

RELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO DOS POLIMORFISMOS DE TP53 E EFEITOS ADVERSOS À RADIOTERAPIA EM CÂNCER DE COLO UTERINO

GENOTYPE-PHENOTYPE RELATION OF TP53 OF POLYMORPHISMS AND ADVERSE EFFECTS OF RADIATION THERAPY WITH CERVICAL CANCER

NATHANY RIBEIRO BARBOSA¹, RAFAELA MOURA DE OLIVEIRA², YURI DE ABREU MENDONÇA³, JULIANA CASTRO DOURADO PINEZI⁴, RENATA DE BASTOS ASCENÇÃO SOARES⁵

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre polimorfismos de TP53 em pacientes com câncer de colo de útero e efeitos adversos após a radioterapia. **Metodologia:** Os polimorfismos foram avaliados por genotipagem do exoma de 44 pacientes com diagnóstico histológico comprovado de câncer cervical e tratadas com radioterapia. Os efeitos colaterais foram classificados de acordo com a pontuação Radiation Therapy Oncology Group. Os dados da genotipagem obtidos através do painel Axiom® Exome 319 foram traduzidos pelo Genotyping Console Software versão 4.2. A análise de dados foi realizada a partir de informações coletadas nas fichas de teleterapia e prontuários, utilizando regressão logística, por meio do software SPSS 19.0 para Windows®. **Resultados:** Em uma análise univariada foram encontrados valores significativos entre a realização de cirurgia e reação de pele aguda (OR: 6,67, IC 95% 1,28-34,84, $p=0,025$) e a ocorrência de dermatite (OR: 21,00 IC 95% 2,26-194,70, $p=0,007$). Em relação à reação de pele crônica houve associação com a evolução para óbito e ter realizado braquiterapia de alta taxa de dose (OR: 10,20 IC 95% 1,35-76,9, $p=0,024$; OR: 0,08 IC 95% 0,01-0,79, $p=0,031$, respectivamente). Os dados de toxicidade aguda no trato gastrointestinal se associaram com a ocorrência de diarreia (OR: 31,67 IC 95% 3,60-278,48, $p=0,002$). A disúria foi o sintoma que mais se associou à toxicidade do trato urinário $p=0,015$ (OR: 15,33 IC 95% 1,71-137,40) e a evolução da doença no trato urinário crônico apresentou valor de $p=0,032$ (OR: 6,67 IC 95% 1,18-37,78). **Conclusão:** Os polimorfismos analisados de TP53 não se associaram aos sintomas analisados, necessitando de ampla investigação.

DESCRITORES: RADIOTOXICIDADE. BIOMARCADORES. CÂNCER DE COLO UTERINO.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between TP53 polymorphisms in patients with cervical cancer and adverse effects after radiotherapy. **Methods:** Polymorphisms were evaluated by exome genotyping of 44 patients with histological diagnosis proven cervical cancer and treated with radiotherapy. Side effects were classified according to the score Radiation Therapy Oncology Group. The genotyping data obtained by Axiom® exome 319 panel were translated by Genotyping Console Software version 4.2 (Affymetrix, Inc., USA). Data analysis was carried out from information collected in teletherapy records and records of patients using logistic regression using the SPSS 19.0 software for Windows. **Results:** In a univariate analysis were found significant amounts among performing surgery, a acute skin reaction (OR: 6.67; 95%CI 1.28 to 34.84, $p=0.025$) and dermatitis occurrence (OR: 21.00 95%CI 2.26 to 194.70, $p=0.007$). Regarding chronic skin reaction was associated with the evolution to death and have made high-dose rate brachy therapy (OR: 10.20; 95%CI 1.35 to 76.9, $p=0.024$; OR: 0.08 95%CI from 0.01 to 0.79, $p=0.031$, respectively). The acute toxicity data in the gastrointestinal tract is associated with the occurrence of diarrhea (OR: 31.67; 95%CI 3.60 to 278.48, $p=0.002$). The dysuria was the symptom most associated with urinary tract toxicity $p=0.015$ (OR: 15.33; 95%CI 1.71 to 137.40) and disease progression in chronic urinary tract showed a value of $p=0.032$ (OR: 6.67 95%CI 1.18 to 37.78). **Conclusions:** The polymorphisms analyzed TP53 not associated with symptoms analyzed, requiring extensive research.

