Sintomas graves com urgência ou incontinência fecal necessitando de fraldas	Perfuração, sangramento ou necrose com risco de morte que necessite de intervenção cirúrgica.	Morte

Tabela 1- Complicações agudas pós-radioterapia (CTCAE – v5.0)¹⁰

Complicações	Nº de	
	pacientes	%
Radiodermite grau 1	121	58,2
Radiodermite grau 2-3	14	6,7
Cistite grau 1-2	135	64,9
Enterite/Retite grau 1-2	123	59,2
Enterite/Retite grau 3	7	3,4
Sintomas obstrutivos	12	5,7
Sem complicações	40	19,2

Tabela 2 – Características do paciente e do pré-tratamento.

Variável	Categoria	Nº de pacientes	%
Idade	Até 50 anos	2	1
	Entre 50-70	104	43
	Entre 70- 80	108	52
	>80	8	4
Comorbidades	Sim	186	89
	Não	22	11

Gleason	≤6	77	37
	7	90	43
	≥8	39	19
PSA total	<4	65	31
	4<10	47	23
	10<20	38	18
	>20	57	26
Estadiamento T		56	26,91
	≤T2a	95	45,6
	T2b –T2c	57	27,33
	≥T3		
Risco	Baixo	11	5
	Intermediário	56	27
	Alto	124	60
	Muito alto	10	5
Sintomas na primeira consulta	Nenhum	92	44
	Entre 1-3	101	48,5
	≥ 4	15	7,5
Tipo de tratamento prévio	Hormonioterapia	129	62
	neoadjuvante	76	37
	Prostatectomia radical		6
	Orquiectomia	13	
	Ressecção transuretral (RTU)	20	10
Recidiva Bioquímica	Sim	22	
	Não	18	11
			88

Constatou-se que cerca de 131 pacientes (62,98%) realizaram radioterapia de caráter radical/curativa ($p= 0,979$), de forma que a finalidade do tratamento radioterápico aplicado não influencia diretamente na existência de complicações após o tratamento. Viu-se que 22 pacientes (11%) apresentaram recidiva bioquímica, porém, se constatou que não há influência direta no surgimento de complicações pós radioterapia ($p= 0,195$).

Tabela 3 – Características do tratamento RT3D.

Variável	Categoria	Nº de pacientes	%
Caráter da radioterapia	Radical/curativo	131	62,98
	Resgate/adjuvante	75	36,06
Número de sessões	36-38	101	49
	39	83	40
Tempo de radioterapia	1-2meses	19	9
	2-3 meses	187	90
IrradiaçãoPelve	Sim	28	12,97
	Não	180	87,03
Irradiação VVSS/ leito VVSS	Sim	200	96,15
	Não	8	3,85
Irradiação próstata/ Leito próstático	Sim	208	100
Dose(Gy)	Inicial entre 50-60	170	81,73
	Inicial ≥ 60	30	14,42
	<i>boost</i> entre 10-20	74	35,78
	<i>boost</i> >20	112	53,85
Principais sintomas	Disúria leve	105	50
	Constipação	49	24
	Sintomas obstrutivos	30	14
	Polaciúria	25	1

No que diz respeito à dose de irradiação recebida durante o tratamento, cerca de 170 pacientes (81,73%) receberam uma média de dose inicial de 54 Gy em PTV1, e 112 pacientes (53,85%) receberam acima de 70Gy como dose de complementação em PTV2. Para avaliação de complicações

relacionadas com o volume médio irradiado em cada estrutura (PTV) a comparação resultante do teste ANOVA demonstrou que pacientes que irradiaram acima de 300cm^3 em bexiga ($p=0,059$) apresentaram maior grau de complicação, sendo que 19,7% evoluíram com cistite grau 1 e 14,4% com cistite grau 2. Para os que irradiaram acima de 50cm^3 em reto ($p=0,573$), 44,2% evoluíram com enterite/retite grau 1 e 2,4% com enterite/retite grau 2, 38% dos pacientes que irradiaram entre 100 a 200cm^3 em próstata + vvss ($p=0,001$) apresentaram cistite grau 1 e 26,4% cistite grau 2. Ao passo que 23,56% dos pacientes que irradiaram entre 100 a 200cm^3 em leito prostático+vvss ($p<0,001$) apresentaram cistite grau 1 e 44,7% dos pacientes que irradiaram próstata($p=0,019$) apresentaram cistite grau 2.

