

Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina
Hemocentro de Botucatu



Paulo Roberto de Lourenço

**Segundo tumor primário, radioinduzido, em pacientes
com neoplasia de próstata, após radioterapia.**

Orientador: Dr. Batista de Oliveira Junior

Co-Orientador(a): Dr.^a Lídia Raquel de Carvalho

**Botucatu – SP
2014**

Paulo Roberto de Lourenço

**Segundo tumor primário, radioinduzido, em pacientes
com neoplasia de próstata, após radioterapia.**

Dissertação apresentada como requisito a obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – UNESP, sob a orientação do Professor Doutor Batista de Oliveira Junior.

**Botucatu – SP
2014**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Lourenço, Paulo Roberto de.

Segundo tumor primário, radioinduzido, em pacientes com neoplasia de próstata, após radioterapia / Paulo Roberto de Lourenço. - Botucatu, 2014

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Batista de Oliveira Junior

Coorientador: Lídia Raquel de Carvalho

Capes: 40101045

1. Próstata - Tumores. 2. Radioterapia. 3. Câncer. 4. Radiação - Efeito fisiológico.

Palavras-chave: Próstata; Radioinduzido; Radioterapia.



Dedicatória

Dedico esse trabalho, a minha esposa, por sua existência, por estar sempre ao meu lado, pelo companheirismo, respeito e incentivo. Também dedico as minhas filhas, que são a razão de minha existência.



Agradecimientos

*Gostaria de agradecer a meus pais, **Valderez Aparecida Trementosa de Lourenço** e **Paulo Cesar de Lourenço** por tudo aquilo que me ensinaram e pelos muitos momentos de dificuldades que enfrentamos, mas que não impediram que me dessem todos os apoios necessários, financeiro e humano, desde o colégio.*

*Agradeço também a meu Orientador, **Professor Doutor Batista de Oliveira Junior**, pela paciência e dedicação, pois mesmo com uma agenda apertada, conseguiu me orientar e mostrar o caminho correto.*

*Minha Co-Orientadora, **Dr^a Lídia Raquel de Carvalho**, sem sua dedicação, não conseguiria montar os belos e importantes gráficos deste estudo.*

*Ao **Dr^o Paulo Eduardo de Abreu Machado MD PhD**, com o qual tive o primeiro contato, ajudou na ideia do estudo e na indicação de meu orientador.*

A meus amigos, pois me ajudaram em varias ocasiões, seria injusto citar um nome ou outro, pois foram tantos amigos, que tenho medo de esquecer alguém.

Por último, agradeço a Deus por todas as alegrias, pela saúde e pela força que me concedeu, para que conseguisse chegar até aqui.

*Muito obrigado a todos,
Paulo Roberto de Lourenço.*



Epígrafe

“Os nossos pais amam-nos porque somos seus filhos, é um fato inalterável. Nos momentos de sucesso, isso pode parecer irrelevante, mas nas ocasiões de fracasso, oferecem um consolo e uma segurança que não se encontram em qualquer outro lugar.”

(Bertrand Russell)



Resumo

Introdução: Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) – Ministério da saúde, no Brasil, o câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens, em primeiro lugar temos o câncer de pele não melanoma. Em valores absolutos, é o sexto tipo mais comum no mundo, representando cerca de 10% do total de cânceres. Nos protocolos de tratamento, a radioterapia esta indicada em diversas situações. Há vários mecanismos pelos quais a radiação pode induzir mudanças genéticas e levar à transformação maligna, essa indução tem sido proposta, mas o desenvolvimento exato de radiação induzida por câncer ainda é incerto. **Objetivo:** Uma segunda neoplasia primária pode aparecer dentro do campo de tratamento pós irradiação, e portanto este estudo visa verificar a porcentagem de incidência de um segundo tumor primário radioinduzido. **Método:** Este estudo foi realizado no Hospital Amaral Carvalho, por meio de coleta de dados de 3.114 prontuários em pacientes com câncer de próstata, em um período de 10 anos (1997-2007). Para avaliar a associação entre as variáveis foi usado a estimativa de Kaplan-Meier para estudo do tempo até a ocorrência do segundo tumor primário. Não houve grupo controle como método comparativo. **Resultado:** De 3.114 prontuários avaliados, somente 700 receberam radioterapia. Após análise descritiva, as variáveis foram apresentadas em forma de gráficos, concluiu-se que a taxa de tumor radioinduzido é de 0,38%, mostrando que o tratamento com radiação ionizante é seguro.

Palavras chave: Próstata, Radioinduzido, Radioterapia.



Abstract

Introduction: According to the National Cancer Institute (INCA)- Ministry of Health, Brazil, prostate cancer is the second most common among men, first we have the non-melanoma skin cancer. In absolute terms, it is the sixth most common type in the world, accounting for about 10% of all cancers. Treatment protocols, radiotherapy is indicated in several situations. There are several mechanisms by which radiation can induce genetic changes and lead to malignant transformation, this induction have been proposed, but the exact development of radiation -induced cancer is still uncertain. **Objective:** A second primary tumor may appear within the field of post irradiation treatment, and thus this study aims to determine the percentage of incidence of a second primary tumor radiation induced. **Method:** This study was conducted at Hospital Amaral Carvalho, by collecting data from 3,114 records in patients with prostate cancer, in a 10-year period (1997-2007). To evaluate the association between variables was used the Kaplan- Meier curves for time to study the occurrence of second primary tumor. There was no control group as a comparison method. **Results:** Of 3,114 records evaluated, only 70 received radiotherapy. After descriptive analysis, the variables were presented as graphs, it was concluded that the rate of radiation induced tumor is 0.38%, showing that treatment with ionizing radiation is safe.

Keywords: Prostate, Radio-induced, Radiotherapy.



Lista de Abreviaturas e Siglas

AL	Equipamento de Acelerador Linear
cGy	Centigray – Unidade de dose
Co60	Equipamento de Cobalto 60
DE	Disfunção Erétil
DII	Doença Inflamatória Intestinal
Gy	Gray – Unidade de dose
INCA	Instituto Nacional do Câncer
PSA	Antígeno Prostático Específico
RT	Radioterapia
SI	Sem Informação



Lista de Figuras

Figura 1-	Percentual de pacientes segundo tipo de tratamento realizado(N=535).....	36
Figura 2-	Percentual de pacientes segundo RXT (N=535).....	36
Figura 3-	Percentual de pacientes segundo Ecog (N=535).....	37
Figura 4-	Percentual de pacientes segundo Gleason (N=535).....	37
Figura 5-	Percentual de pacientes segundo tipo de cirurgia no primeiro tumor (N=535).....	38
Figura 6-	Percentual de pacientes segundo tipo de equipamento utilizado no primeiro tumor (N=535).....	38
Figura 7-	Percentual de pacientes segundo número de frações no primeiro tumor (N=535).....	39
Figura 8-	Percentual de pacientes segundo dose campo no primeiro tumor (N=535).....	39
Figura 9-	Percentual de pacientes segundo dose total (N=535).....	40
Figura 10-	Percentual de pacientes segundo estadiamento do primeiro tumor (N=535).....	40
Figura 11-	Percentual de pacientes segundo presença do segundo tumor...	41
Figura 12-	Percentual de pacientes segundo tipo de exame realizado (N=535).....	41
Figura 13-	Percentual de pacientes segundo tipo de equipamento utilizado no segundo tumor (N=535).....	42
Figura 14-	Percentual de pacientes segundo número de frações no segundo tumor (N=535).....	42
Figura 15-	Percentual de pacientes segundo dose campo no segundo tumor.....	43
Figura 16-	Percentual de pacientes segundo dose total no segundo tumor..	43
Figura 17-	Percentual de pacientes segundo estadiamento no segundo tumor.....	44
Figura 18-	Percentual de pacientes segundo óbito.....	44

Figura 19-	Estimador de Kaplan-Meier para sobrevida e idade.....	45
Figura 20-	Estimador de Kaplan-Meier para sobrevida e tipo de tratamento.....	45
Figura 21-	Estimador de Kaplan-Meier para sobrevida e ecog.....	46
Figura 22-	Estimador de Kaplan-Meier para sobrevida e RT.....	46
Figura 23-	Caracterização dos pacientes com tumor primário radioinduzido.....	47



Nomenclaturas

Incidência: considera-se incidência a direção em que a radiação externa é aplicada sobre uma área demarcada, podendo, por exemplo, ser anterior, posterior, lateral direita, lateral esquerda ou oblíqua⁽¹⁾.

Fração: considera-se fração o número de vezes em que a dose total de radioterapia é dividida em doses diárias. Por exemplo, a dose total de 5.000 cGy, quando dividida em doses diárias de 200 cGy, será aplicada em 25 frações. Vale ressaltar que o número de campos não guarda relação com o número de frações.

Sessão: considera-se sessão o número de vezes em que a radioterapia é aplicada num dia.

Pode-se, em caráter excepcional, aplicar a radioterapia externa por megavoltagem, em mais de uma vez ao dia. Nestes casos, denomina-se Hiperfracionamento, o que significa que a radioterapia é aplicada pelo menos duas vezes ao dia, com intervalo igual ou superior a seis horas entre as aplicações. Esta técnica está indicada em esquemas de condicionamento prévio ao transplante de medula óssea ou para retratar doentes previamente irradiados na mesma área⁽¹⁾.



Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	23
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	25
3. OBJETIVOS.....	31
4. MATERIAIS E MÉTODOS	33
5. RESULTADOS.....	35
6.DISSCUSSÃO.....	48
7.CONCLUSÃO.....	51
8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
9.APÊNDICES.....	56

1. Introdução

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) – Ministério da saúde, no Brasil, o câncer de próstata é o segundo mais comum (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma). Em valores absolutos, é o sexto tipo mais comum no mundo e o mais prevalente, representando cerca de 10% do total de cânceres⁽²⁾.

Mais do que qualquer outro tipo, o câncer de próstata é considerado um câncer da terceira idade, já que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos. O aumento observado nas taxas de incidência no Brasil pode ser parcialmente justificado pela evolução dos métodos diagnósticos, pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento na expectativa de vida⁽²⁾.

O câncer de próstata tem como terapêutica associável a radioterapia. A introdução de mutações no genoma de uma célula é considerada indispensável para a indução de um câncer por ação das radiações. No entanto, mutações radioinduzidas não evoluem obrigatoriamente para câncer. O que se observa é que a probabilidade de cancerização a partir de células irradiadas é superior à probabilidade de ocorrência deste processo a partir de células não irradiadas. Mutações seriam o primeiro passo do processo de cancerização. Diversos fatores parecem contribuir para o processo de cancerização, o que faz com que o período entre o momento em que ocorrem mutações no genoma de uma célula e a eventual manifestação do câncer possa ser de vários anos, senão de décadas⁽³⁾.

Há vários mecanismos pelos quais a radiação pode induzir mudanças genéticas e levar a transformação maligna. Essa indução têm sido proposta, mas o desenvolvimento exato do câncer induzido por radiação ainda é incerto⁽⁴⁾.

Em nosso meio, não há dados sobre a incidência de tumores radioinduzidos em pacientes com neoplasia de próstata, após a radioterapia. Por esse motivo, decidimos realizar o presente estudo.

2. Revisão de Literatura

O fato de que a radiação pode causar a transformação maligna está bem estabelecido. Radiação tem sido conhecida por induzir ao câncer desde os primeiros relatos na literatura, em que cientistas foram expostos a raios-X no início do século 20. A informação foi recolhida a partir de estudos epidemiológicos de japoneses sobreviventes da bomba atômica pela exposição ocupacional à radiação, bem como a utilização de radioterapia na medicina⁽⁵⁾.