KEYWORDS: RADIOTOXICITY. BIOMARKERS. CERVICAL CANCER.

1 - Acadêmica de Medicina, Curso de Medicina, Escola de Ciências Médicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

2 - Acadêmica de Medicina, Curso de Medicina, Escola de Ciências Médicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

3 - Professor Adjunto, Doutor em Biologia Funcional e Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde.

4 - Professora Assistente, Doutora em Radiologia, Curso de Medicina, Escola de Ciências Médicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

5 - Professora Adjunta, Doutora em Patologia Molecular, Curso de Medicina, Escola de Ciências Médicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

INTRODUÇÃO

O câncer cervical é o quarto mais comum em mulheres e o sétimo entre todos os casos de câncer, segundo IARC, com dados de 2012, com 528 mil casos novos em 2012¹. No Brasil, em 2014 ocorreram 15.590 casos e em 2013, esta neoplasia representou a quarta causa de morte por câncer em mulheres, com 5.430 óbitos no país, e a estimativa para o ano de 2016 é de 16.340 novos casos. Se os casos forem diagnosticados precocemente e tratados adequadamente, têm praticamente 100% de chance de cura².

O pico de incidência de câncer de colo uterino situa-se entre 45 e 50 anos de idade, acometendo mulheres que estão na população economicamente ativa, e apenas uma pequena porcentagem ocorre abaixo dos 30anos².

A escolha da terapia mais apropriada e a formulação do prognóstico para uma paciente com câncer são feitos com base no conhecimento clínico sobre a extensão da doença e seu comportamento biológico. Outros fatores que influenciam na escolha terapêutica são: a idade da paciente, o estágio da doença, as comorbidades presentes, o desejo de engravidar entre outros. Para os carcinomas cervicais, a histerectomia e a radioterapia constituem os métodos terapêuticos mais utilizados³.

A radioterapia (RT) é uma modalidade de tratamento utilizada para todos os tipos de câncer e desempenha um papel muito importante no tratamento. É estimado que mais de um milhão de indivíduos na Europa e América do Norte farão radioterapia por ano como parte de seu tratamento para câncer⁴, e aproximadamente 50% de todos pacientes oncológicos no mundo se submeterão à radioterapia em algum momento de seu tratamento⁵. Para câncer de colo de útero a modalidade terapêutica é dividida em braquiterapia e teleterapia. Porém essa forma de tratamento ocasiona efeitos adversos em órgãos adjacentes tais como disúria, hematúria, dermatite, diarreia, mucosite e/ou sangramento vaginal causando interrupções no tratamento e aumentando seus custos⁶.

O gene TP53, descrito pela primeira vez em 1979, foi o primeiro gene supressor-tumoral a ser identificado⁷, está localizado no braço curto do cromossomo 17 e codifica uma proteína de 393 resíduos de aminoácidos⁸. Esta proteína desempenha um papel importante na regulação do ciclo celular e tem relação estreita com a radiosensibilidade e com a apoptose induzida por radioterapia. Este gene é um mediador central das respostas ao dano do DNA, considerado um estímulo apoptótico, que ocorre por consequência da radiação e das drogas citotóxicas. Contudo, o TP53 pode ser inativado por mutações ou por expressão alterada de proteínas que fazem sua regulação. A função primordial do TP53 em células fisiologicamente normais é a de impedir a proliferação de células

com o DNA alterado por meio da interrupção do ciclo celular (checkpoint), particularmente na fase G1, garantindo dessa maneira o tempo suficiente para que ocorra o reparo antes da síntese do DNA. Uma vez que o reparo não é possível, o TP53 aciona a via de apoptose, impedindo dessa maneira a propagação de células indesejáveis que carregam mutações⁸⁻¹⁰.

