



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

ALMIR FELIPE SILVA GOMES

**RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE
PRÓSTATA**

RECIFE
2023

ALMIR FELIPE SILVA GOMES

**RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE
PRÓSTATA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo

Coorientador: Maíra de Vasconcelos Lima Sampaio

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Gomes, Almir Felipe Silva.

Radioterapia no tratamento de câncer de próstata / Almir Felipe Silva Gomes. -
Recife, 2023.

37 : il.

Orientador(a): Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo

Cooorientador(a): Maíra de Vasconcelos Lima Sampaio

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Próstata. 2. Câncer de próstata. 3. Radioterapia. 4. Teleterapia. 5.
Braquiterapia. I. Melo, Ana Maria Mendonça de Albuquerque. (Orientação). II.
Sampaio, Maíra de Vasconcelos Lima . (Cooorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

ALMIR FELIPE SILVA GOMES

RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 27/04/2023

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo
UFPE-CB- Depto. de Biofísica e Radiobiologia

Dr. Dewson Rocha Pereira
UFPE-CB- Depto. de Biofísica e Radiobiologia

MSc. Denise Luísa Schio de Araújo
Pós-Graduação em Tecnologia Energética e Nuclear PROTEN-UFPE

Dedico este trabalho a todos aqueles que se fizeram presentes nesta trajetória e que me apoiaram para alcançar mais um objetivo.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me guiar nessa jornada, me encorajando a seguir adiante em busca da realização dos meus sonhos.

Gostaria de agradecer à minha orientadora Prof^a. Dr^a Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo que me auxiliou no momento que mais precisei, que apesar de sua intensa rotina acadêmica, me recebeu no Departamento de Biofísica e radiobiologia da Universidade Federal de Pernambuco me prestando suporte para desenvolvimento deste trabalho.

Gostaria de agradecer aos meus pais que sempre estiveram presentes em minha vida, acreditando no meu potencial e almejando incondicionalmente o meu sucesso.

Gostaria de agradecer aos meus amigos da graduação, Carlos, Francisco Agenor, Lucas, Marco, Maria Anndressa, Rimaud e Zion, pelo companheirismo de cada um nos bons e maus momentos, e também pelo incentivo demonstrado a cada novo desafio.

*“Na vida, não existe nada a se temer,
apenas a ser compreendido.”*

(Marie Curie)

GOMES, Almir Felipe Silva. **Radioterapia no tratamento de câncer de próstata**. 2023. 37. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

A próstata é uma glândula acessória do sistema reprodutor masculino. Secreta substâncias que atuam na viabilidade dos espermatozoides, garantindo a capacidade reprodutiva. Uma das patologias que atingem esta glândula é o câncer de próstata, doença mais comum entre a população masculina, representando, segundo estimativas do INCA, cerca de 21% dos diagnósticos da doença no Brasil. Devido à alta incidência desse tipo de câncer, diversos estudos debatem os meios de tratamento que podem ser: cirurgia, terapia hormonal, crioterapia, quimioterapia, radioterapia ou algumas combinações destes. Neste trabalho foi realizada uma revisão integrativa sobre radioterapia e sua utilização no combate ao carcinoma prostático. Foram utilizados artigos disponíveis nas bases de dados LILACS, SciELO, PUBMED e Google Acadêmico. Foram selecionados 14 trabalhos de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão. O texto aborda o mecanismo da carcinogênese e dos princípios de agressividade do câncer e relata a radioterapia como modalidade de tratamento para o carcinoma prostático, seja por radioterapia externa como a conformacional tridimensional, e de intensidade modulada, bem como por braquiterapia de alta e baixa taxa de dose. Sendo enfatizados os efeitos colaterais do tratamento como toxicidade aguda e tardia em órgãos adjacentes, os efeitos hematológicos e os parâmetros dosimétricos. Após esta abordagem pode-se observar o avanço da radioterapia no tratamento do câncer de próstata que busca por meio desta técnica erradicar a patologia com menor grau de efeitos colaterais.

Palavras-chave: Próstata. Câncer de próstata. Radioterapia. Teleterapia. Braquiterapia.

GOMES, Almir Felipe Silva. **Radiotherapy in the treatment of prostate cancer.** 2023. 37. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

The prostate is an accessory gland of male reproductive system. Its secretion is made by substances that act in the viability of spermatozoon, providing the reproductive capacity. One of the pathologies that affect this gland is prostate cancer, the most common disease among male population, representing, according to INCA estimates, about 21% of diagnoses of the disease in Brazil. Due to a high incidence of this kind of cancer, several studies debate the means of treatment, that can be: surgery, hormonal therapy, cryotherapy, chemotherapy, radiotherapy or some combinations of them. In this work, an integrative review of radiotherapy and its use in the fight against prostatic carcinoma was carried out. Articles available in LILACS, SciELO, PUBMED e Google Acadêmico databases were used. 14 works were selected according to inclusion and exclusion criteria. The text discusses the mechanism of carcinogenesis and the principles of cancer aggressiveness, and reports radiotherapy as a treatment modality for prostatic carcinoma by external radiotherapy, such as three-dimensional conformational, and modulated intensity, and also by high and low rate brachytherapy dose. Emphasizing the side effects of the treatment, as acute and late toxicity in adjacent organs, hematological effects and dosimetric parameters. After this approach, it can be observed the advancement of radiotherapy in treatment of prostate cancer, which seeks, through this technique, to eradicate the pathology with a lower degree of side effects.

Key words: Prostate. Prostate cancer. Radiotherapy. Teletherapy. Brachytherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Anatomia da próstata	14
Figura 2 - Zonas prostáticas	15
Figura 3 - Comparação entre a próstata normal e próstata com carcinoma	18
Figura 4 - Acelerador linear	21
Figura 5 - Planejamento de volume de tratamento CRT-3D	21
Figura 6 - Planejamento de volume de tratamento IRMT	23
Figura 7 - Procedimento para LDR-BT	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BT	Braquiterapia
CRT-3D	Radioterapia conformacional tridimensional
EBRT	Radioterapia de feixe externo
Gy	Gray
HDR-BT	Braquiterapia de alta taxa de dose
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LDR-BT	Braquiterapia de baixa taxa de dose
PSA	Antígeno prostático específico
SPC	Segundo câncer primário

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1. PRÓSTATA	14
2.2. CÂNCER	15
2.2.1. Genética do câncer	15
2.3. CÂNCER DE PRÓSTATA	16
2.3.1. Etiologia do Câncer de Próstata	16
2.3.2. Fatores de Risco Associados ao Câncer de Próstata	16
2.3.3. Epidemiologia do Câncer de Próstata	17
2.3.4. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas do Câncer de Próstata	17
2.4. RADIOTERAPIA	18
2.4.1. Teleterapia	20
2.4.1.1. Radioterapia convencional	20
2.4.1.2. Radioterapia conformacional	20
2.4.1.3. Radioterapia de intensidade modulada	22
2.4.2. Braquiterapia	24
3. OBJETIVOS	26
3.1. OBJETIVO GERAL	26
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4. METODOLOGIA	27
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
6. CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

A próstata é uma glândula acessória ao sistema reprodutor masculino, pequena e encapsulada, que envolve a região prostática da uretra. Localiza-se imediatamente abaixo da bexiga urinária, tem por função produzir o líquido prostático, uma secreção alcalina que protege os espermatozoides contra a degradação em meio ácido, além de garantir volume ao sêmen. Outros produtos prostáticos são a fosfatase ácida e o antígeno prostático específico (PSA), denominados como marcadores tumorais (VAN DE GRAAF, 2002).