Existem referências de risco aumentado de neoplasias secundárias, em pacientes submetidos a tratamento com radioterapia. Em 1997, Neugut et al.⁽⁵⁾ foram os primeiros a relatar esse aumento de risco de cânceres secundários após a radiação para câncer de próstata. Os relatos se dividem em duas categorias. Primeiro, instituições com registros únicos estudam e analisam a incidência de câncer secundário em um único centro e são comparados com o registro de base populacional. Normalmente os dados disponíveis são precisos, mas tem suas limitações, incluindo apenas um pequeno número de pacientes na amostra. Segundo, estudos baseados nesse tipo de registro, podem mostrar que as informações são limitadas, havendo maior possibilidade de erro no banco de dados⁽⁵⁾.

Muitos pacientes com câncer receberam radiação no curso de seu tratamento. Com este aumento do uso de radiação adjuvante, o câncer radioinduzido tornou-se um fenômeno bem reconhecido. A relação entre a exposição à radiação e a incidência de câncer tem sido bem documentada para uma grande variedade de carcinomas e sarcomas de várias localizações⁽⁴⁾.

Cahan et al.⁽⁷⁾ identificou critérios para determinar se uma neoplasia secundária foi induzida por radiação. A localização do câncer secundário tinha que ser dentro dos limites do campo de tratamento da radioterapia. Um tempo latente deve ter decorrido entre a radioterapia e o desenvolvimento da segunda neoplasia, que eles definem como um mínimo de 5 anos. Eles também estipularam a necessidade de revisão patológica. Isso é importante para estabelecer se a segunda neoplasia é de histologia diferente da lesão primária, e, portanto, descartar a recorrência da neoplasia primária. Na série Fox Chase de 543 pacientes, ocorreram 31 neoplasias (5,7%). No entanto, apenas cinco pacientes (1%) desenvolveram uma

segunda neoplasia dentro do campo de radioterapia prévia e apenas um paciente (0,18%) desenvolveu uma segunda neoplasia dentro do campo com mais de 5 anos após a radioterapia. Baseado nos critérios de Cahan et al.⁽⁶⁾, apenas 0,18% dos pacientes desta série podem ser considerados como tendo uma segunda neoplasia que foi induzida pela radioterapia prévia⁽⁸⁾.

A revisão da Pickles et al.⁽⁹⁾ comparando 9.890 pacientes tratados com radioterapia para câncer de próstata, com 29.371 homens com o mesmo diagnóstico, mas não irradiados, durante o tempo de sua doença, confirmou os achados de Brenner et al. Dos 17 casos de sarcoma diagnosticado no grupo de radioterapia (versus 13 no grupo de não-irradiados), 11 casos foram provavelmente relacionados com o tratamento anterior, enquanto seis ocorreram distantes da área irradiada (cabeça e pescoço, braço), sendo a radiação um agente etiológico pouco provável. A maior série de uma instituição a lidar com este assunto foi publicada pelo grupo de G. Hanks no Fox Chase Cancer Center: 543 pacientes irradiados após um diagnóstico de câncer de próstata foram comparados com 18.135 pacientes com o mesmo diagnóstico do tumor na base de registro de Connecticut. Trinta e um pacientes na população irradiada desenvolveu um segundo tumor (5,7%), apenas em 5 deles a ocorrência foi dentro do campo de radiação (4 bexiga, 1 cólon). Não foi diagnosticado sarcoma dentro ou fora do volume de tratamento. No Connecticut Tumor Registry, 150 pacientes desenvolveram um segundo tumor (5,8%). Com base nesses dados, os autores concluíram que "não parece haver um risco aumentado de desenvolver um segundo tumor primário do câncer de próstata após irradiação em comparação com a taxa de referência ". No entanto, pode se inferir, que um único estudo, pode ser muito limitado em seu poder estatístico para detectar qualquer aumento significativo no desenvolvimento de tais tumores raros⁽¹⁰⁾.

Alguns autores encontraram um risco aumentado de desenvolver câncer de cólon e do reto somente, enquanto outros concluíram que não havia associação entre a irradiação da próstata e câncer colo-retal secundário⁽¹¹⁾.

O risco de câncer colo retal foi significativamente maior do que o esperado para pacientes tratados com radioterapia externa. O risco de câncer de cólon aumentou cerca de 4 vezes. Pacientes irradiados eram mais propensos a desenvolver câncer de cólon, 5 a 9 anos após o diagnóstico, em relação à

população geral. O risco de câncer de cólon em pacientes irradiados permaneceu igualmente elevado, embora não significativamente, 10 anos ou mais após o câncer de próstata. Pacientes não irradiados não têm um risco aumentado de câncer do reto ou cólon em relação à população geral⁽¹¹⁾.

Alguns investigadores também relataram uma maior incidência de sarcoma, mas estes são tumores muito raros⁽¹¹⁾.

O risco de desenvolvimento de sarcomas foi relatado após a radioterapia para tumores diversos, incluindo o câncer de próstata. Brenner *et al.* relatou um risco relativo no intervalo entre 2,5 a 5 anos de seguimento. No entanto, os números reais e a incidência desses tumores são muito baixos e a análise estatística de 10 anos de acompanhamento, não é válida⁽¹²⁾.

Com as campanhas de prevenção de câncer de próstata, pacientes são diagnosticados mais cedo com câncer de próstata e, conseqüentemente, há um número crescente de sobreviventes; assim a prevalência do câncer de próstata também aumenta. Nos Estados Unidos, em 2002, havia uma estimativa de 1.832.000 pessoas que vivem com câncer de próstata ou com uma história de câncer de próstata tratado. Considerando a saúde a longo prazo, o câncer de próstata se tornará um grave problema de saúde e todos os seus efeitos adversos relacionados com o tratamento⁽⁵⁾.

Nos últimos 10 anos, não houve aumento no risco de desenvolvimento de um segundo câncer primário, seguindo a irradiação de próstata, comparado com a taxa básica de câncer de próstata propriamente dita. Todavia, um seguimento maior é necessário para confirmar este achado. Este risco não é maior em pacientes jovens com a doença localizada, que muitas vezes pode escolher entre cirurgia e radioterapia⁽⁸⁾.

Embora a radioterapia possa induzir um segundo câncer, ainda existem controvérsias quanto ao risco da segunda neoplasia maligna após irradiação para o tratamento de câncer de próstata⁽¹¹⁾.

A definição de RT que induz sarcomas nunca foi bem estabelecida e a definição clínica, realizada em 1948 por Cahan *et. al.*, permanece inalterada. A

duração de tempo necessário entre a exposição, a radiação e a formação do sarcoma é um critério que tem sido modificado pela maioria dos investigadores. O período de latência é necessário para diferenciar um sarcoma radioinduzido de um segundo primário que pode ser anterior a radiação, pois não existem marcadores moleculares ou patológicos precisos para essa diferenciação⁽¹³⁾.

Sempre que grandes estudos são realizados, a radioterapia associada tem mostrado uma melhora estatisticamente significativa, o risco de uma segunda neoplasia é muito pequena nos sobreviventes a longo prazo⁽¹⁴⁾.

A radioterapia externa (roentgenterapia, cobaltoterapia e radioterapia por acelerador linear) consiste na aplicação diária de uma dose de radiação, expressa em centigray (cGy) ou em gray (Gy), durante um intervalo de tempo pré-determinado, a partir de uma fonte de irradiação localizada em uma certa distância do organismo (teleterapia)⁽¹⁾.

Esta dose diária varia de 180 a 200 cGy/dia e o tempo médio de tratamento é de 4 a 5 semanas, o que perfaz uma dose total de 4.500 a 5.000 cGy, ou 45 a 50 Gy. É possível utilizar-se tanto intervalos de tempo como doses totais menores (200 a 2.000 cGy) ou maiores (7.000 a 8.000 cGy)⁽¹⁾.

No decorrer do diagnóstico e estadiamento, pacientes com câncer de próstata tem opções de cirurgia ou radioterapia. Avanços técnicos no planejamento RT e entrega de dose produziram diferentes abordagens, tais como feixe externo, a braquiterapia, e as abordagens mais recentes, como RT guiada por imagem, TomoTherapy ou terapia de arco modulada volumétrica. A escolha do tratamento RT ideal para o indivíduo ainda é um ponto de discussão, cujo objetivo é o controle do câncer e redução de efeitos colaterais⁽¹⁵⁾.

Fatores de risco estabelecidos para toxicidades agudas ou mais tarde, após RT incluem idade avançada, maior volume de reto, uma história de cirurgia abdominal prévia, o uso concomitante de privação de andrógeno, preexistente diabetes mellitus, hemorroidas e doença inflamatória intestinal (DII). Da mesma forma, os sintomas urinários irritativos agudos são relatados em diversos estudos, enquanto que a incontinência urinária total e outros sintomas urinários graves são

raros. Pré-tratamento de queixas geniturinários, a ressecção transuretral da próstata, e a presença de toxicidade aguda geniturinária são sugeridos como contribuindo para a morbidade urinária de longo prazo. A disfunção erétil (DE) não é um efeito colateral imediato da RT, e a ocorrência de ereções espontâneas antes do tratamento é o melhor preditor para a preservação de ereções suficientes para a relação sexual. Além disso, a utilização do exame de ressonância magnética, (para verificar se ha algum dano de estrutura vascular) permite uma redução da dose administrada se houver danos importantes as estruturas vasculares para a função erétil⁽¹⁵⁾.

No futuro, a melhoria no planejamento RT e entrega de dose vão diminuir os efeitos colaterais e permitir administração de doses mais elevadas⁽¹⁵⁾.

3. Objetivos

Avaliar a ocorrência de um segundo tumor primário, radioinduzido, em pacientes com neoplasia de próstata, após radioterapia.

4. Materiais e Métodos

O projeto de pesquisa foi realizado no Hospital Amaral Carvalho, por meio de coleta de dados existentes nos prontuários de pacientes atendidos, que necessitaram de tratamento radioterápico num período de 10 anos (1997-2007), com idade acima de 65 anos. Os dados coletados foram fornecidos pelo Registro Hospitalar de Câncer, da Fundação Dr. Amaral Carvalho e foram analisados por teste do qui quadrado que avaliou a associação entre as variáveis; foi usado a estimativa de Kaplan-Meier para estudo do tempo até a ocorrência do segundo tumor primário. Não houve grupo controle como método comparativo.

No início do estudo, o total de pacientes neste período de 10 anos, era 4.941. Com este número de prontuários seria inviável a coleta de dados no período de 12 meses. Por este motivo, foi escolhida a idade acima de 65 anos, reduzindo assim o número e ficando viável a coleta e análise dos dados.

A Metodologia estatística foi realizada com análise descritiva das variáveis, que foram apresentadas em forma de gráficos.

Foi realizada também, a análise de sobrevivência dos pacientes através do estimador de Kaplan-Meier, segundo idade, tipo de tratamento, Ecog (Performance Status), e RT.

Analisamos as variáveis descritivas das seções de RT, doses de tratamento, tipo de aparelho utilizado, cirurgias e associação de RT com outros tratamentos.

5. Resultados

Foram analisados para coleta de dados 3114 prontuários de pacientes com câncer de próstata. Apenas 700 (**22,5%**) fizeram radioterapia. Dos 700, 537 (**76,7%**) se enquadraram nos critérios para análise, e destes, apenas 2 (**0,38%**), foram considerados radioinduzidos.

Abaixo são apresentados os resultados dos 535 casos analisados e que não foram radioinduzidos.