O TP53 é um conhecido fator de transcrição que regula a expressão de mais de 2500 genes^{11,12}. Esta proteína é ativada em resposta a diversas tensões celulares, tais como a ativação inadequada de oncogenes, a hipóxia, e danos no DNA, que resultam na indução de células à paragem do ciclo ou apoptose^{12, 13}.

Este gene supressor de tumor é um importante marcador clínico, na medida em que o seu estado pode indicar a existência de um tumor, afetando significativamente o prognóstico dos pacientes, bem como a resposta ao tratamento^{12, 14}.

Uma meta-análise demonstrou uma possível associação entre o polimorfismo no códon 72 de TP53 e o risco de desenvolvimento de certos tumores, tais como tumores endometriais, gástricos e de fígado em algumas populações¹⁵. Outro estudo recente de 2013 em que visou estabelecer a associação de polimorfismos de TP53 em pacientes com câncer de próstata e morbidade após radioterapia encontrou que o polimorfismo do gene TP53 intrônico na posição 16250 (rs17883323) foi associado à toxicidade urinária crônica, evidenciando a importância de mais estudos na área¹⁶.

O objetivo deste estudo foi estudar a hipótese de que a presença de polimorfismos no gene TP53 seja preditivo para o desenvolvimento de respostas adversas à radioterapia entre os pacientes com câncer de colo uterino. Tem sido descrito que polimorfismos nestes genes poderiam influenciar a capacidade de reparo do DNA, modulação de resposta e o risco de efeitos colaterais agudos ou crônicos induzidos pela radiação. Foi explorado qualquer possível associação da pele aguda e crônica, trato urinário, e trato gastrointestinal com os polimorfismos de TP53, utilizando os critérios de morbidade Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)⁶.

MATERIAL E MÉTODO

A partir de um estudo retrospectivo, foram selecionadas 44 pacientes com o diagnóstico de câncer de colo do útero não metastático, que iniciaram o tratamento no Setor de Radioterapia do Hospital Araújo Jorge, unidade pertencente à Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG), entre o período de 2001 a 2008. Todas elas assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Após isso foi realizada a coleta de sangue periférico e todo o material foi armazenado em tubos devidamente etiquetados e conservado à -20°C para posterior extração de DNA, análise da integridade do DNA

genômico e quantificação para análise dos polimorfismos. O DNA genômico foi quantificado utilizando o bioanalisador de DNA Nanodrop (ThermoScientific, California, USA). A integridade do DNA foi analisada em gel de agarose 0,8% e fotodocumentado em Molecular Imager Gel Doc XR System (Bio-Rad Laboratories, USA).

Os polimorfismos do gene TP53 foram analisados pela técnica de microarranjos e os SNPs (polimorfismos de base única) analisados foram: rs55819519, rs144340710, AX-82958543, AX-82958679, rs145151284, rs201753350, rs149633775, AX-83291203, AX-83467525, AX-83533470, rs1042522, rs11652704, conforme presente no painel Axiom® Exome 319 (Affymetrix, Inc, California, USA).

Para a análise dos dados, todas as informações presentes nas fichas de teleterapia e nos prontuários das pacientes foram analisadas utilizando regressão logística com o auxílio do software SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) para Windows®. Os dados gerados pelo ensaio de microarranjos foram traduzidos com auxílio do software Genotyping Console Software versão 4.2 (Affymetrix, Inc, California, USA). A análise univariada da associação entre frequências alélicas dos SNPs e o grau de efeitos agudos e crônicos foram medidos pelo odds ratio (OR) e o intervalo de confiança foi de 95%. Um valor de p de 0,05 ou menor foi considerado estatisticamente significativo para o estudo.