Sua composição estrutural consiste em cerca de cinquenta glândulas tubuloalveolares ramificadas que secretam o conteúdo prostático na uretra, tais glândulas são formadas por um epitélio cuboide ou pseudoestratificado colunar, e um estroma fibromuscular. Divide-se morfológicamente em três zonas: a zona central, e as zonas periféricas e de transição, com maior importância clínica (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

No Brasil destaca-se um momento de transição demográfica e epidemiológica, resultando numa maior expectativa de vida e um aumento da incidência e prevalência de doenças crônico-degenerativas como o câncer (HOFF et al., 2013). Representando cerca de 21% dos cânceres diagnosticados no Brasil, o câncer de próstata aparece como o mais comum entre a população masculina, segundo estimativas, espera-se 65 mil novos casos a cada ano (INCA, 2020).

O câncer é uma doença de alta complexidade, caracterizada pela influência de diversas vias celulares e moleculares. Mutações condutoras em genes críticos levam a atividade alterada de proteínas, sendo capazes de promover a carcinogênese. Devido a uma sinalização inadequada, mecanismos de regulação como a apoptose, proliferação e diferenciação celular são prejudicados, levando à expansão clonal dessas células mutadas. A partir da evolução do câncer, ocorrem mudanças no metabolismo celular, devido à maior exigência energética do tumor, além disso, a angiogênese também é abordada (PATTERSON et al., 2018).

O câncer de próstata é a neoplasia mais comum entre a população masculina, tendo sua incidência aumentada devido a fatores de risco como idade, raça, dieta e histórico familiar. Trata-se em sua maioria de adenocarcinomas que acometem principalmente a zona periférica da glândula. Sua etiologia é devida a instabilidade genética, pela presença de proto-oncogenes que induzem mutações em células

saudáveis e que normalmente são neutralizadas por genes supressores de tumor como o p53, p21 e rb (HOFF et al., 2013).

O tratamento é baseado no diagnóstico e no estadiamento da doença, e pode ocorrer por meio de cirurgia, terapia hormonal, crioterapia, quimioterapia, e/ou radioterapia (SEKHOACHA et al., 2022). Objeto de estudo desta revisão, tratamentos radioterápicos podem ser curativos ou paliativos, e consistem na utilização de radiação ionizante para eliminação de células tumorais através da irradiação por feixes de fótons e elétrons, que resulta em padrões de danos moleculares característicos como alterações em bases nitrogenadas e pentoses, e também quebras em única ou dupla fita de DNA (HUANG; ZHOU, 2020).

Inicialmente a radioterapia do tipo convencional, em que o delineamento do volume alvo é obtido apenas por mapeamento em duas dimensões, era a mais comum, ao longo dos anos essa modalidade foi sendo substituída pela radioterapia conformacional tridimensional (CRT-3D), baseada no planejamento 3D, possibilitado pela evolução da tomografia computadorizada e ressonância magnética, o que garante um tratamento com maiores doses e menor dano em tecidos periféricos saudáveis (BRUM et al., 2020).

Tecnologias como a radioterapia com intensidade modulada (IMRT), vem se tornando uma modalidade padrão para tratamento do câncer de próstata, tendo um grande potencial para reduzir toxicidades relacionadas, devido à maior adequação dos feixes (VIANI; HAMAMURA; FAUSTINO, 2019).

A braquiterapia (BT), também é uma modalidade da radioterapia que pode ser utilizada nesse tratamento, principalmente em casos de diagnósticos precoces. Trata-se de um procedimento de curta duração em que fontes radioativas são postas próximas ou no interstício canceroso, permitindo a aplicação segura de altas doses (SANTOS; MAIA, 2022).

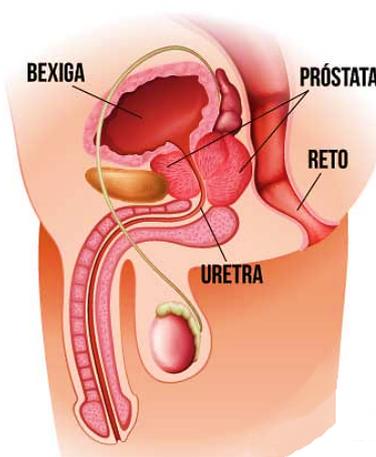
Diante da alta incidência do câncer de próstata, ainda com alta taxa de mortalidade e várias opções terapêuticas, cabe analisar por meio desta revisão bibliográfica o tratamento adequado para o paciente diagnosticado com essa neoplasia, conceituando-o e discutindo suas principais vantagens. Sendo, portanto, um material importante para futuras consultas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. PRÓSTATA

A próstata é um órgão acessório do sistema reprodutor masculino, localizado na cavidade pélvica (Figura 1), que envolve parte da uretra delimitando a porção prostática deste canal (CARVALHO, 2021). A próstata é responsável por secretar um líquido claro constituído pelo PSA e fibrinolizina, importantes biomarcadores tumorais, pela fosfatase ácida responsável pelo crescimento e metabolismo das células do epitélio prostático, e pelo citrato como suprimento energético. Juntamente com as secreções das glândulas bulbouretrais e da vesícula seminal forma o sêmen, viabilizando a função reprodutiva masculina (CARVALHO, 2021).

Figura 1 - Anatomia da próstata.



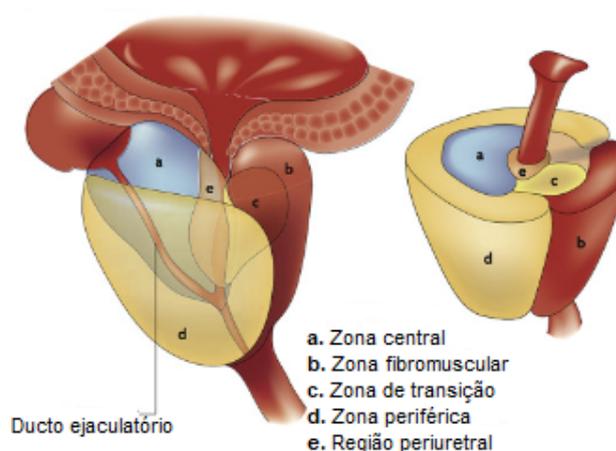
Fonte: PINHEIRO (2011).