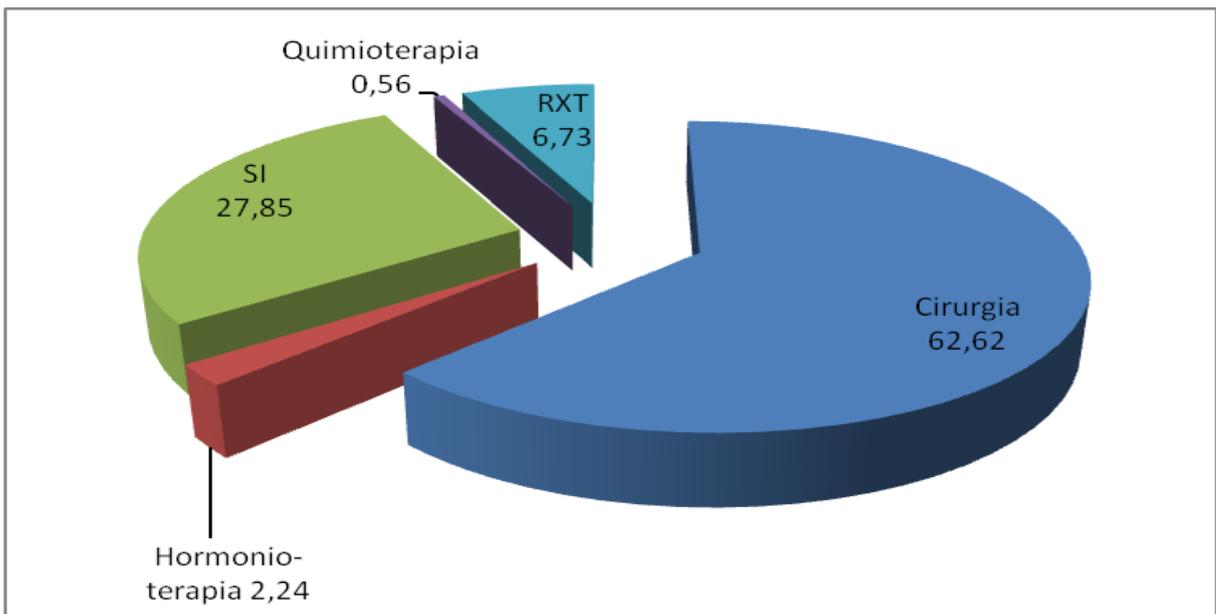


Figura 1 – Percentual de pacientes segundo tipo de tratamento realizado (N=535), Apêndice A

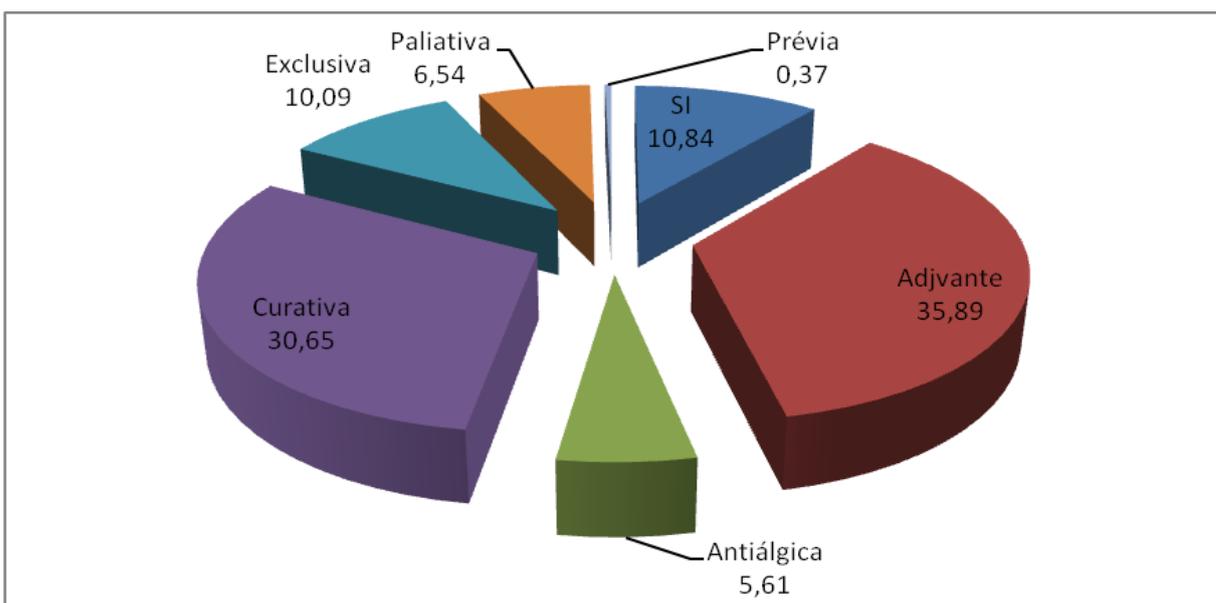


Figura 2 – Percentual de pacientes segundo RT (N=535), Apêndice B

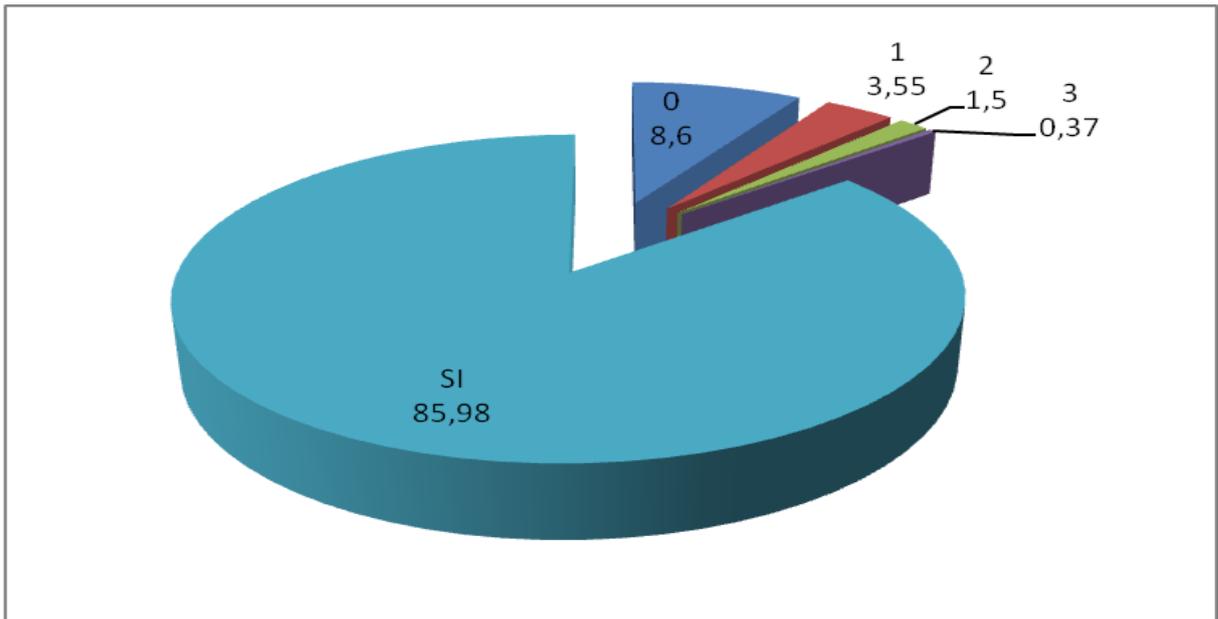


Figura 3 – Percentual de pacientes segundo Ecog (N=535), Apêndice C

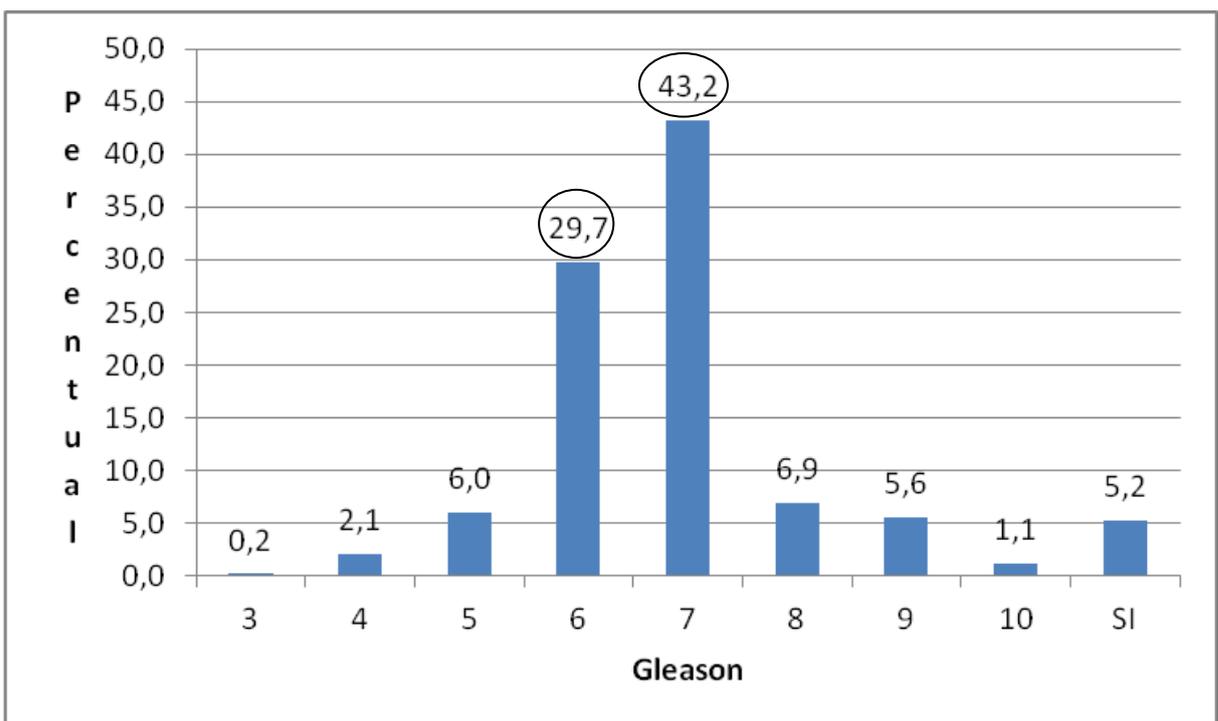


Figura 4 – Percentual de pacientes segundo Gleason (N=535), Apêndice D

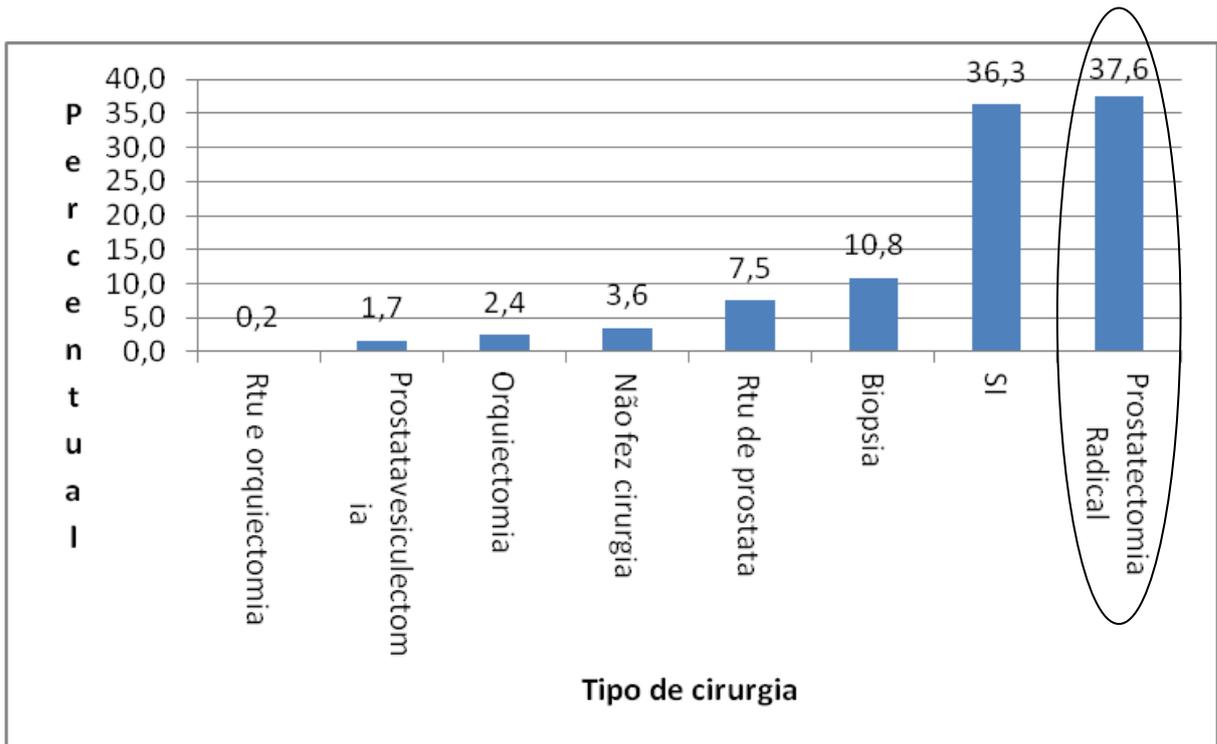


Figura 5 – Percentual de pacientes segundo tipo de cirurgia no primeiro tumor (N=535), Apêndice E