RESULTADOS

A média de idade de diagnóstico das pacientes foi de 50,2 anos, variando de 22 a 81 anos. A hipertensão arterial sistêmica foi encontrada em 27,3% das pacientes. Das 44 pacientes estudadas 27,3% (12 pacientes) realizaram quimioterapia concomitante. O mesmo percentual realizou cirurgia como modalidade terapêutica sendo Cirurgia de Wertheim-Meigs (Histerectomia Radical) 11,4% das pacientes e Histerectomia Total 15,9% e 90,9% foi submetida à braquiterapia de alta taxa de dose (HDR), conforme tabela 01.

A maior parte dos pacientes (79,5%) teve o diagnóstico histológico de carcinoma espinocelular, sendo sete pacientes adenocarcinoma, uma paciente com carcinoma adenoescamoso e uma paciente sem outras especificações (SOE). A maioria das pacientes apresentavam estadiamento \geq IIA representando 77,3% das pacientes.

A duração total da teleterapia foi $46,4 \pm 11,6$ dias e de braquiterapia foi $23,7 \pm 14,1$ dias. Sendo que 43,2% (19) pacientes necessitaram de dose de reforço da RT e apenas 6,8% (03) tiveram a radioterapia suspensa por algum motivo.

A resposta ao tratamento foi satisfatória na maioria das vezes. Após o término do seguimento, 36 (81,8%) das pacientes estudadas apresentavam-se sem evidências de doença. No

entanto, 18,2% (8) foram a óbito no período de avaliação.

A Tabela 2 mostra as frequências de efeitos colaterais das 44 pacientes estudadas. Está representado o grau de toxicidade aguda e crônica para pele, trato gastrointestinal e trato urinário. Os efeitos de alto grau são aqueles que tiveram score ≥ 2 e os efeitos de baixo grau os que tiveram score < 2 . Na prática clínica os efeitos de alto grau necessitam de tratamento medicamentoso para controle dos sintomas.

Em relação à frequência dos 12 polimorfismos estudados para o gene TP53, tem-se de acordo com a análise das 44 amostras das pacientes, 10 polimorfismos apresentaram 100% do genótipo homocigoto para o alelo major. A tabela 3 mostra a distribuição dos polimorfismos estudados. Para o rs1042522, 15,9% das pacientes apresentaram homocigoto minor (GG), 40,9% heterocigoto (CG) e 43,2% homocigoto major (CC), já para o rs1165270 13,6% homocigoto minor (CC), 31,8% heterocigoto (TC), 54,5% homocigoto major (TT). Para nenhum destes polimorfismos foi encontrada relação estatisticamente significativa com ocorrência de efeitos colaterais agudos e tardios em pele, trato gastrointestinal e trato urinário.

Cada polimorfismo foi testado para o equilíbrio de Hardy-Weinberg comparando as frequências genotípicas observadas e esperadas pelo teste do qui-quadrado com um grau de liberdade demonstrando que as variáveis analisadas estão em equilíbrio, conforme tabela 3.

Em relação à toxicidade aguda e tardia foi encontrada associação significativa com realização de cirurgia e reação de pele aguda (OR: 6,67 IC 95% 1,28-34,84, $p=0,025$) e a ocorrência de dermatite (OR: 21,00 IC 95% 2,26-194,70, $p=0,007$), tabela 4. No que tange aos efeitos colaterais crônicos de pele houve significância estatística com o fato de a paciente ter evoluído para óbito e ter realizado braquiterapia de alta taxa de dose (OR: 10,20 IC 95% 1,35-76,9, $p=0,024$; OR: 0,08 IC 95% 0,01-0,79, $p=0,031$, respectivamente), tabela 5. No trato gastrointestinal agudo houve associação com a ocorrência de diarreia (OR: 31,67 IC 95% 3,60-278,48, $p=0,002$) conforme tabela 4. Na tabela 4 tem-se que a disúria apresentou um valor de $p=0,015$ (OR: 15,33 IC 95% 1,71-137,40) quando comparada com os efeitos colaterais do trato urinário agudo e a variável de evolução da doença no trato urinário crônico que apresentou valor de $p=0,032$ (OR: 6,67 IC 95% 1,18-37,78), tabela 5.