É composta por até 50 glândulas tubuloalveolares formadas pelo epitélio cuboide ou pseudo-estratificado colunar, as quais se ramificam, e seus ductos partem para a porção prostática da uretra, local onde liberam suas secreções. A próstata constitui-se também de uma cápsula fibroelástica que a envolve, rica em músculo liso, e que por meio de contrações, expulsa seu conteúdo durante a ejaculação (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

A glândula prostática é dividida em 3 zonas: zona central, zona de transição e zona periférica (Figura 2), que distinguem-se por diferentes aspectos anatômicos,

histológicos, funcionais e pela predisposição a desenvolver eventos patológicos. Objeto de estudo da presente revisão bibliográfica, o câncer de próstata apresenta maior susceptibilidade de surgimento na zona periférica, em um valor que corresponde a cerca de 70% dos casos diagnosticados (LEE; AKIN-OLUGBADE; KIRSCHENBAUM, 2011).

Figura 2 - Zonas prostáticas.



Fonte: Adaptado de REEVES et al., 2016

2.2. CÂNCER

O câncer é grupo heterogêneo de doenças, com grande complexidade e variadas manifestações a depender da célula que o origina. Porém, uma célula cancerosa, apresenta características básicas em comum, como a proliferação celular desordenada, marcada por um crescimento e divisão celular anormal, a perda do controle da apoptose, e o alto poder invasivo, as chamadas metástases (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

2.2.1. Genética do câncer

No século XX, foram descobertos indícios que apontavam o que viria a ser um dos fatores que levam ao desenvolvimento do câncer: a heterogeneidade genética. Segundo observações realizadas por cientistas, tumores sólidos são compostos por

células com diferentes ploidias e rearranjos estruturais cromossômicos como inserções, deleções e amplificação dos genes, ocasionando em mutações que se originam em uma única célula e através do ciclo celular sofre uma expansão clonal de células com certa vantagem de crescimento (SHLYAKHTINA; MORAN; PORTAL, 2021).

Essas alterações são classificadas como mutações condutoras, aparecem frequentemente em tumores e são associadas a padrões moleculares relacionados à oncogênese, com sua causalidade confirmada em modelos animais (SHLYAKHTINA; MORAN; PORTAL, 2021).

Em condições normais, os genes supressores de tumor compõem um mecanismo de controle da proliferação celular, que atua reprimindo a divisão e estimulando a apoptose. Quando há mutações nesses genes, seja por deleção ou por mutação pontual, sua atividade é alterada e há perda de proteínas supressoras codificadas por esses genes, o que pode levar ao desenvolvimento dos tumores (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

2.3. CÂNCER DE PRÓSTATA

2.3.1. Etiologia do Câncer de Próstata

A etiologia do câncer de próstata é observada dada a influência da instabilidade genética. Mutações nos genes supressores são determinantes para o desenvolvimento dos tumores, dentre estes, genes BRCA1 e BRCA2 têm grande importância no aumento de risco e do maior grau de agressividade da neoplasia, conclusões estas, baseadas em estudos prospectivos de incidência e triagem de portadores destas mutações (RAJWA et al., 2023).

2.3.2. Fatores de Risco Associados ao Câncer de Próstata

Devido à heterogeneidade clínica do câncer de próstata, variando entre as formas indolentes às mais agressivas, estudos epidemiológicos categorizam os fatores de risco para o câncer de próstata total e para doença avançada. A

incidência total considera fatores como idade avançada, predisposição genética, histórico familiar e indivíduos de raça afro-americana. Dentre os fatores agravantes para a doença em fase mais avançada são abordados a obesidade, tabagismo e níveis lipídicos, que, por sua vez, podem ser amenizados mediante uma adequação do estilo de vida (PERNAR et al., 2018).

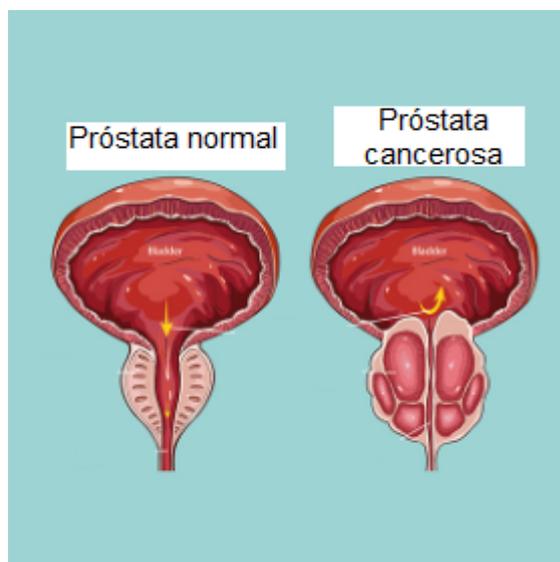
2.3.3. Epidemiologia do Câncer de Próstata

Em estimativas realizadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), um órgão auxiliar do Ministério da Saúde, no triênio que compreende os anos de 2023 a 2025, ocorrerá 704 mil novos casos de câncer no Brasil, dos quais o câncer de próstata destaca-se como o segundo mais incidente na população com cerca de 10% deste total, dentre os homens este valor corresponde a 21%. Excetuando os tumores de pele não-melanoma, e considerando a população masculina, o câncer de próstata é o mais incidente ao nível nacional e regional. Segundo dados de 2020, a mortalidade no Brasil por câncer de próstata foi equivalente a 15,30 mortes a cada 100 mil homens (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

2.3.4. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas do Câncer de Próstata

A evolução do câncer de próstata pode ocorrer lenta ou rapidamente a depender do paciente. Em fases iniciais a doença se manifesta de forma assintomática, havendo em alguns homens a hiperplasia prostática benigna e a consequente dificuldade de micção, haja vista anatomia do órgão em relação à uretra (Figura 3). Em casos mais avançados há relatos de dor óssea e astenia. O câncer de próstata pode ser identificado pelo exame de toque retal e também pela dosagem do PSA, este antígeno, por sua vez, está relacionado com o avanço clínico da doença e níveis de prognóstico (BRAVO et al., 2022).

Figura 3 - Comparação entre a próstata normal e a próstata com carcinoma.



Fonte: Adaptado de OGLIO (2013).

O processo de evolução do câncer de próstata ocorre em etapas, desde a neoplasia intraepitelial, seguido pelo câncer de próstata localizado, o adenocarcinoma de próstata com invasão local e por fim o câncer metastático. O padrão de agressividade é definido pelo escore de Gleason, que por meio de biópsias avalia o comprometimento histológico da próstata, visualizando assim o grau de diferenciação do tecido. Logo, essa escala varia em níveis de 1 a 5, sendo o nível 1 o mais diferenciado e menos agressivo, e o nível 5 o menos diferenciado e mais agressivo. Visando a definição do prognóstico, há uma soma dos dois níveis de diferenciação mais visualizados no microscópio (WANG et al., 2018).

Após a identificação do câncer de próstata será determinado o tipo de tratamento utilizado. Dentre os tratamentos citados anteriormente, a radioterapia será descrita a seguir.

2.4. RADIOTERAPIA

A radioterapia é uma modalidade terapêutica multidisciplinar amplamente utilizada na medicina para tratamento de tumores malignos e benignos que consiste na utilização de radiação ionizante, que por sua vez interage com o sistema

biológico através da irradiação de uma dose calculada em um volume-alvo. É um procedimento relativamente recente, com sua base fundamentada a partir da descoberta do raio-x, do fenômeno da radioatividade e de elementos como o rádio (HOFF et al., 2013).