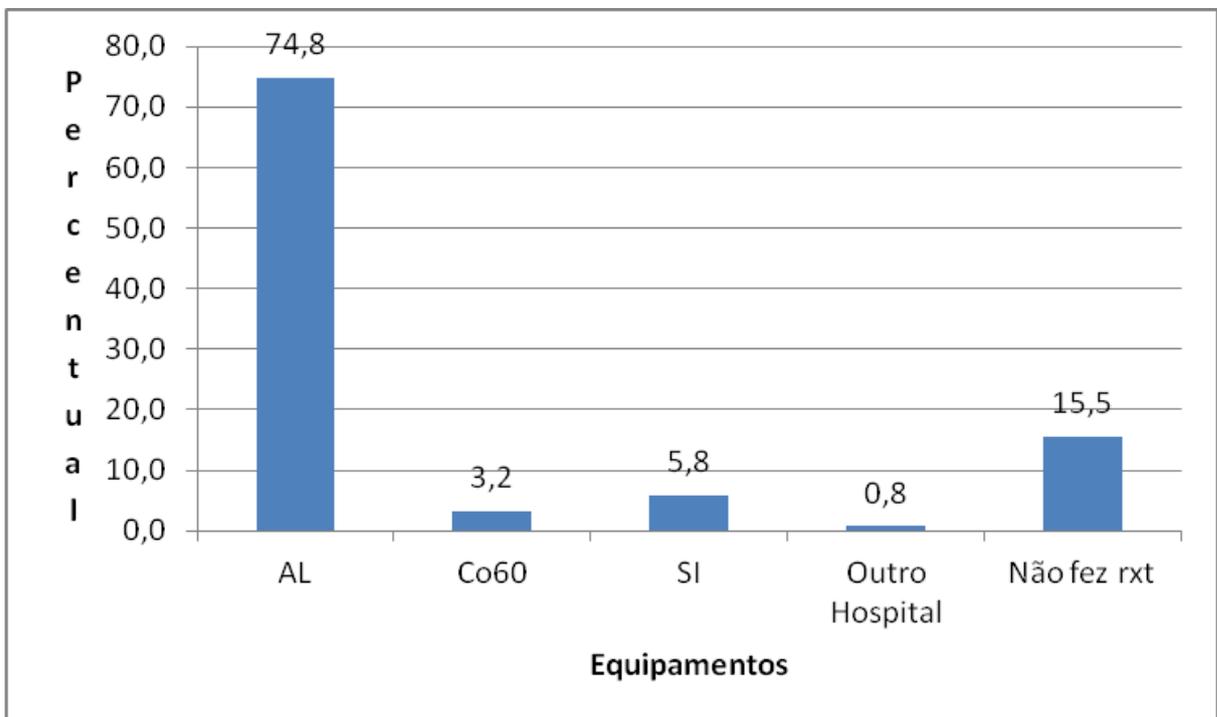


Figura 6 – Percentual de pacientes segundo tipo de equipamento utilizado no primeiro tumor (N=535), Apêndice F

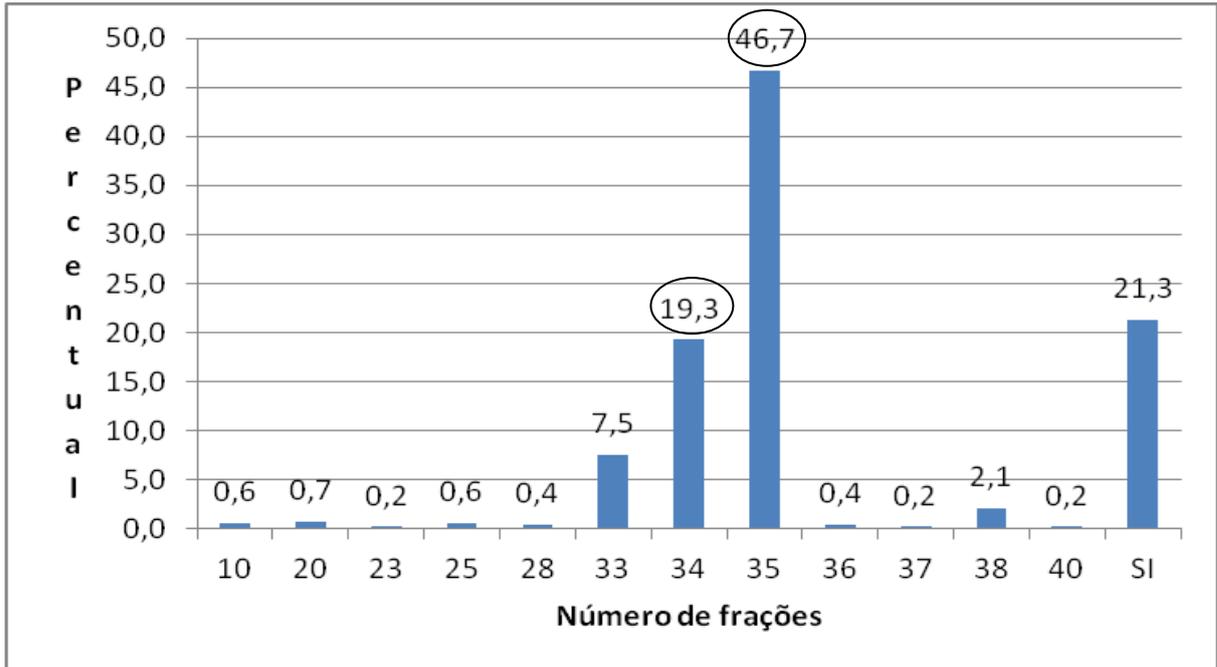


Figura 7 – Percentual de pacientes segundo número de frações no primeiro tumor (N=535), Apêndice G

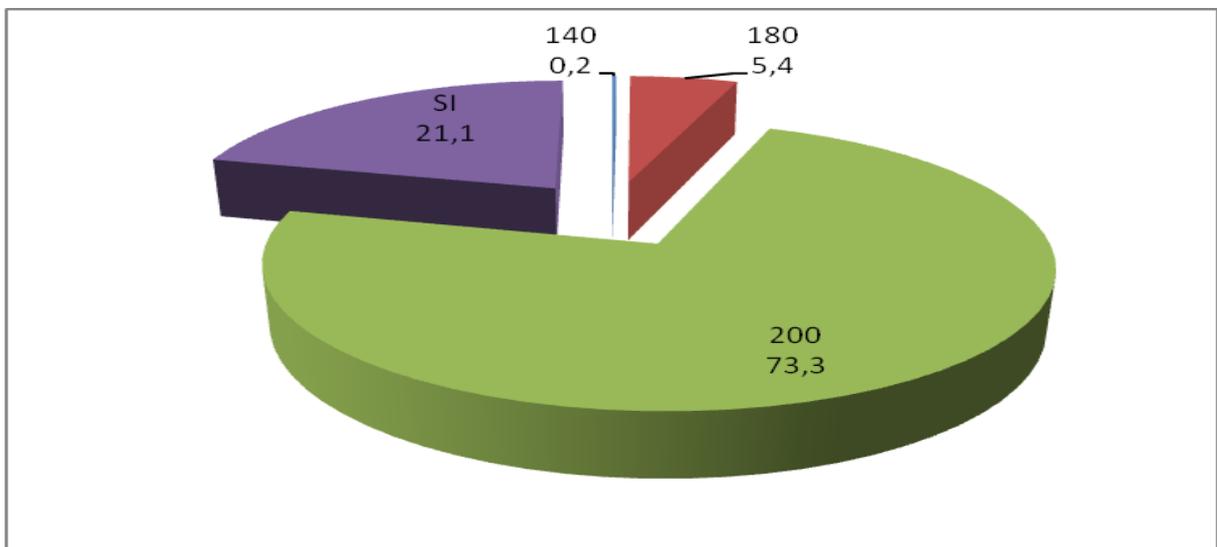


Figura 8 – Percentual de pacientes segundo dose campo no primeiro tumor (N=535), Apêndice H