Não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre a idade e a ocorrência de efeitos colaterais agudos e tardios na pele, trato urinário e trato gastrointestinal.

O estadiamento do tumor e histologia também não influenciou no surgimento dos efeitos colaterais agudos e tardios na pele, trato urinário e trato gastrointestinal conforme dados analisados.

Tabela 1 - Frequência das características clínicas das pacientes e do tratamento.

Características	f	(%)
Óbito		
Sim	8	18,2
Não	36	81,8
Idade do diagnóstico		
≤ 40	10	22,7
> 40	34	77,3
Tabagismo		
Sim	5	11,4
Não	37	84,1
SOE	2	4,5
Neoplasias na família		
Sim	19	43,2
Não	22	50,0
SOE	3	6,8
HAS		
Sim	12	27,3
Não	26	59,1
SOE	6	13,6
Histologia		
CEC	35	79,5
Adenocarcinoma	7	15,9
Carcinoma Adenoescamoso	1	2,3
SOE	1	2,3
Estadiamento		
≤ IB2 - 1	10	22,7
≥ IIA - 2	34	77,3
QT concomitante		
Sim	12	27,3
Não	32	72,7
Cirurgia prévia		
Sim	12	27,3
Não	31	70,5
SOE	1	2,3
Qual Cirurgia		
Não	31	70,5
WM	5	11,4
HTA	7	15,9
SOE	1	2,3
HDR		
Sim	40	90,9
Não	4	9,1

Abreviações: QT = quimioterapia. WM = Cirurgia de Wertheim-Meigs. HTA = Histerectomia Total. HDR = braquiterapia de alta taxa de dose. SOE = sem outras especificações CEC = Carcinoma Espinocelular.

Tabela 2 - Morbidade segundo RTOG

	RTOG Agudo - Pele n (%)	RTOG Crônico - Pele n (%)	RTOG Agudo - TGI n (%)	RTOG Crônico - TGI n (%)	RTOG Agudo - TU n (%)	RTOG Crônico - TU n (%)
Alto grau	8 (18,2)	5 (11,4)	20 (45,5)	10 (22,7)	9 (20,5)	10 (22,7)
Baixo Grau	36 (81,8)	39 (88,6)	24 (54,5)	34 (77,3)	35 (79,5)	34 (77,3)

Abreviações: RTOG = Radiation Therapy Oncology Group. Alto grau = RTOG ≥ 2. Baixo grau = RTOG < 2. TGI = trato gastrointestinal. TU = trato urinário.

Tabela 3 - Frequência e Equilíbrio de Hardy-Weinberg para os polimorfismos analisados.

Polimorfismos	Nº de pacientes (%)	Frequência Observada	Frequência Esperada	χ²
rs1042522				
Homozigoto minor (GG)	7 (15,9)	7	5,8	0,25
Heterozigoto (CG)	18 (40,9)	18	17,9	0,06
Homozigoto major (CC)	19 (43,2)	19	20,3	0,26
rs1165270				
Homozigoto minor (CC)	6 (13,6)	6	3,8	1,3
Heterozigoto (TC)	14 (31,8)	14	18,3	1,0
Homozigoto major (TT)	24 (54,5)	24	21,9	0,2

Abreviação: χ² = Chi-quadrado.

Tabela 5 - Associação entre as características clínicas, efeitos colaterais crônicos e polimorfismos analisados.

Variáveis	Radiation Therapy Oncology group (RTOG)									
	Crônico - Pele					Crônico - TU				
	BG n (%)	AG n (%)	OR	IC 95%	p	BG n (%)	AG n (%)	OR	IC 95%	p
Óbito	5 (12,8)	3(60)	10,2	1,35-76,93	0,024					
HDR	37(94,9)	3(60)	0,08	0,01-0,79	0,031					
Evolução da doença						3(9,1)	4(40)	6,67	1,18-37,78	0,032
rs1042522										
Hetero +	23 (59,0)	2(40,0)	0,46	0,07-3,10	0,428	21(61,6)	4(40,0)	0,41	0,10-1,74	0,229
Minor										
rs1165270										
Hetero +	18 (46,2)	2(40,0)	0,78	0,12-5,18	0,795	16(47,1)	4(40,0)	0,75	0,18-3,14	0,694
Minor										