O mecanismo de ação das radiações ionizantes pode ocorrer pela absorção desta energia por componentes celulares, que através da interação de elétrons causa alterações estruturais e funcionais em moléculas primordiais, considerando portanto um efeito biológico direto. Efeitos indiretos também são descritos, nos casos em que há a formação de radicais livres pela radiólise da água presente no meio celular, causando assim a quebra de ligações químicas e consequentemente danos à dupla hélice de DNA (MARTA, 2014).

A radioterapia foi dividida em categorias, considerando a localização da fonte de radiação em relação ao paciente. Sendo assim deu-se origem à BT, uma modalidade que exige o contato direto e a exposição ao material radioativo. Com advento dos aceleradores lineares, originou-se a teleterapia, uma modalidade em que o procedimento ocorre a uma certa distância e o feixe de radiação ionizante é focado na região afetada. A associação com novas tecnologias como a tomografia computadorizada e ressonância magnética foram preponderantes para o incremento do tratamento radioterápico, alcançando assim planejamentos mais precisos e resultados satisfatórios (SALVAJOLI; SALVAJOLI, 2012).

Apesar das vantagens, os efeitos adversos ainda são discutidos e é razão para diversos estudos envolvendo as várias modalidades de tratamento. No caso do tratamento do câncer de próstata, episódios de manifestações agudas na pele e em órgãos periféricos ao volume, como bexiga e reto são analisadas quanto aos seus graus de complicação (RIBEIRO et al., 2020). Além disso, a toxicidade hematológica também é verificada, podendo causar alterações nas séries vermelha, branca e plaquetária, implicando em mais alterações clínicas no paciente (MISZCZYK; MAJEWSKI, 2018).

2.4.1. Teleterapia

2.4.1.1. Radioterapia convencional

A partir da definição da radioterapia como um método terapêutico no combate ao câncer de próstata, uma modalidade primordial foi adotada, a denominada radioterapia convencional, em que seu planejamento baseia-se em técnicas bidimensionais (2D) como o raio-x, para a obtenção de imagens, além disso, a dosimetria é baseada ainda em cálculos manuais, configurando portanto, em uma modalidade pouco eficiente (BUWENGE et al., 2019).

Ao longo dos anos, essa modalidade foi substituída por novas tecnologias mais efetivas. Porém, em países em desenvolvimento, esta ainda é a única opção de tratamento, o que motiva estudos para determinação de novas diretrizes para alcançar melhores resultados clínicos em diferentes categorias de risco (BUWENGE et al., 2019).

2.4.1.2. Radioterapia conformacional

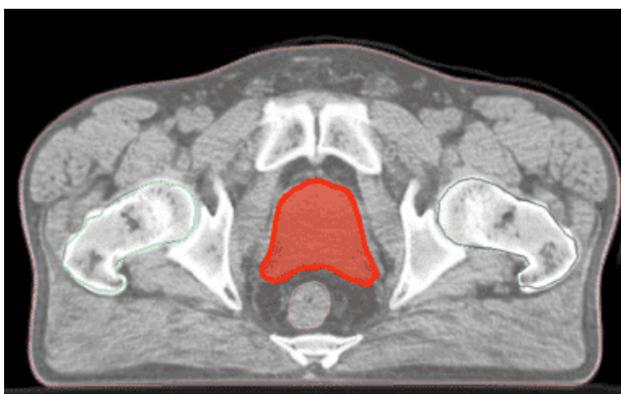
A radioterapia conformacional tridimensional (CRT-3D) é uma modalidade que, executada por aceleradores lineares (Figura 4), fundamenta-se em um mapeamento tridimensional, realizado através da obtenção de imagens por diferentes meios, como por a tomografia computadorizada, ressonância magnética, tomografia por emissão de fóton único e tomografia por emissão de pósitrons (KHAN; GIBBONS, 2014).

O profissional radiologista, é responsável por delimitar o volume-alvo a partir da visualização de imagens, considerando a área do tumor, zonas críticas e possíveis movimentações do paciente, em um processo chamado de segmentação. *Softwares* de planejamento 3D auxiliam no esboço dos campos e arranjos de feixes, permitindo cobrir o volume-alvo respeitando a dosimetria elevada dentro dos níveis de isodose (KHAN; GIBBONS, 2014).

Figura 4 - Acelerador linear.

Fonte: INSTITUTO DE RADIOTERAPIA (2013).

É criado um planejamento de volume de tratamento considerando, além da próstata, órgãos de risco como reto, bexiga e cabeça do fêmur, devido à proximidade anatômica (Figura 5), visando reduzir a taxa de toxicidade nessas áreas periféricas (SALIMI et al., 2017).

Figura 5 - Planejamento de volume de tratamento CRT-3D.

Fonte: VARELLA (2018).

Em outra fase desse planejamento, são definidas a direção e abertura do feixe, momento em que se estabelece o posicionamento em que há maior distinção entre volume-alvo e as demais estruturas. Visando a otimização do planejamento, a distribuição de dose em vários campos é avaliada pela obtenção de curvas de isodose em diferentes planos, demonstrando a cobertura de dose em várias fatias do processo de segmentação, conformando a distribuição da dose no ponto prescrito em sua totalidade (KHAN; GIBBONS, 2014).

Vantagens na aplicação da CRT-3D foram observadas, apresentando resultados mais satisfatórios quando comparada com a radioterapia convencional, já que a CRT-3D confere uma maior proteção a tecidos periféricos de risco, mesmo com a utilização de doses mais altas. No entanto, ainda assim foram observadas algumas complicações como radiodermite, cistite e retite. Foram apontados fatores preditores dessas complicações e concluiu-se que o tempo de tratamento está relacionado com desenvolvimento das manifestações agudas, ou seja, quanto maior o número de sessões radioterápicas, maiores as chances de efeitos adversos. O tamanho do volume-alvo irradiado também está relacionado, sujeitando à elevação das complicações agudas (RIBEIRO et al., 2020).

2.4.1.3. Radioterapia de intensidade modulada

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT), é uma modalidade de teleterapia que vem sendo uma grande alternativa de tratamento devido a sua alta precisão, tornando-se uma das modalidades mais bem-sucedidas. Pode ser recomendada quando a CRT-3D não garante proteção suficiente às estruturas adjacentes, sendo capaz de reduzir o risco de possíveis complicações agudas (CHO, 2018).

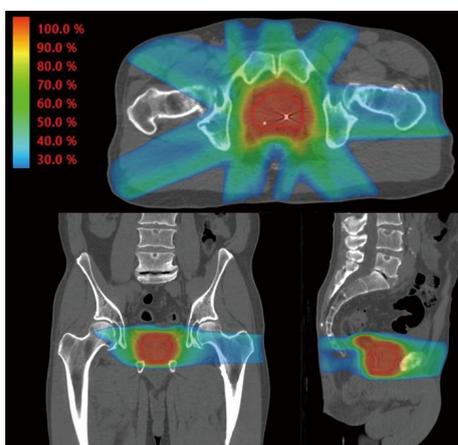
A IMRT é executada através de um planejamento realizado pelo profissional radiologista considerando histogramas de volume de dose, distribuição de isodose e também por parâmetros como tamanho, direção e forma dos feixes de radiação. Seu planejamento é considerado inverso, já que primeiramente ocorre a atribuição da distribuição de dose e em seguida sistemas de otimização determinam a intensidade do feixe, definindo assim a dose segura a ser irradiada. No entanto, questões de variações entre a dose prescrita e a administrada, risco de câncer secundário e a relação custo-efetividade estão sendo debatidas (CHO, 2018).