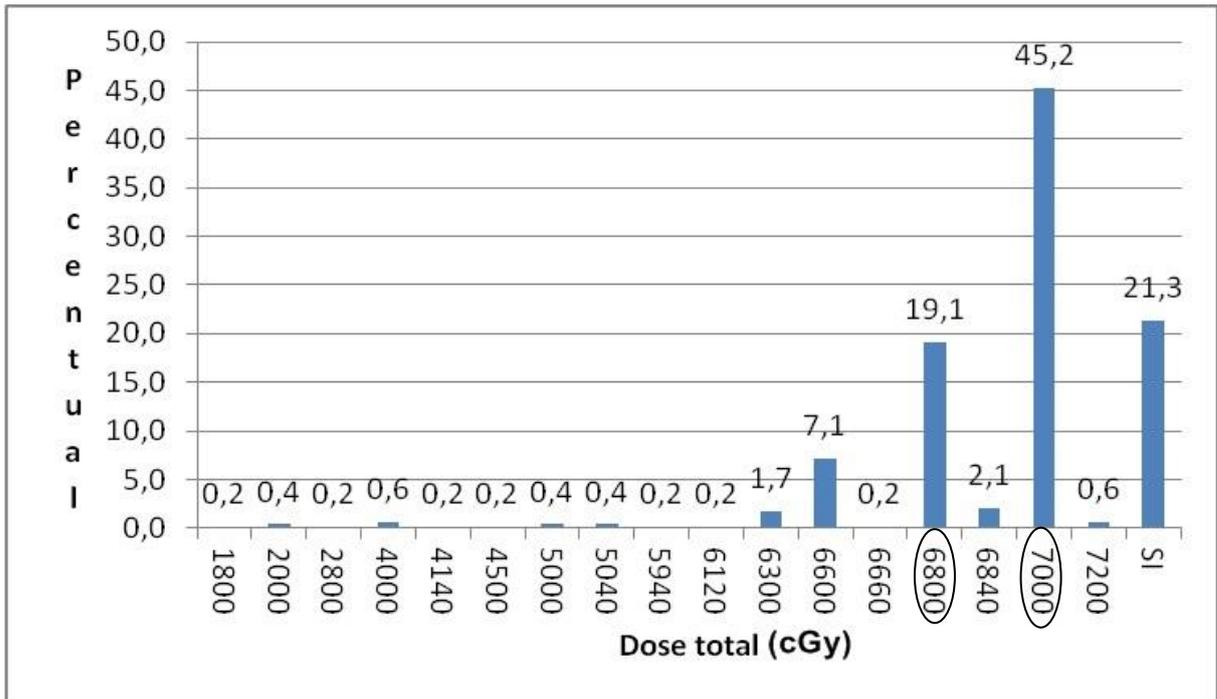


Figura 9 – Percentual de pacientes segundo dose total (N=535), Apêndice I

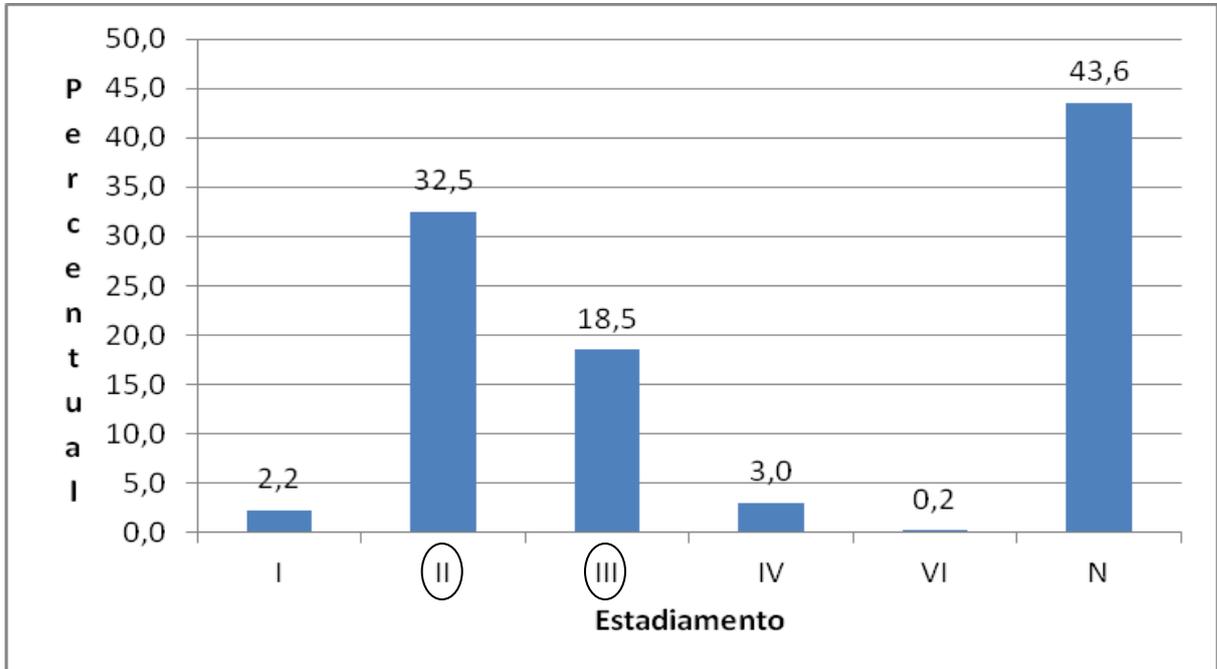


Figura 10 – Percentual de pacientes segundo estadiamento do primeiro tumor (N=535), Apêndice J

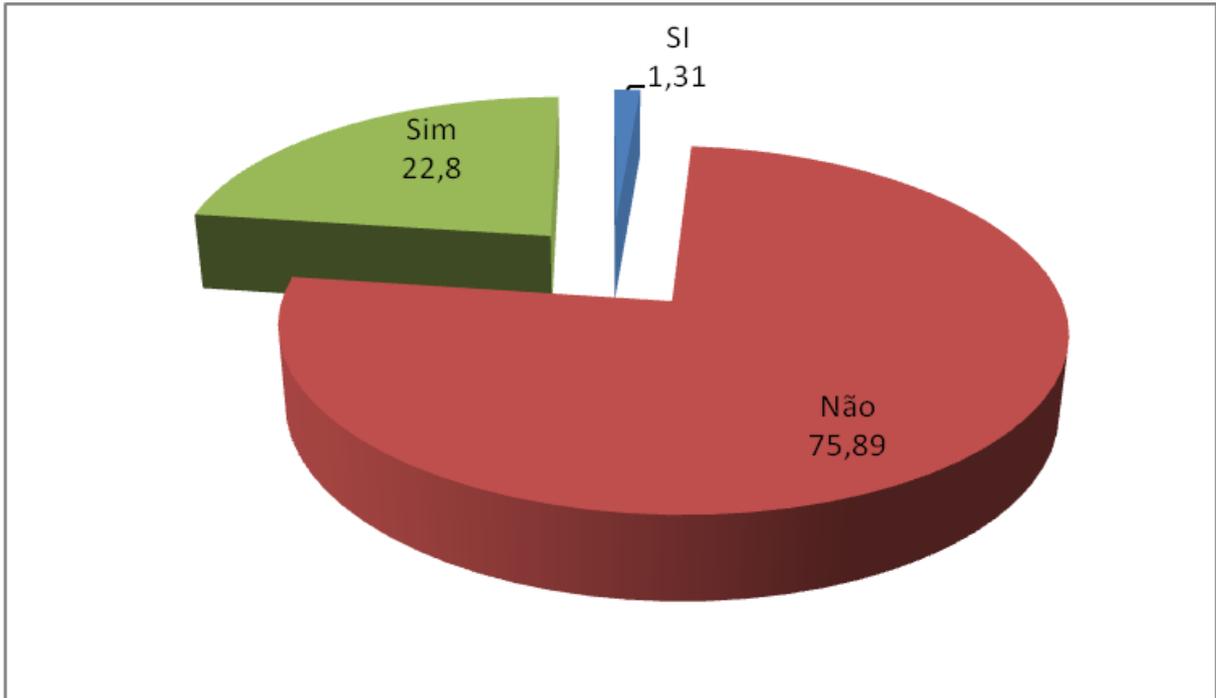


Figura 11 – Percentual de pacientes segundo presença do segundo tumor, Apêndice K

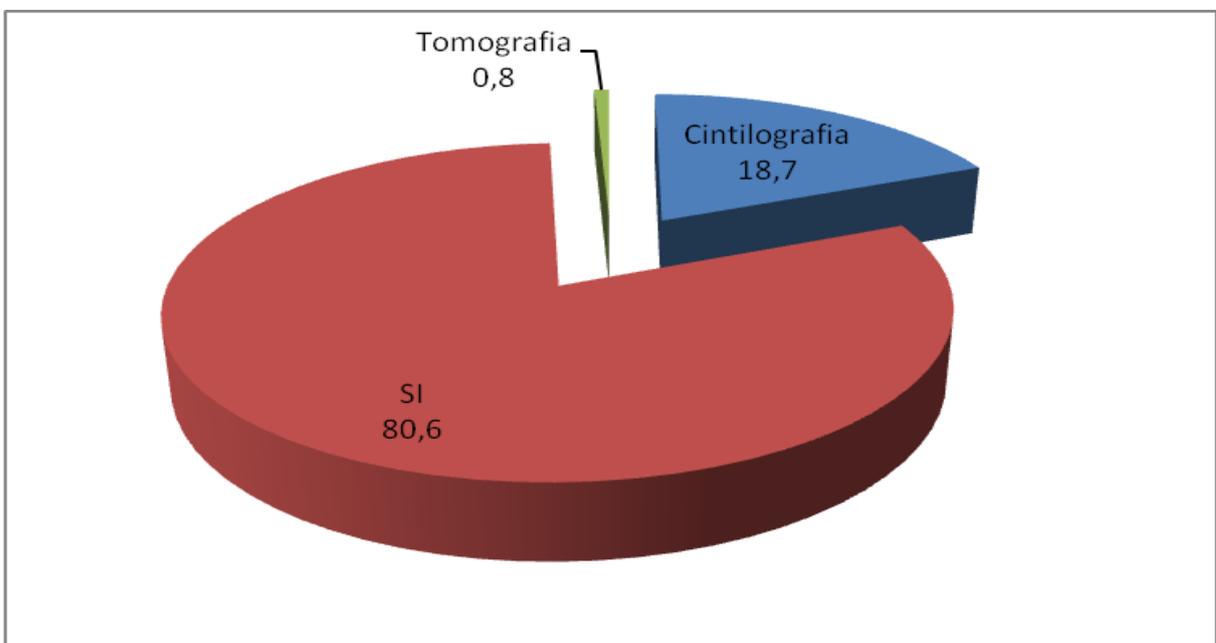


Figura 12 – Percentual de pacientes segundo tipo de exame realizado (N=535), Apêndice L

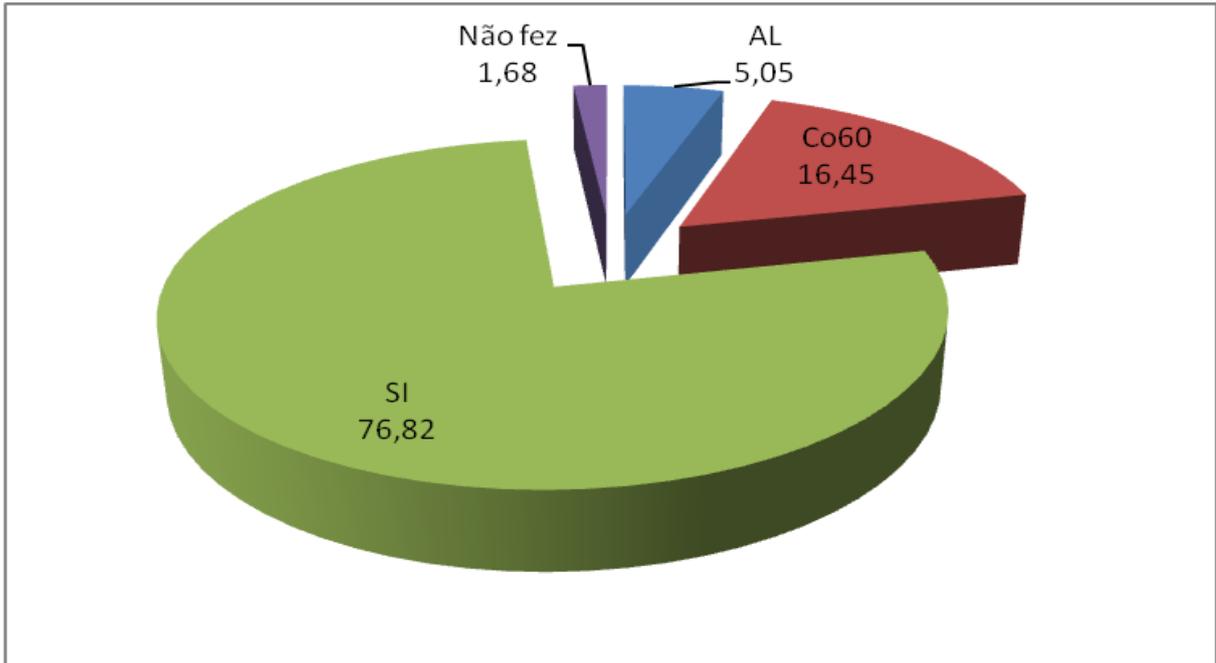


Figura 13 – Percentual de pacientes segundo tipo de equipamento utilizado no segundo tumor (N=535), Apêndice M