Abreviações: RTOG = Radiation Therapy Oncology Group. TU = trato urinário. AG = Alto grau RTOG ≥ 2. BG = Baixo grau RTOG < 2. HDR = braquiterapia de alta taxa de dose. OR = Odds Ratio. IC = Intervalo de confiança

Tabela 4 - Associação entre as características clínicas, efeitos colaterais agudos e polimorfismos analisados.

Variáveis	Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)														
	Agudo- Pele					Agudo - TGI					Agudo - TU				
	BG n(%)	AG n(%)	OR	IC 95%	p	BG n(%)	AG n(%)	OR	IC 95%	p	AG n(%)	BG n(%)	OR	IC 95%	p
Cirurgia	7 (20)	5 (62,5)	6,67	1,28-34,84	0,025										
Dermatite	9 (25)	7 (87,5)	21	2,26-194,70	0,007										
Diarreia						9 (37,5)	19 (95)	31,7	3,60-278,48	0,002					
Disúria											12(34,3)	8 (88,9)	15,3	1,71-137,40	0,015
rs1042522															
Hetero + Minor	21 (58,3)	4 (50,0)	0,71	0,15-3,32	0,668	12 (50,0)	13 (65,0)	1,86	0,55-6,28	0,319	20 (57,3)	5 (55,6)	0,94	0,21-4,10	0,932
rs1165270															
Hetero + Minor	16 (44,4)	4 (50,0)	1,25	0,27-5,80	0,776	10 (41,7)	10 (50,0)	1,40	0,42-4,62	0,581	16 (45,7)	4 (44,4)	0,95	0,22-4,15	0,946

Abreviações: RTOG = Radiation Therapy Oncology Group. AG = Alto grau RTOG ≥ 2; BG = Baixo grau RTOG < 2. TGI = trato gastrointestinal. TU = trato urinário. OR = Odds Ratio. IC = Intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

É importante levar em consideração que efeitos colaterais agudos ou crônicos da radioterapia dependerão de vários fatores, como dose, realização ou não de quimioterapia, cirurgia, terapia hormonal, que são fatores relacionados ao tratamento, ou extrínseco, bem como fatores relacionados ao paciente como idade, estado menopausal, níveis de pressão arterial, tabagismo e comorbidades. Além de todos estes fatores extrínsecos, a variação de efeitos colaterais individuais advindos da radioterapia pode ser parcialmente devido à diferença intrínsecas em virtude de radiosensibilidade celular com base genética¹⁷.

Segundo West e Barnett, 2011, a radioterapia está envolvida em muitos tratamentos curativos de câncer, aos quais milhões podem sobreviver com as consequências do tratamento, e toxicidade ocorre em uma minoria, que acaba por limitar as doses de radiação que podem ser prescritas de forma segura para a maioria¹⁸.

Os efeitos adversos nos tecidos normais após a radioterapia são comuns e podem afetar significativamente a qualidade de vida das pacientes. Este estudo visa auxiliar no esclarecimento da interação genótipo-fenótipo destes polimorfismos e o envolvimento no perfil de radiosensibilidade do tecido normal, contribuindo com informações para que no futuro um modelo de individualização do tratamento seja proposto em função do perfil genético da paciente.