Esta modalidade proporciona uma resposta de tratamento favorável, devido ao escalonamento de dose, possibilitando uma maior adaptação ao volume irregular do volume, inclusive da próstata, garantindo assim um melhor controle local do tumor (MARIC et al., 2019).

A técnica baseia-se no uso de múltiplos campos coplanares dispostos ao redor do paciente, compreendendo uma média de 5 a 9 campos, e entregue de forma sequencial por dois métodos, o de múltiplas aberturas estáticas chamado de

“*step and shoot*” e o de aberturas dinâmicas denominado de “janela deslizante”, ambas realizados por colimadores multifolhas. Como parte do controle de qualidade, a verificação dosimétrica é realizada, observando-se o movimento das folhas, bem como a distribuição de doses e comportamento do campo. A irradiação resultante da otimização e modulação do feixe demonstra um planejamento mais preciso em relação às técnicas convencionais, (figura 6), em que é demonstrado o mapeamento para o tratamento de tumores prostáticos (FISCHER-VALUCK; RAO; MICHALSKI, 2018).

Figura 6 - Planejamento de volume de tratamento IMRT.



Fonte: FISCHER-VALUCK; RAO; MICHALSKI (2018).

No planejamento referente à irradiação da glândula prostática, são demonstradas imagens em diferentes planos anatômicos, graduados numa escala de cores considerando a porcentagem da dose prescrita em relação à distribuição nos tecidos. Destaca-se a baixa dose absorvida em áreas adjacentes saudáveis como reto e bexiga (FISCHER-VALUCK; RAO; MICHALSKI, 2018).

Padrões de toxicidade genitourinária (GU) e gastrointestinais (GI), ainda tentam ser compreendidos ao se comparar a IMRT à CRT-3D, já que segundo os estudos não há dados expressivos que comprovem a superioridade terapêutica da IMRT na questão de menor risco de surgimento dessas morbidades de forma aguda ou tardia (FLORES-BALCÁZAR et al., 2020).

Apesar da menor toxicidade, a hipótese de maiores chances de desenvolvimento de um segundo câncer primário (SPC), um novo tipo de neoplasia

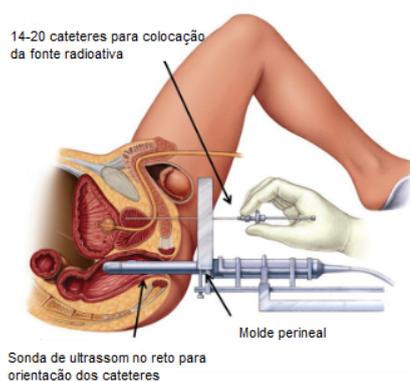
que não está relacionada com o primeiro diagnóstico, em pacientes com câncer de próstata tratados com IMRT, tem ganhado relevância, e fatores de risco como idade e tabagismo estão diretamente relacionados (JAHREISS et al., 2020).

2.4.2. Braquiterapia

A braquiterapia (BT) é uma modalidade de radioterapia que se apresenta como uma boa opção de tratamento segundo diversas instituições de oncologia no mundo. Basicamente a BT é executada pela implantação de fontes de radiação por dois métodos, a permanente de baixa taxa de dose (LDR-BT) e a temporária de alta taxa de dose (HDR-BT). A LDR-BT consiste no implante de fontes radioativas, utilizando geralmente o isótopo I_{125} , que possui menor energia e maior tempo de meia-vida, destacando-se como uma vantagem em relação a outros isótopos como o AU_{198} (ZAORSKY et al., 2017).

É um procedimento indicado para tratamento em monoterapia do câncer de próstata de baixo risco e intermediário, ou em associação com radioterapia externa em casos de alto risco, padrão este definido pela escala de Gleason e dosagem do PSA. O planejamento pode ser realizado em pré-implante com auxílio da tomografia computadorizada e de ultrassonografia transretal (Figura 7), delimitando-se o volume da próstata e assim a deposição das sementes, uma outra alternativa se dá pelo planejamento e implantação em tempo real, procedimento que supera limitações de qualidade de imagem e identificação do parênquima prostático (ZAORSKY et al., 2017).

Figura 7 - Procedimento para LDR-BT.



Fonte: Adaptado de Stish et al., 2018

A LDR-BT, é um procedimento cirúrgico ambulatorial que acontece por meio da inserção de cateteres ou agulhas implantados por via transperineal, varia numericamente a depender do volume da próstata, anatomia do paciente, preferências dos profissionais envolvidos e propriedades físicas dos radioisótopos. Sua taxa de dose geralmente é inferior à 2gy/h e as fontes de BT estão disponíveis de forma individualizada ou em cadeia (STISH et al., 2018).

Na HDR-BT, fontes radioativas são implantadas na próstata por um tempo determinado a uma taxa superior a 12gy/h. O planejamento da HDR-BT permite a otimização do tratamento por meio da modulação de vários parâmetros como geometria do cateter, posição de permanência e tempo, adequando-se com maior eficiência a dose ao volume-alvo. A HDR-BT mostra-se como referência para manejo do câncer de próstata de risco intermediário a alto (STROUTHOS et al., 2021).

Estudos randomizados com pacientes tratados pela combinação à radioterapia de feixe externo (EBRT) com dose fracionadas demonstram superioridade terapêutica quando comparados à monoterapia pela EBRT, dada a maior sobrevida e redução no risco de recorrência, no entanto sem apresentar diferenças significativas quanto à toxicidade tardias (STROUTHOS et al., 2021). Uma menor taxa de mortalidade é observada em pacientes de alto risco neste esquema terapêutico de associação, se sobressaindo em relação à IMRT isolada (PETTERSSON et al., 2020). A menor toxicidade genitourinária (GU) aguda, quando em associação à EBRT, indica a eficiência do método (ALITTO et al., 2020).

Tanto para a LDR-BT quanto para a HDR-BT, os pacientes devem estar elegíveis para tais formas de tratamento, no que diz respeito à ausência de sinais inflamatórios e tratamento radiológicos prévios na região pélvica, determinando assim particularidades da técnica. O planejamento para a HDR-BT, pode ser realizado através da inserção de cateteres guiado por imagens obtidas por TC, procedimento em que um gabarito é formado e suturado junto ao períneo e em seguida a obtenção do plano dosimétrico, e também por ultrassonografia transretal, onde a dosimetria é gerada nas imagens, permitindo um escalonamento de dose preciso na região prostática (MENDEZ; MORTON, 2018).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Realizar através de uma revisão bibliográfica, uma investigação acerca dos tratamentos utilizados atualmente para o combate ao câncer de próstata.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conceituar radioterapia e analisar suas modalidades;

Avaliar o tratamento mais indicado considerando o menor impacto clínico ao paciente.

4. METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão integrativa, que baseou-se na relevância científica do tema, norteando-se pela seguinte questão: Quais os tratamentos radioterápicos utilizados no combate ao câncer de próstata?. Os artigos foram pesquisados nas seguintes bases de dados: LILACS, SciELO e PUBMED, Google Acadêmico, por meio do emprego de descritores como: Próstata, Genética do câncer, Câncer de próstata, Radioterapia, Teleterapia, Braquiterapia entre o período de 2017 e 2023. O levantamento bibliográfico ocorreu entre 20 de fevereiro de 2023 a 20 de março de 2023.

Os critérios de exclusão adotados foram: artigos científicos que não apresentassem em seu título, resumo e palavras-chave correlação com o tema da presente revisão, artigos científicos não disponíveis integralmente online, artigos publicados em mais de uma base de dados, artigos pagos, editoriais, resumos, textos de opinião e estudos de caso. Inicialmente foram encontrados 35 artigos.

Os critérios de inclusão definidos foram: serem artigos de revisão, artigos de pesquisas, abordagem relacionada com a radioterapia para tratamento do câncer. Sendo assim, foram destacados 14 artigos para o desenvolvimento do presente estudo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A carcinogênese é um processo de evolução a nível celular e tecidual, que apresenta uma certa tendência à malignidade. Uma série de fatores genéticos determinam o risco de desenvolvimento de neoplasias, dentre as quais inclui o câncer de próstata que devido a sua alta incidência é objeto de pesquisas. Seu nível de agressividade é classificado por meio da escala de Gleason, e assim estudado o grau de risco e o tratamento mais indicado (WANG et al., 2018). Porém, segundo Shlyakhtina et al. (2021), métodos convencionais de biópsias, assim como os executados para a obtenção do escore de Gleason, não demonstram a heterogeneidade intratumoral, o que subestima variações fenotípicas coexistentes na massa tumoral, comprometendo as técnicas terapêuticas. Segundo o autor, são necessárias estratégias para rastreamento de mutações, como a execução da técnica de sequenciamento de DNA para assim determinar o tratamento mais adequado. Para esta escolha Wang et al. (2018) afirmam que o manejo do câncer de próstata depende do grau de risco e estadiamento da doença e aponta que a mortalidade associada aos cânceres de próstata de baixo risco não apresenta uma diferença significativa entre os métodos terapêuticos como a prostatectomia e radioterapia, os cânceres de próstata de alto risco, tratamento radioterápicos são um dos mais indicados, todavia, os intermediários constituem um maior desafio devido a uma grande variabilidade, o que depende de mais análises.

Devido sua epidemiologia, com elevada incidência em homens a partir dos 50 anos, o câncer de próstata se torna o mais prevalente nessa população. Assim, estudos relacionados aos avanços terapêuticos foram realizados. Dentre as opções de tratamento, a radioterapia tem sido bastante promissora, apesar de possíveis complicações pós-tratamento (RIBEIRO et al., 2020). Sendo assim, Ribeiro et al. (2020) apresentam a CRT-3D como uma das formas de tratamento mais utilizadas no mundo e considerada como uma modalidade mais segura em relação a radioterapia convencional, no entanto processos agudos como radiodermite, cistite e retite podem ser observados. Logo em seu estudo, foram determinados fatores preditores dessas complicações, para isso avaliaram-se 208 pacientes submetidos a CRT-3D, a uma dose entre 1,8 a 2,0 gy diários, e a partir dos resultados constataram-se que comorbidades e estágio do câncer não apresentam significância quanto ao surgimento das complicações agudas. No entanto, fatores como o tempo

de terapia, extensão do volume irradiado e tratamentos prévios foram determinantes para tais complicações. No que se refere ao curso dos eventos agudos, esses apresentaram baixa toxicidade (grau 1-2). Reafirmando o tratamento radioterápico conformacional 3D como uma modalidade que apresenta resultados satisfatórios no tratamento do câncer de próstata. No entanto, Mischczyk et al. (2018), discutem também a existência de toxicidade hematológica diante da radioterapia, mais especificamente entre a CRT-3D e a IMRT, modalidades amplamente comparadas entre a comunidade científica, para isso, o estudo apresentou resultados comparativos analisando os índices hematológicos bem com a contagem das principais células, anterior e posteriormente ao tratamento, e concluíram que na aplicação dessas técnicas a população de linfócitos sofreu maiores alterações absolutas e relativas em sua contagem, dado a maior radiosensibilidade deste tipo celular, e quanto a preferência de tratamento, a IMRT aparece com uma redução significativamente menor dos índices em relação a CRT-3D, logo em caso de necessidade de diminuição dessa toxicidade prefere-se a IMRT. Flores-Balcázar et al. (2020) também comparam padrões de toxicidade GU e GI aguda e tardia entre pacientes protatectomizados e tratados por CRT-3D ou IMRT. Sendo assim, por meio de estudos realizados em coortes não houve diferenças significativas nos achados em relação às morbidades apresentadas entre essas duas modalidades, apontando um cenário de incertezas sobre os benefícios clínicos.

Além dos efeitos de toxicidade, estudos descrevem a comparação de parâmetros dosimétricos entre essas duas modalidades, visando compreender os efeitos radiobiológicos e a possibilidade de controle tumoral. Assim, Maric et. al. (2019), visando determinar o tratamento mais efetivo, dividiu pacientes em grupos a serem tratados pela CRT-3D e IMRT. Sendo assim, com o planejamento realizado pela análise de histogramas dose-resposta, obtiveram resultados que demonstraram que a dose aceitável, considerando a menor toxicidade para a CRT-3D seria de 72-74 Gy, já para a IMRT essa dose era elevada para 78-80 Gy, por fim, observando os parâmetros de absorção, comprovaram a elevação do controle local do tumor pela modulação e escalonamento de dose, o que aponta uma superioridade terapêutica para a IMRT. A radiobiologia do câncer de próstata sugere uma maior responsividade do tumor ao tratamento escalonado característico da IMRT, conferindo maior efetividade (FISCHER-VALUCK; RAO; MICHALSKI, 2018). Contudo a IMRT, requer maiores investimentos tanto em equipamentos quanto em

fluxo de trabalho (Maric et al., 2019).

Nos últimos anos, uma hipótese relevante gerou preocupação, o desenvolvimento de um segundo câncer primário (SPC), ou seja, um novo câncer sem relação direta com o primeiro diagnóstico, em sobreviventes de câncer de próstata tratados com IMRT. Logo, Jahreiss et al. (2020) desenvolveram um estudo que envolveu três coortes: coorte IMRT, coorte CRT-3D, e coorte de população geral, além de considerar o tabagismo como um possível fator de risco. Diante da análise dos resultados, constatou-se um risco significativamente maior de surgimento de SPC não pélvico em pacientes fumantes ativos, relativamente mais jovens (50-69 anos), possivelmente pela maior resistência de pacientes >70 anos ao câncer induzido por radiação. Esse cenário controverso pode ser explicado pelo maior número de campos de baixas doses nas quais um tecido saudável é exposto na prática da IMRT, aumentando a exposição total (CHO, 2018).