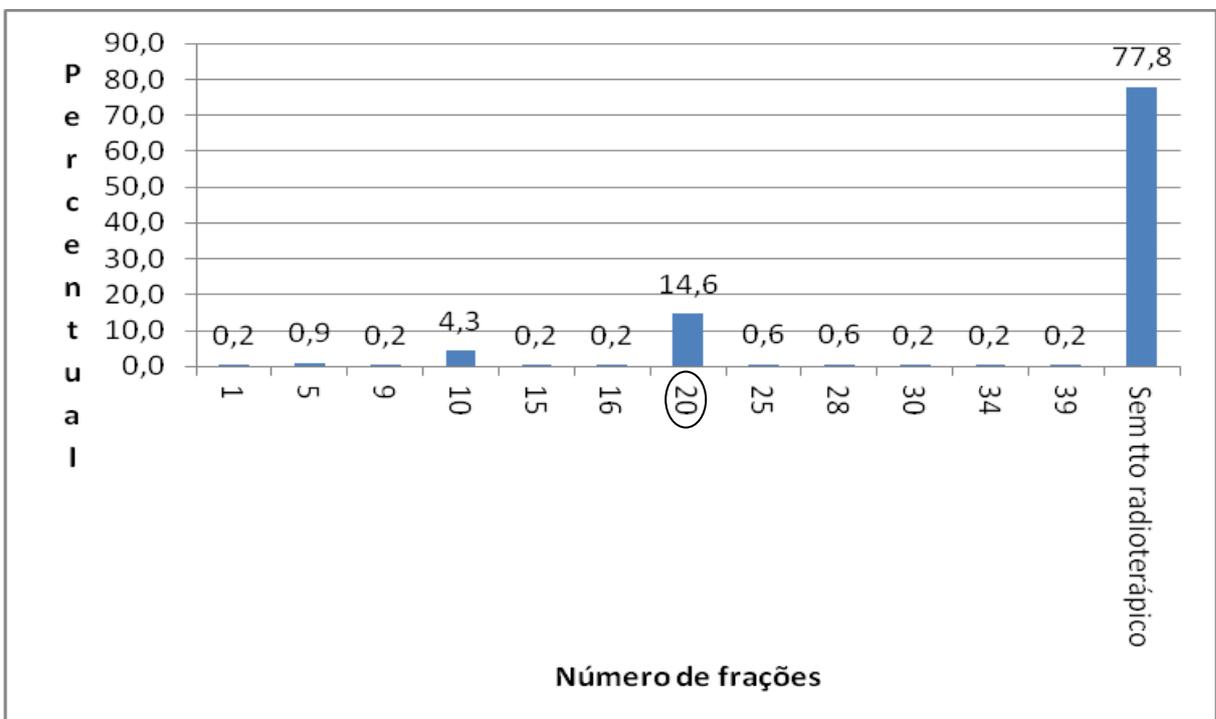


Figura 14 – Percentual de pacientes segundo número de frações no segundo tumor (N=535), Apêndice N

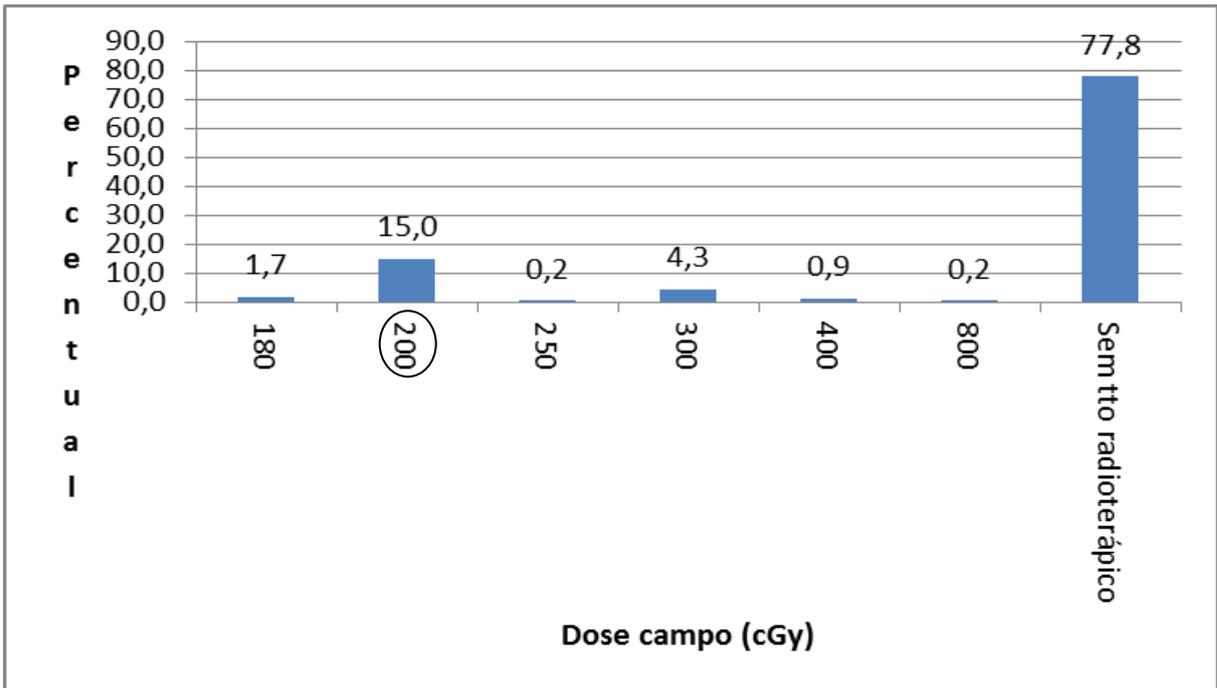


Figura 15 – Percentual de pacientes segundo dose campo no segundo tumor, Apêndice O

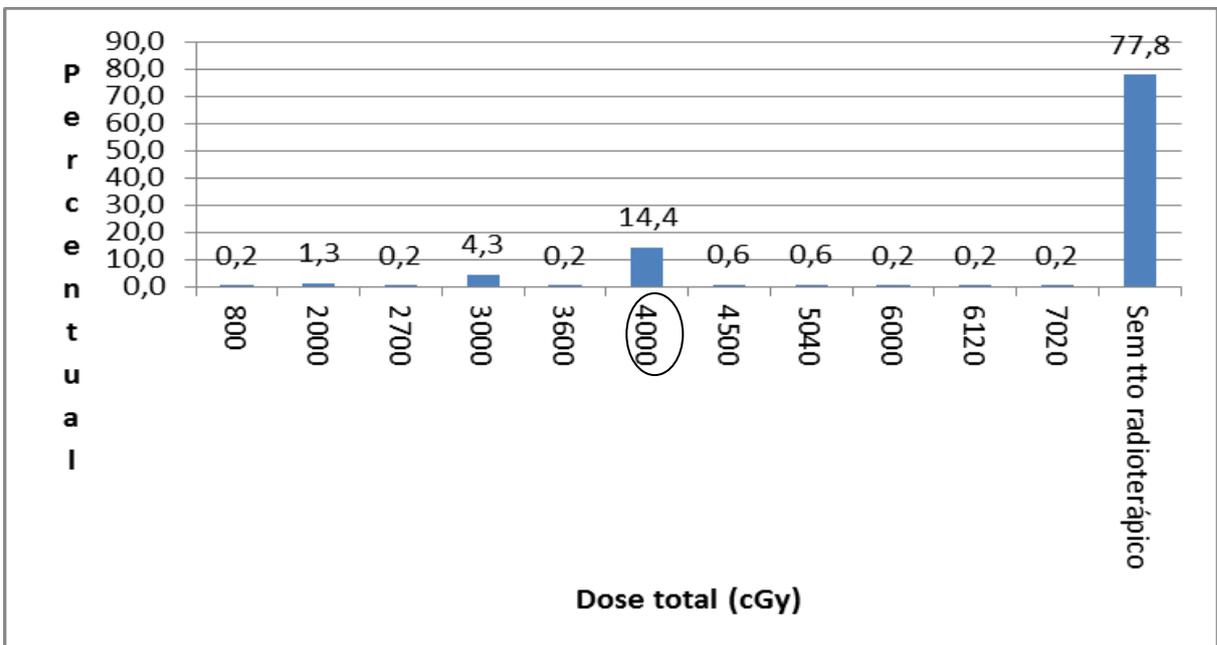


Figura 16 – Percentual de pacientes segundo dose total no segundo tumor, Apêndice P

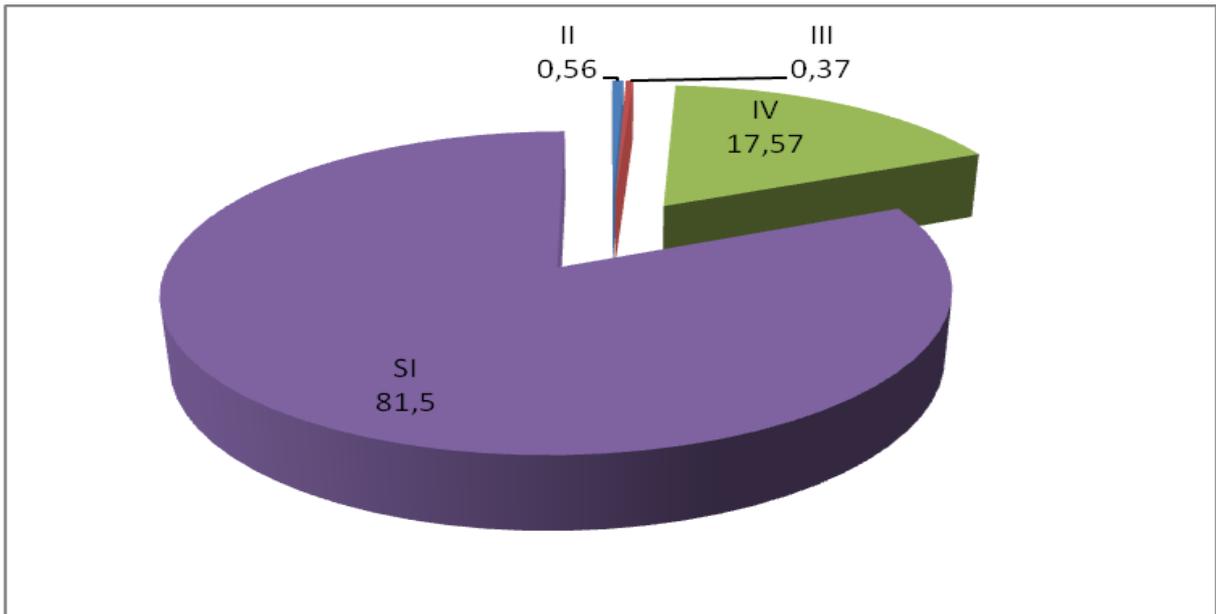


Figura 17 – Percentual de pacientes segundo estadiamento no segundo tumor, Apêndice Q