Discussão

Como foi possível observar pelos dados epidemiológicos, a idade mediana foi de 72 anos (43-87), resultado favorável com as demais literaturas, visto que a idade média encontrada é acima da 6ª década de vida.^{5,11} A literatura considera Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus, vasculites, como fatores predisponentes para toxicidade da radioterapia aumentada¹¹. No presente estudo as comorbidades não influenciaram o surgimento de complicações agudas ($p=0,156$).

Nakamura et al⁵ constatou maior incidência de adenocarcinoma de próstata em estágios mais iniciais ($\leq T2a$). Entretanto na presente análise, o estágio T2b-T2c foi o mais prevalente. A situação provavelmente ocorreu pela diferença de população estudada, uma vez que foi realizado em uma região onde o índice de subdesenvolvimento é significativo e, possivelmente, por serem menos instruídos os pacientes procuram atendimento de forma mais tardia.¹² Pôde-se inferir que o estágio do câncer não influencia na existência de complicações após o tratamento ($p=0,522$), de forma que a probabilidade de existir uma ou mais complicações é a mesma para todos os pacientes apesar do estágio do câncer. Na presente análise, os valores de Gleason e PSA não foram significativos para o surgimento de complicações, condizente com estudo conduzido por Afonso et al.⁷

Segundo o estadiamento de risco D'Amico, James et al¹⁴ evidenciou maior prevalência do risco intermediário (48%), seguido do alto risco (32%). Na presente série, o grupo mais prevalente foi de alto risco (60%), em seguida o de risco intermediário (27%), notando-se uma pequena discrepância referente às literaturas vigentes, o que corrobora a sugestão de que os pacientes analisados iniciaram o tratamento mais tardiamente quando comparado aos demais.

Foi constatado também que 48,5% dos pacientes apresentaram, no mínimo, uma queixa durante a consulta inicial ($p=0,026$), e que a existência de tratamento prévio pode influenciar no surgimento de complicações agudas após radioterapia ($p=0,006$), de modo que os procedimentos cirúrgicos como a prostatectomia radical em conjunto com a RTU e a orquiectomia foram os que apresentaram maior efeito negativo sobre o surgimento de complicações quando comparados com as demais terapêuticas prévias como a hormonioterapia, no qual a grande maioria dos pacientes (42,3%) evoluíram com complicações leves como radiodermite grau 1 ($p=0,997$), de acordo com o exposto na Tabela 4.

Segundo Bedini et al¹⁵, pacientes submetidos à cirurgia abdominal pré-tratamento apresentam resposta diferente à radioterapia com maiores complicações agudas, devido a maior radiosensibilidade presente nas células, somado à complicações que podem ocorrer durante a cirurgia. Neste mesmo estudo, 15% dos pacientes submetidos à prostatectomia radical apresentaram toxicidade retal aguda grau 2 e 56,3% apresentaram valores de toxicidade múltipla (>3complicações). No estudo *Protect Trial*¹⁶, a principal complicação pós-operatória encontrada foi incontinência urinária representada por 1% ao início do estudo e 46% aos 6 meses. Pode-se inferir que os dados encontrados são condizentes com o que está presente na literatura.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes segundo o tratamento prévio de acordo com a complicação apresentada após o tratamento.

Complicações após o tratamento		Tratamento prévio (%)	P-valor
<i>Orquiectomia</i>			
Cistite	Grau 1	36,5	0,463
	Grau 2	24,5	
Disúria	Grau 1	0,5	0,062
	Grau 2	0,5	
Enterite	Grau 1	2,4	0,720
	Grau 2	7,7	
	Grau 3	3,4	
Radiodermite	Grau 1	2,4	0,233
	Grau 2	1,0	
<i>Prostatectomia</i>			
Cistite	Grau 1	12,5	0,487
	Grau 2	11,5	
Enterite	Grau 1	14,4	0,046
	Grau 2	5,8	
	Grau 3	1,0	
Radiodermite	Grau 1	23,6	0,565
	Grau 2	1,4	
	Grau 3	0,5	
<i>RTU</i>			
Cistite	Grau 1	3,4	0,005
	Grau 2	5,3	
Enterite	Grau 1	3,8	0,003
	Grau 2	1,9	
	Grau 3	1,4	
Radiodermite	Grau 1	7,2	0,418

Grau 2	0,5
--------	-----

O tempo de duração do tratamento radioterápico foi entre 2 a 3 meses, segundo análise estatística observada infere-se que o tempo de tratamento influencia na existência de complicações, indicando que quanto maior o número de sessões e o tempo de tratamento, maior o acumulativo de irradiação que o paciente irá receber e, conseqüentemente, estará propenso a desenvolver maior número de efeitos adversos ($p= 0,016$). A duração da radioterapia encontrada condiz com dados vigentes na literatura.¹⁶ Nakamura et al⁵ relatou em seu estudo um tempo de tratamento médio de 71 dias (2,3meses).