Considerada como outra técnica de grande potencial, a braquiterapia é uma modalidade da radioterapia, executada isoladamente ou em associação com EBRT, apresentando sucesso terapêutico em diferentes graus de risco. Divide-se em dois métodos: a LDR-BT e HDR-BT, que considera o nível de dose e tempo de exposição para classificá-la (ZAORSKY et al., 2017). Zaorski et. al. (2017) concluem que em suma a braquiterapia é um tratamento superior à EBRT, apresentando grande controle de taxa de falha bioquímica em 5 anos. Por meio dos seus levantamentos, apontaram-se particularidades de cada um dos métodos e suas associações, compreendendo suas indicações e efeitos. A LDR-BT, um método permanente de baixa dose indicado para baixo risco, baseado na escala de Gleason, apresenta resultados favoráveis em parâmetros como taxa de falha bioquímica, mortalidade e sobrevida global, além de toxicidade de graus 3-4 em menos de 5% dos pacientes, no entanto possui maiores evidências de sintomas irritativos agudos.

O reforço da LDR-BT com a EBRT constitui como uma alternativa para suplementação de dose, buscando ampliar resultados em pacientes com câncer de próstata de alto risco (STISH et al., 2018). Stish et al. (2018) descreve que essa associação proporcionou melhores taxas de controle bioquímico, porém não houve diferenças significativas quanto à metástases e sobrevida, observaram ainda que a terapia combinada representou maior toxicidade no trato genito-urinário. A respeito da questão do desenvolvimento de um SPC associado à LDR-BT, essa modalidade desponta com uma certa vantagem em relação à IMRT, já que segundo Stish et al.

(2018) através da análise de um banco de dados, não houve relação entre o tratamento de braquiterapia e o surgimento dessas segundas malignidades, mas sim quando analisou-se SPC após a EBRT, bem como sugeriram Jahreiss et al. (2020) em relação à IMRT.

Alitto et al. (2020) por meio do estudo de coortes avaliaram a toxicidade geniturinária (GU) e gastrointestinal (GI) de desenvolvimento agudo e tardio, a partir da comparação da HDR-BT com a EBRT e também de sua associação. Como resultados, observaram que a HDR-BT com reforço de EBRT, mais precisamente de IMRT, apresentou menor toxicidade aguda de graus 1-2 em GU, porém sem demonstrar variações significativas em GU tardio e GI agudo e tardio, em relação à IMRT em monoterapia. Alitto et al. (2020) afirmaram ainda que toxicidades tardias de graus 2-3 em GU e GI não foram visualizadas, bem como os resultados analisados por Strouthos et al. (2021). Fatores como idade e classificação de risco tumoral não forneceram uma expressividade nas indicações de toxicidade. Em um estudo complementar, Pettersson et al. (2020) investigaram a eficácia de regimes de tratamento como a EBRT combinada com a HDR-BT e EBRT em monoterapia, logo descobriram uma expressiva redução da mortalidade em pacientes de alto grau de risco, quando tratados com HDR-BT com reforço.

Diante das informações apresentadas, nota-se uma série de parâmetros que precisam ser analisados ao avaliar a modalidade de tratamento mais adequada para cada caso.

6. CONCLUSÃO

Diante do apresentado, é notória a constante evolução da radioterapia, que atualmente consolida-se como um método eficiente de tratamento do câncer de próstata. Dentre as modalidades destacadas, cabe ressaltar as diferentes indicações obtidas a partir da observação do estadiamento da doença. Efeitos adversos são comumente descritos, principalmente as complicações agudas e tardias nos tratos geniturinários e gastrointestinais, há também registros de toxicidade hematológicas. Considerando a teleterapia, a IMRT mostrou certa vantagem em relação à CRT-3D, visto que a partir de estudos randomizados, apresentou-se menores sinais tóxicos aos pacientes tratados pela modulação de dose, além disso, comprovou-se uma elevação dos níveis de controle local do tumor e também a aplicabilidade de maiores doses aceitáveis para o tratamento. No entanto, o desenvolvimento de segundo câncer, coloca sob questionamentos a utilização da IMRT, sugerindo a necessidade de estudos mais aprimorados que revelem as relações causais entre fatores de risco e o câncer induzido por radiação.

A braquiterapia surge com uma alternativa de grande potencial, indicada tanto em monoterapia quanto em associação, comprovado por sua menor toxicidade em relação às outras modalidades e também com destaque para menores índices de mortalidade. Melhores resultados de controle bioquímico e taxa de sobrevida são observados em métodos de reforço da braquiterapia com irradiação externa, além da redução relativa de complicações com a suplementação de dose.

Logo, chega-se à conclusão que cada uma dessas modalidades apresentadas possuem vantagens e desvantagens, que necessitam ser observadas considerando as condições clínicas do paciente, grau de experiência dos profissionais e investimento empregado no processo. Sendo assim, torna-se necessário a realização de mais estudos prospectivos randomizados com pacientes, desde o início do tratamento e acompanhá-los por um tempo maior que o já praticado normalmente, com o objetivo de se obter resultados mais fidedignos, principalmente em relação à toxicidade tardia e o desenvolvimento de SPC. Para que assim, em abordagens futuras seja possível determinar a melhor opção de radioterapia para o tratamento de câncer de próstata.

REFERÊNCIAS

- ALITTO, A. R. *et al.* BIT-ART: Multicentric Comparison of HDR-brachytherapy, Intensity-modulated Radiotherapy and Tomotherapy for Advanced Radiotherapy in Prostate Cancer. **In Vivo**, 2020. v. 34, n. 3, p. 1297–1305.
- BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- BRAVO, B. S. *et al.* Câncer de Próstata: Revisão de Literatura / Prostate Cancer: Literature Review. **Brazilian Journal of Health Review**, 12 jan. 2022. v. 5, n. 1, p. 567–577.
- BRUM, F. *et al.* A Radioterapia Do Câncer De próstata: Uma Revisão Da Literatura Dos Principais Avanços E Métodos De Tratamento. **Disciplinarum Scientia**, 2020. v. 21, n. 1, p. 31–44.
- BUWENGE, M. *et al.* Definition of Fields Margins for the Optimized 2D Radiotherapy of Prostate Carcinoma. **Molecular and Clinical Oncology**, 1 jul. 2019. v. 11, n. 1, p. 37–42.
- CARVALHO, L. M. **Metástase Óssea No Câncer De Próstata**.
- CHO, B. Intensity-modulated Radiation therapy: a Review with a Physics Perspective. **Radiation Oncology Journal**, 31 mar. 2018. v. 36, n. 1, p. 1–10.
- FISCHER-VALUCK, B. W.; RAO, Y. J.; MICHALSKI, J. M. Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. **Translational Andrology and Urology**, 1 jun. 2018. v. 7, n. 3, p. 297–307.
- FLORES-BALCÁZAR, C. H. *et al.* Transitioning from Conformal Radiotherapy to intensity-modulated Radiotherapy after Radical prostatectomy: Clinical benefit, Oncologic Outcomes and Incidence of Gastrointestinal and Urinary Toxicities. **Reports of Practical Oncology & Radiotherapy**, jul. 2020. v. 25, n. 4, p. 568–573.