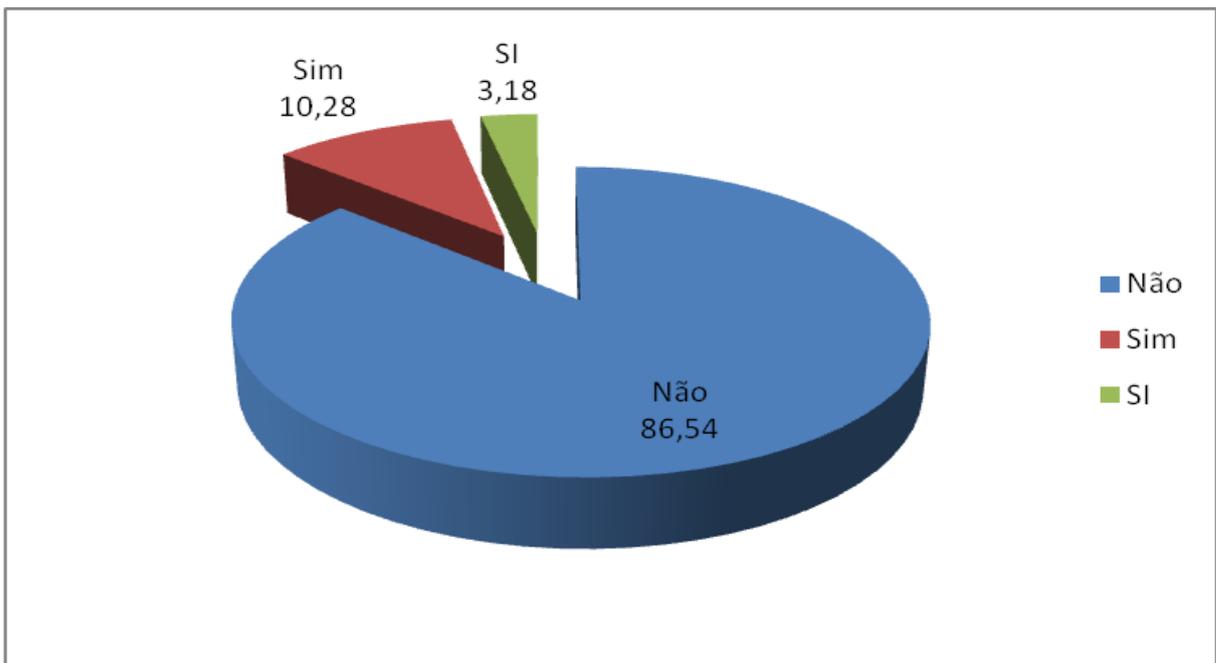


Figura 18 – Percentual de pacientes segundo óbito, Apêndice R

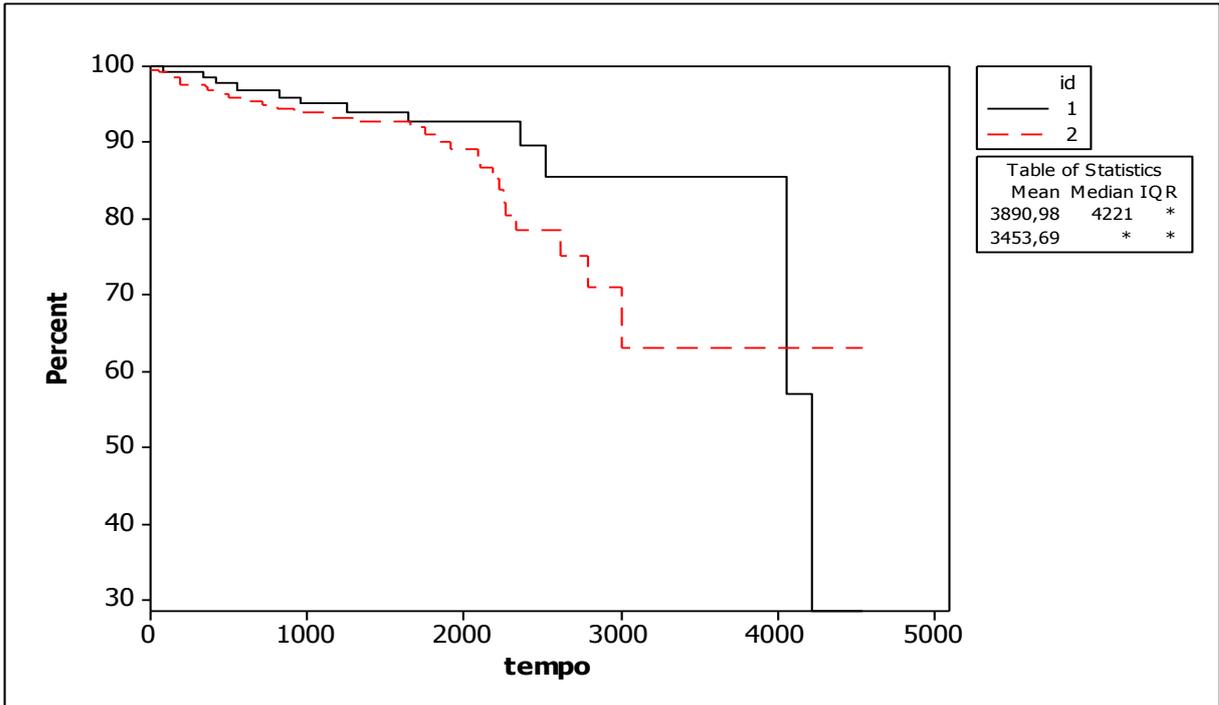


Figura 19 – Estimador de Kaplan-Meier para sobrevida e idade. (em dias) 1-<70
2->=70 anos, Apêndice S

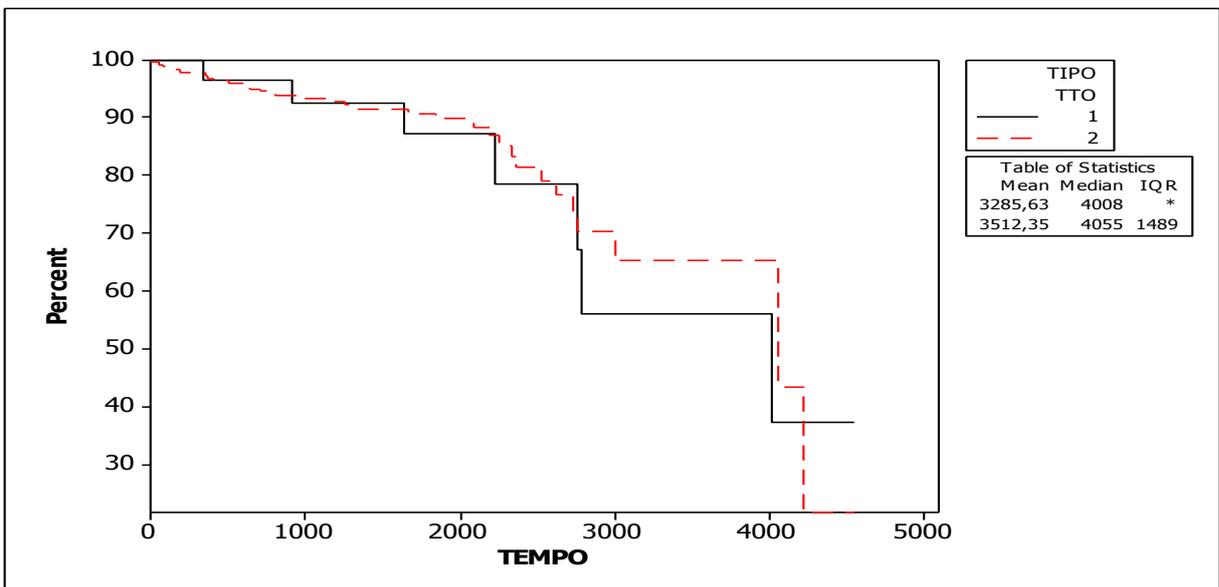


Figura 20 – Estimador de Kaplan-Meier para sobrevida e tipo de tratamento. (em dias), 1-RXT e 2- cirurgia, Apêndice T

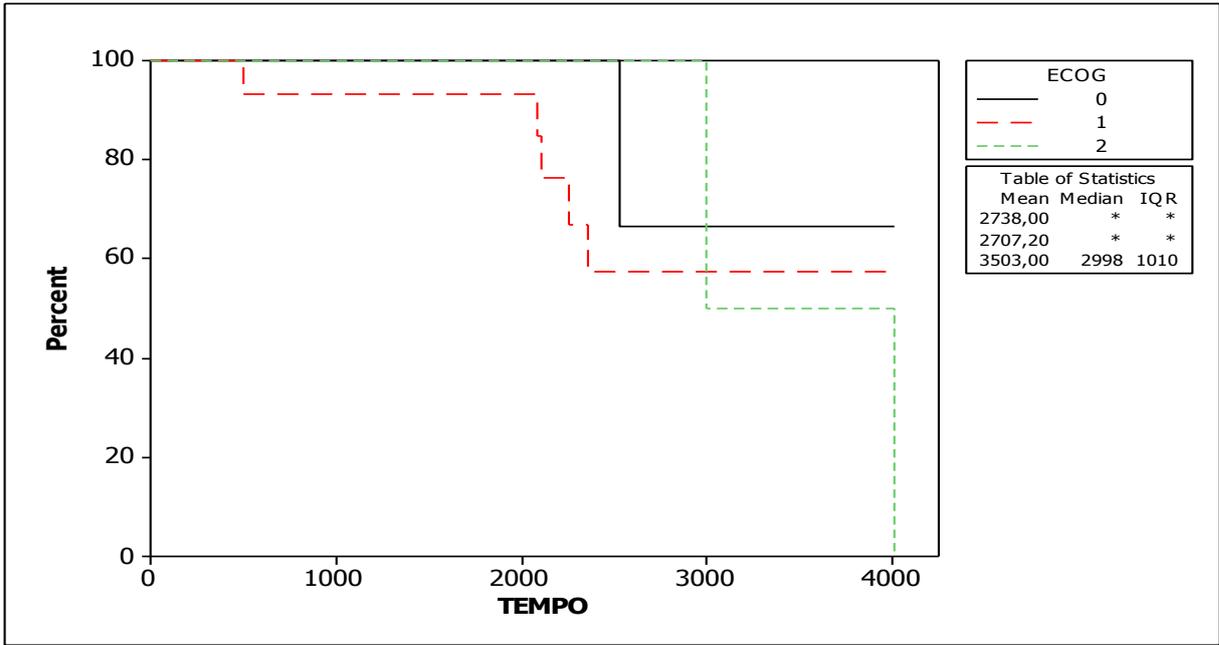


Figura 21 – Estimador de Kaplan-Meier para sobrevida e Ecog. (em dias), Apêndice U

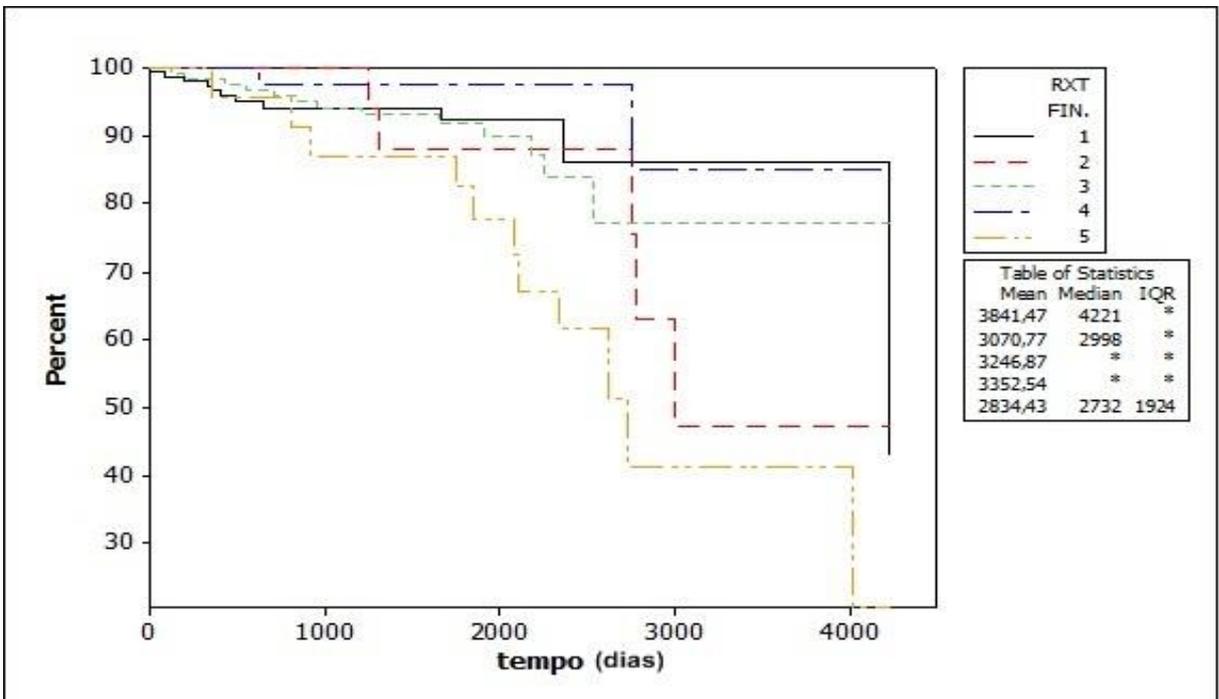


Figura 22 – Estimador de Kaplan-Meier para sobrevida e RT. (em dias), 1- adjuvante; 2- antiálgico; 3- curativo; 4- Exclusivo; 5- Paliativo, Apêndice V

Caracterização dos pacientes com tumor primário radioinduzido.