Quanto às complicações, observamos que a maioria seguiu um curso de menor complexidade, segundo exposto na Tabela 3. Foram avaliados no estudo apenas complicações decorrentes de toxicidade aguda, definida como eventos adversos ocorridos durante a radioterapia ou nos 3 primeiros meses seguintes^{17,18}. Nelobel, et al¹⁸ encontrou que 35,9% dos pacientes apresentaram toxicidade retal aguda grau 1, enquanto que 22,2% dos pacientes apresentaram grau ≥ 2 . Gill et al¹⁹ encontrou que a toxicidade urinária grau 1 esteve presente em 35% dos pacientes, grau 2 em 38% e grau 3 em 23%. No que se refere ao acometimento gastrointestinal, toxicidade grau 1 esteve presente em 35% e a grau 2 em 19%. Segundo estudo conduzido por Souza¹⁸, cerca de 40,3% dos pacientes apresentaram complicação urinária aguda grau 1 e 36,7% \geq grau 2. Em relação às complicações gastrointestinais, ainda neste mesmo estudo, encontrou-se que 17,4% apresentaram complicação grau 1 e 11,9% \geq grau 2. Pode-se afirmar que os dados do atual estudo corroboram com as literaturas existentes, tal fato se relaciona a técnica do tratamento empregada que busca uma precisão cada vez maior de irradiação no órgão alvo. Estudos apontam que a presença de complicações agudas \geq grau 2 constituem fator prognóstico para o surgimento de complicações tardias¹⁹ de forma que entre os pacientes que desenvolveram sintomas agudos durante o tratamento a incidência de toxicidade tardia foi de 35% em 10 anos.²⁰

Em se tratando da existência de complicações relacionadas com o volume de alvos, o estudo revelou que quanto maior o volume médio irradiado, maior o número de complicações que o paciente está

sujeito a apresentar. Evidenciou-se que o volume médio em leito prostático+vvss foi maior para indivíduos que apresentaram quatro complicações após o tratamento em relação aos que apresentaram três ou menos complicações. De forma que pacientes com irradiação na bexiga $>300\text{cm}^3$ evoluíram com mais complicações agudas. Tal análise condiz com a literatura, segundo Monti et al,²¹ dose $>70\text{Gy}$ em 30% do volume da bexiga implica em maior toxicidade aguda.

Conclusão

Apesar da existência de complicações ao final do tratamento, nota-se que a grande maioria é de baixa complexidade, o que reforça a prática do método radioterápico como uma modalidade que apresenta resultados satisfatórios. Foi possível constatar que quanto maior o volume irradiado nas áreas observadas associado à existência de tratamento prévio e sintomas na consulta inicial, maior será a probabilidade de um paciente apresentar complicações agudas após o tratamento. Ao final do estudo é possível sugerir que pacientes previamente operados, muito das vezes de forma desnecessária, podem incorrer em uma incidência elevada de complicações radioterápicas e isso tem como reflexo aumento da morbidade do método.