HOFF, P. M. G. *et al.* **Tratado De Oncologia**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

HUANG, R.-X.; ZHOU, P.-K. DNA Damage Response Signaling Pathways and Targets for Radiotherapy Sensitization in Cancer. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, 1 maio. 2020. v. 5, n. 1, p. 1–27.

INCA. Saúde do Homem. **INCA - Instituto Nacional de Câncer**, 9 nov. 2020.

Disponível em:

<<https://www.inca.gov.br/campanhas/cancer-de-prostata/2020/saude-do-homem>>.

Acesso em: 25 fev. 2023.

INSTITUTO DE RADIOTERAPIA. Radioterapia Conformacional 3D - Instituto Radioterapia e Megavoltagem de Ribeirão Preto. **Instituto Radioterapia e Mega RP**, 2013. Disponível em:

<<http://www.irmev.com.br/tratamentos/radioterapia-conformacional-3d>>. Acesso em:

18 mar. 2023.

JAHREISS, M.-C. *et al.* The Risk of Second Primary Cancers in Prostate Cancer Survivors Treated in the Modern Radiotherapy Era. **Frontiers in Oncology**, 13 nov. 2020. v. 10.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica Texto & Atlas**. 12. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2013.

KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P. **The Physics of Radiation Therapy**. 5. ed.

Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2014.

LEE, C. H.; AKIN-OLUGBADE, O.; KIRSCHENBAUM, A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, set. 2011. v. 40, n. 3, p. 565–575.

MARIC, S. *et al.* Dosimetric Comparison: Intensity Modulated Radiation Therapy Vs. 3D Conformal Radiotherapy In Prostate Cancer Radical Treatment. **Serbian Journal of Experimental and Clinical Research**, 26 nov. 2019. v. 0, n. 0.

MARTA, G. N. Radiobiologia: Princípios Básicos Aplicados À Prática Clínica. **Diagn Tratamento**, 2014. v. 19, n. 1, p. 45–47.

MENDEZ, L. C.; MORTON, G. C. High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. **Translational Andrology and Urology**, jun. 2018. v. 7, n. 3, p. 357–370.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023: Incidência Do Câncer No Brasil**. Rio de Janeiro: [s.n.], 2022.

MISZCZYK, M.; MAJEWSKI, W. Hematologic Toxicity of Conformal Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy in Prostate and Bladder Cancer Patients. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, 2018. v. 19, n. 10, p. 2803–2806.

OGLIO, M. D. Câncer de Próstata - Marcos Dall Oglio. **drmarcosdalloglio.com.br**, 2013. Disponível em: <<https://drmarcosdalloglio.com.br/cancer-de-prostata>>.

PATTERSON, A. D. *et al.* Molecular Regulation of Carcinogenesis: Friend and Foe. **Toxicological Sciences**, 23 jul. 2018. v. 165, n. 2, p. 277–283.

PERNAR, C. H. *et al.* The Epidemiology of Prostate Cancer. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, 8 jan. 2018. v. 8, n. 12, p. a030361.

PETTERSSON, A. *et al.* Comparative Effectiveness of Different Radical Radiotherapy Treatment Regimens for Prostate Cancer: a Population-Based Cohort Study. **JNCI Cancer Spectrum**, 14 fev. 2020. v. 4, n. 2.

PINHEIRO, D. P. Principais sinais e sintomas da próstata | MD.Saúde. **www.mdsaude.com**, 20 set. 2011. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/urologia/sintomas-da-prostata/>>.

RAJWA, P. *et al.* Prostate Cancer risk, Screening and Management in Patients with Germline BRCA1/2 Mutations. **Nature Reviews Urology**, 4 jan. 2023.

REEVES, F. *et al.* The Surgical Anatomy of the Prostate. **Prostate Cancer**, 2016. p. 253–263.

RIBEIRO, M. A. *et al.* Fatores Preditores de Complicações após Radioterapia Conformacional 3D em Pacientes com Adenocarcinoma de Próstata. **Revista Brasileira De Cancerologia**, 1 abr. 2020. v. 66, n. 1.

SALIMI, M. *et al.* Assessment and Comparison of Homogeneity and Conformity Indexes in Step-and-Shoot and Compensator-Based Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D CRT) in Prostate Cancer. **Journal of Medical Signals and Sensors**, 2017. v. 7, n. 2, p. 102–107.

SALVAJOLI, J. V.; SALVAJOLI, B. P. O Papel Da Radioterapia No Tratamento Do Câncer - Avanços E Desafios. **Onco&**, set. 2012. v. 13, n. 1, p. 32–36.

SANTOS, A. R. H. Da S.; MAIA, A. C. V. Dos S. Câncer De Próstata: Efeitos Colaterais Do Tratamento Da Radioterapia. **Revista Atenas Higeia** , 2022. v. 4, n. 1.

SEKHOACHA, M. *et al.* Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. **Molecules (Basel, Switzerland)**, 5 set. 2022. v. 27, n. 17, p. 5730.

SHLYAKHTINA, Y.; MORAN, K. L.; PORTAL, M. M. Genetic and Non-Genetic Mechanisms Underlying Cancer Evolution. **Cancers**, 18 mar. 2021. v. 13, n. 6, p. 1380.

STISH, B. J. *et al.* Low Dose Rate Prostate Brachytherapy. **Translational Andrology and Urology**, 1 jun. 2018. v. 7, n. 3, p. 341–356.

STROUTHOS, I. *et al.* High-dose-rate Brachytherapy for Prostate cancer: Rationale, Current applications, and Clinical Outcome. **Cancer Reports**, 23 jun. 2021.

VAN DE GRAAFF, K. M. **Anatomia Humana**. 6. ed. Barueri-SP: Editora Manole Ltda., 2002.

VARELLA, D. D. Evolução Da Radioterapia | Entrevista. **Drauzio Varella**, 23 ago. 2018. Disponível em:

<<https://drauziovarella.uol.com.br/entrevistas-2/evolucao-da-radioterapia-entrevista/>>

VIANI, G.; HAMAMURA, A. C.; FAUSTINO, A. C. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) or Conformational Radiotherapy (3D-CRT) with Conventional Fractionation for Prostate cancer: Is There Any Clinical difference? **International Brazilian Journal of Urology : official journal of the Brazilian Society of Urology**, 17 dez. 2019. v. 45, n. 6, p. 1105–1112.

WANG, G. *et al.* Genetics and Biology of Prostate Cancer. **Genes & Development**, 1 set. 2018. v. 32, n. 17-18, p. 1105–1140.

ZAORSKY, N. G. *et al.* The evolution of brachytherapy for prostate cancer. **Nature Reviews Urology**, 1 jul. 2017. v. 14, n. 7, p. 415–439.