CARACTERIZAÇÃO	PACIENTE 1	PACIENTE 2
TIPO DE TRATAMENTO	Cirurgia	Cirurgia
FINALIDADE RADIOTERAPIA	1	3
ECOG	0	0
IDADE	66	76
GLEASON	7	6
TIPO DE CIRURGIA	Prostatectomia Radical Perineal	Biopsia
EQUIPAMENTO	AL	AL
NÚMERO DE FRAÇÕES	34	35
DOSE CAMPO	200	200
DOSE TOTAL	6800	7000
ESTADIAMENTO	II	II
IDADE 20. TUMOR	68	78
TIPO HISTOLÓGICO 2º TUMOR	Adenocarcinoma Túbulo -Papilífero do reto	Carcinoma de Células Transicionais Grau III c/ extensas áreas de necrose, amplamente invasivo
TIPO DE TTO	Quimioterapia	Quimioterapia
LOCALIZAÇÃO TU	Reto	Bexiga
EFEITOS COLATERAIS	NÃO	NÃO
COMORBIDADES	NÃO	NÃO
ÓBITO	NÃO	SIM

Figura 23 –Elaborado pelo autor.

6. Discussão

Dos 537 casos analisados neste estudo, apenas 2, foram considerados radioinduzidos.

Um paciente apresentou tumor de reto e outro de bexiga, dentro do campo tratado, o único detalhe fora dos critérios estabelecidos foram o tempo entre o primeiro tratamento e a aparição do segundo tumor, que são de dois anos de latência, ao invés de 05, como descrito por vários autores.

Cahan et al. descreve os critérios para um tumor radioinduzido em um artigo de 1948. Esta pesquisa foi baseada em uma coleta de dados de 1997 até 2007, ou seja, 49 anos após a publicação do artigo. Os meios de diagnósticos nestes quarenta e nove anos progrediram muito, como por exemplo, exames de imagem de alta resolução, e talvez por esta razão, o achado neste estudo pode explicar a diferença de dois anos para o aparecimento de um segundo tumor primário, radioinduzido, nos dois pacientes.

Para o paciente 1, a finalidade do tratamento foi adjuvante, ou seja, utilizada e associada à quimioterapia ou a cirurgia, como um complemento à outra terapêutica empregada. O paciente 2 a finalidade era curativa, podendo ser associada à quimioterapia ou utilizada em casos no quais a cirurgia não é possível, sendo realizada de forma única.

O Tipo histológico do segundo tumor no paciente 1 foi Adenocarcinoma Túbulo Papilífero do reto. O paciente número 2 foi Carcinoma de Células Transicionais Grau III com extensas áreas de necrose, amplamente invasivo; confirmando assim como tumor radioinduzido.

Em relação aos 535 pacientes, neste período de pesquisa e coleta de dados, alguns desenvolveram metástase e outros não, a histologia do câncer de próstata não mudou, como foi no caso do paciente 1 e 2. O Tipo de tratamento radioterápico mais usado foi adjuvante com 35,89% dos casos, seguido pela curativa com 30,65%.

Os exames de diagnóstico, usados para a confirmação da metástase foram a cintilografia óssea, tomografia, raios x e biópsia.

O primeiro paciente com tumor radioinduzido está em acompanhamento de rotina anualmente, e o segundo paciente faleceu em 2013, a causa do óbito foi insuficiência respiratória e insuficiência renal.

No período de avaliação do presente estudo (1997-2007) todos os tratamentos realizados foram com radioterapia convencional.

Com as técnicas modernas de tratamentos como RT Conformacional, IMRT, IGRT, o índice de tumor radioinduzido deverá ser reduzido, tornando o tratamento com radiação ionizante seguro.

7. Conclusão

Na análise dos 537 casos submetidos à radioterapia para tumores de próstata no Hospital Amaral Carvalho/Jahu, no período de 1997 a 2007, 02 foram considerados radioinduzidos, utilizando os critérios de Cahan et al.

Verificou-se que a taxa de

tumores radioinduzidos nesta amostra é 0,38%.

8. Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle [Internet]. Coordenação Geral de Sistemas de Informação – 2010. Manual de bases técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de informações ambulatoriais [citado 13 Jul 2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual3_drac.pdf
 2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2011 [citado 17 Maio 2011]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>.
 3. Ministério da Ciência e Tecnologia. Conselho Nacional de Energia Nuclear [Internet]. Brasília; 2011 [citado 17 Jul 2011]. Disponível em: http://www.cnen.gov.br/ensino/apostilas/rad_ion.pdf.
 4. Saleh MA, Andrew GH. Prostatic sarcoma after treatment of rectal câncer. *World J Surg Oncol*. 2007; 5:82.
 5. Bostron PJ, Soloway MS. Secondary cancer after radiotherapy for prostate câncer: should we be more aware of the risk? *Eur Urol*. 2007; 52(4):973-82.
 6. Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer*. 1997; 79(8):1600-4.
 7. Cahan W, Woodard H, Higinbotham N. Sarcoma arising in irradiated bone. *Cancer*. 1948; 1(1):3-29.
 8. Benjamim M, Alexandra LH, Wayne P, Hanksa GE. Is there an increased risk of second primaries following prostate irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 41(2):251-5.
 9. Pickles T, Phillips N. The risk of second malignancy in men with prostate cancer treated with or without radiation in British Columbia, 1984-2000. *Radiother Oncol*. 2002; 65:145-51.
-

-
10. Prevost JB, Bossi A, Sciot R, Rychter MD. Post-Irradiation Sarcoma after external beam radiation therapy for localized adenocarcinoma of the prostate. *Tumori*. 2004; 90(6):618-21.
 11. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Zanetti R, Schmidlin F, Shubert H, et al. Increased risk of colon cancer after external radiation therapy for prostate cancer. *Int J Cancer*. 2008; 123(5):1141-5.
 12. Goldstraw MA, Payne H, Kirby RS. What are the risks of second cancer formation after radiotherapy to the prostate?. *BJU Int*. 2006; 98(3):489-91.
 13. Cha C, Antonescu CR, Quan ML, Maru S, Brennan MF: Long-term results with resection of radiation-induced soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2004, 239:903-910.
 14. Hall, E. J. and C.-S. Wu (2003). "Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT." *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 56(1): 83-88.
 15. Budäus, L., M. Bolla, et al. (2012). "Functional Outcomes and Complications Following Radiation Therapy for Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature." *European Urology* 61(1): 112-127.
 16. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde [Internet]. Classificação TNM [citado 15 Ago 2013]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/profissional-da-saude/homepage/aceso-rapido/aceso-a-classificacao-tnm-estadiamento-de-tumores>.
 17. Moreira MVS, Souza VC, Lima BGC, Oliveira EL, Moura CAGG, Moura CGG, et al. Comparação do escore de Gleason da biópsia prostática com o da peça cirúrgica em pacientes com câncer de próstata. *Rev Bras Clin Med*. 2012; 10(5):367-71.
-

9. Apêndices

Apêndice A: Este gráfico mostra quais tipos de tratamentos prévios os pacientes encaminhados para radioterapia se submeteram; Cirurgia prévia 62,62%, RT exclusiva 6,73%, Quimioterapia 0,59%, Hormonioterapia 2,24% e SI 27,85%.

Apêndice B: O gráfico mostra a que tipo de tratamento radioterápico o paciente realizou; Adjuvante 35,89%, Paliativa 6,54%, Exclusiva 10,09%, Curativa 30,65%, Prévia 0,37%, Antiálgica 5,61%. Os mais realizados são o tratamento adjuvante e curativo.

Apêndice C: A escala Ecog de Performance Status, são critérios usados por médicos e pesquisadores para avaliar como a doença de um paciente está progredindo, avaliar como a doença afeta as habilidades de vida diária do paciente e determinar tanto o tratamento adequado como o prognóstico ⁽¹⁶⁾.

Grau	ECOG
0	<i>Totalmente ativo, capaz de continuar a todo o desempenho de pré-doença sem restrição</i>
1	<i>Restritos em atividade física extenuante, porém capazes de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária, por exemplo, o trabalho de casa de luz, o trabalho de escritório</i>
2	<i>Ambulatorial e capaz de tudo autocuidado, mas incapaz de realizar quaisquer atividades de trabalho. Up e cerca de mais de 50% de horas de vigília</i>
3	<i>Capaz de apenas autocuidado limitado, confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília</i>
4	<i>Completamente desativado. Não pode exercer qualquer autocuidado. Totalmente confinado à cama ou cadeira</i>
5	<i>Morto</i>

* Conforme publicado no Am. J. Clin. Oncol.: Oken, MM, Creech, RH, Tormey, DC, Horton, J., Davis, TE, McFadden, ET, Carbone, PP: Toxicidade e Resposta critérios do Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

Apêndice D: O câncer de próstata é graduado histologicamente pelo escore de Gleason. Este consiste numa gradação crescente de diferenciação de câncer de próstata (variando entre 2 e 10). O escore é baseado em dois padrões: o primeiro chamado de Gleason primário, que representa a maior parte do tumor (deve ser maior que 50% do padrão total observado); o segundo - grau secundário - está relacionado com a minoria do tumor (deve ser menos que 50%, mas no mínimo 5% do padrão total do câncer observado). Estes escores são então somados para se obter o escore final de Gleason⁽¹⁷⁾. Os graus mais prevalentes no estudo foi o Gleason 7 com 43,2%, seguido pelo Gleason 6 com 29,7%.

Apêndice E: Entre os pacientes que realizaram algum tipo de cirurgia, o maior índice ficou para a prostatectomia radical com 37,6%.

Apêndice F: Entre os equipamentos de tratamento, o mais utilizado para o primeiro tumor foi o Acelerador Linear com 74,8%.

Apêndice G: O número de frações realizadas ficaram com 35 (46,7%), seguido por 34 (19,3%).

Apêndice H: Na dose diária para o pacientes, temos 200 cGy com 73,3% e 180 cGy com 5,4%.

Apêndice I: Quando analisamos a dose total, os casos com a próstata presente no campo de tratamento, fica com 7000 cGy em 45,2% dos casos e 6800 cGy para loja prostática com 19,1%.

Apêndice J: O estadiamento dos tumores é uma ação essencial em qualquer diagnóstico de câncer, pois ao avaliar a extensão da doença determina todo o planejamento terapêutico e indica o prognóstico do caso.⁽¹⁶⁾

Na verdade, o sistema é uma 'anotação taquigráfica' criada para descrever a extensão clínica de um determinado tumor maligno.

0 - carcinoma "in situ" (TisN0M0);

I - invasão local inicial;

II - tumor primário limitado ou invasão linfática regional mínima;

III - tumor local extenso ou invasão linfática regional extensa;

IV - tumor localmente avançado ou presença de metástases⁽¹⁾.

Neste estudo, temos 32,5% com estadiamento II e 18,5% com estadiamento III, o N com 43,6% se refere a casos que não estavam descrito o estadiamento.

Apêndice K: Deste gráfico para frente começa a análise do segundo tumor que surgiu no paciente; 22,8% dos pacientes tiveram o aparecimento de um segundo tumor, enquanto 75,89% dos pacientes não tiveram o aparecimento de um segundo tumor.

Apêndice L: Entre os exames de diagnóstico, o mais usado para confirmação do segundo tumor foi a cintilografia com 18,7%, seguido pela tomografia com 0,8%.

Apêndice M: No segundo tumor, o equipamento para tratamento mais utilizado foi o Cobalto 60 com 16,45%.

Apêndice N: O número de frações realizadas foram 20 com 14,6%.

Apêndice O: A dose diária de radiação ficou em 200 cGy com 15,0%.

Apêndice P: O gráfico mostra que a dose total de tratamento foi de 4000 cGy com 14,4%.

Apêndice Q: Os pacientes com segundo tumor, o estadiamento ficou em; IV com 17,57%, III com 0,37% e por ultimo o II com 0,56% dos casos.

Apêndice R: Em relação aos óbitos; 10,28% dos pacientes faleceram.

Apêndice S: Neste gráfico, assim como o esperado, mostra que os pacientes tratados com idade inferior a 70 anos, tem uma sobrevida melhor.

Apêndice T: Comparando a radioterapia com a cirurgia notamos que a diferença é pequena.

Apêndice U: Comparando o índice Ecog, a melhor sobrevida é o índice 0.

Apêndice V: Os tratamentos adjuvante e exclusivo mostraram sobrevida maior, em terceiro lugar ficou o curativo, e os piores foram o antiálgico e o paliativo.