Referências

1. Instituto Nacional de Cancer (Brasil). Estimativa 2018-2019 para câncer de próstata. INCA. 2018.
2. Felipe Balbontín, Pablo Pizzi, Andrea Canals, Isabel Alliende. Low dose rate brachytherapy in low and middle risk prostate cancer_ Results and impact on quality of life with 5 year follow up. Arch. Esp Urol [Internet] 2017; 70 (10): 824-32. Available from:http://aeurologia.com/articulo_prod.php?id_art=7175333969205
3. Neil E. Martin, Lorelei A Mucci, Massimo Loda, Ronald A. de Pinho. Prognostic Determinants in Prostate Cancer. Cancer J. [Internet] 2011 Nov; 17(6) 429-37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3240856/>
4. Poli APDF, Dias RS, Giodarni AJ, Segreto HRC, Segreto RA. Strategies to evaluate the impact of rectal volume on prostate motion during three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. Radiol Bras. 2016 Jan-Feb; 49(1): 17–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4770392/>
5. Nakamura RA, Monti CR, Trevisan FA, Jacinto A. Radioterapia externa conformada 3D para o carcinoma de próstata : experiência do Instituto do Radium de Campinas com 285 pacientes . 2009;42(2):75–82.
6. James B. Yu, Daniel Hamstra. POINT—Which Treatment Modality for Localized Prostate Cancer Yields Superior Quality of Life Radiotherapy or Prostatectomy. The Oncology Journal [Internet] 2017 Nov; 31(11). Available from: <http://www.cancernetwork.com/prostate-cancer/point-which-treatment-modality-localized-prostate-cancer-yields-superior-quality-life-radiotherapy>
7. D. Afonso-João, L. Pacheco-Figueiredo, T. Antunes-Lopes, L.A. Morgado, V. Azevedo, L. Vendeira, J. Silva, C. Martins-Silva. Cumulative incidence and predictive factors of radiation cystitis in patients with localized prostate cancer. Actas Urológicas Españolas 2017. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-actas-urológicas-espanolas-292-avance-resumen-la-incidencia-acumulada-los-factores-S0210480617302176>
8. American Cancer Society. Prostate Cancer Staging. TNM Classification for Prostate Cancer. 8 th Edition. 2017. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
9. Radiation Oncology_Toxicity_QUANTEC Available from: https://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/Toxicity/QUANTEC
10. Services H. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017.
11. Radiation Oncology_Toxicity_RTOG -.
12. Vitor P, Ribeiro F, Ribeiro R, Karolinne K, Torres D, Helen F, et al. Análise Clínica e Epidemiológica de 348 Casos de Adenocarcinoma Prostático Atendidos em um Centro Oncológico de Referência no Maranhão , Brasil. 2013;59(4):513–21.
13. Morgado LA, Azevedo V, Vendeira L, Silva J. A. La incidencia acumulada y los factores predictivos de la cistitis rádica en pacientes con cáncer de próstata localizado. Actas Urológicas Españolas. 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2017.06.009>
14. James M, Robinson B, Mclean G, Yi M, Williams S. Complications of curative radiation treatment for early prostate cancer. Asia-Pacific Jou of Clin Oncol 2018;1–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajco.12839>
15. Bedini N, Cicchetti A, Palorini F, Magnani T, Zuco V, Pennati M, et al. Clinical Study Evaluation of Mediators Associated with the Inflammatory Response in Prostate Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. 2018. Available from:

- <https://www.hindawi.com/journals/dm/2018/9128128/>
16. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. 2016;1425–37.
 17. Gill A, Thomas J, Fox C, Kron T, Rolf A, Leahy M et al. Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy . Radiation Oncology . 2011. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-6-145>
 18. Dias RS, Doutor T De, Profá O, Helena D, Comodo R, Roberto CP, et al. Radioterapia conformacionada em câncer de próstata. Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. 2011;
 19. Delobel JB, Gnep K, Ospina JD, Beckendorf V, Chira C, Zhu C et al. Nomogram to predict rectal toxicity following prostate cancer radiotherapy.Plos one. 2017; 12(6). Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0179845>
 20. Elefsky MIJZ, Evin EMJL, Unt MAH, Amada YOY, Hippy ALMS, Ackson ANJ, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 70(4): 1124-9.
 21. Monti CR, Nakamura RA, Ferrigno R, Rossi A Jr, Kawakami NS, Trevisan FA. Salvage conformal radiotherapy for biochemical recurrent prostate cancer after radical prostatectomy Int Braz J Urol. 2006;32(4):416-26

ANEXOS

6. Unidades e Instituições envolvidas (especificar)

UFMA/Imperatriz

Curso: Medicina

Outras

7. Investigação

Retrospectiva

Prospectiva

8. Materiais e Métodos (preencher mais de um se necessário)

Seres Humanos

Animais

Laboratorial

Consulta de Prontuários de pacientes

Entrevistas e questionários

Tecidos, órgãos, fluídos orgânicos.

Empresas

Outros (especificar)

9. Cronograma de execução da pesquisa

Início

término

10. Observações

Sem observação

11. Parecer da Comissão de Ética e Bioética

A Comissão de Ética e Bioética, da Faculdade de Imperatriz (COEB), na sua reunião de 13/04/2018, APROVOU os procedimentos constantes deste Protocolo.


.....
Presidente da Comissão