Em 2014, Su e colaboradores publicaram uma meta-análise de associações entre polimorfismos de ATM Asp1853Asn e TP53 Arg72Pro e os efeitos adversos da radioterapia, levantando a hipótese de evidências epidemiológicas indicarem que variantes genéticas funcionais nos genes ATM e TP53 poderiam ter impacto sobre o risco de efeitos colaterais decorrentes da radioterapia. Em vinte artigos levantados, de forma geral, revelaram associações significativas entre polimorfismos de ATM Asp1853Asn e TP53 Arg72Pro e o risco de efeitos adversos da radioterapia. Posteriormente analisaram de forma estratificada por tipo de câncer, região e tempo de aparecimento de efeitos secundários e nenhuma associação significativa entre genes candidatos foi encontrado. Para TP53 Arg72Pro, o alelo variante C foi associado à diminuição do risco de efeitos adversos na radioterapia entre pacientes asiáticos com câncer, na análise estratificada por região (OR= 0,71 IC 95%: 0,54-0,93 p=0,012)¹⁷.

Ishikawa e colaboradores em 2010 demonstrou relação entre variantes genéticas da AURKA (induz a degradação de p53 pela fosforilação de Ser-315) e reações adversas agudas do trato gastrointestinal de pacientes com câncer cervical tratadas com radioterapia pélvica, reforçando o achado no resultado do presente estudo¹⁹.

Pacientes submetidas à braquiterapia de alta taxa de dose nesse estudo foram fortemente associadas ao risco de desenvolvimento de toxicidade crônica de pele (p=0,031). Geralmente

em tal modalidade terapêutica tem-se toxicidade crônica no trato urinário em virtude das fontes radioativas serem inseridas em contato direto com o tumor, portanto, essa técnica mesmo oferecendo uma proteção aos tecidos vizinhos pode afetar os órgãos do trato urinário, gastrointestinal inferior. Sintomas comuns em pacientes com câncer de colo de útero após tratamento com radioterapia é a diarreia e a disúria, podendo se tornar problemas crônicos²⁰.

Uma meta-análise, de 2013, com um acervo de 25 estudos publicados foi efetuada para verificar o risco de câncer em associação do genótipo A2A2 (duplicação/inserção) rs17878362 em comparação com portadoras do alelo A1A1, em virtude de maior risco de câncer de mama entre mulheres, sugerindo que esse polimorfismo contribuiu para aumentar a suscetibilidade para câncer de mama e colorretal, entre a população indiana, do Mediterrâneo e norte da Europa. Estes resultados demonstram que o genótipo A2A2 de rs17878362 está associado ao aumento do risco de câncer, com efeitos dependentes de etnia, origem geográfica e específicos de tumores²¹.

Chansaenroj e colaboradores, 2013, objetivou com seu estudo analisar a distribuição de polimorfismos do gene TP53 (rs 1042522), gene p16 (rs11515 e rs3088440) e gene NQQ1 (rs1800566) em mulheres infectadas com HPV 16 e comparado com grupo controle saudável para avaliar a progressão do câncer cervical. Dentre estes polimorfismos se destacou rs1042522 do TP53, objeto de estudo deste artigo, e foi revelada uma frequência significativamente maior em amostras de lesões precursoras deste câncer, causados pela ação do vírus HPV 16 (OR=1.22, 95% CI=1.004-1.481, p=0.016) em comparação ao grupo controle. É indicado que este polimorfismo pode ser associado com o risco de desenvolvimento de câncer cervical em mulheres infectadas HPV 16, nesta população estudada, não descartando mais estudos de possíveis mecanismos de influência sobre o desenvolvimento do câncer do colo do útero²².

Almeida e colaboradores, 2015, realizou um estudo de corte transversal para analisar os polimorfismos nos códon 11, 72 e 248 de TP53 em mulheres brasileiras com câncer de mama. Concluiu que os polimorfismos nos códon 11 e 248 do gene TP53 parecem não estar associados com predisposição para desenvolvimento de câncer de mama em mulheres no Brasil. Em contraste, o polimorfismo no códon 72 mostrou possíveis associações entre grau nuclear e histológico adaptado para câncer de mama, mas as comparações alélicas e genotípicas do polimorfismo não revelaram diferenças estatisticamente significativas, com necessidade de novos estudos²³.

Um estudo de coorte realizado com 166 pacientes avaliou os riscos de desenvolvimento de enteropatia, dentre outras manifestações clínicas, após a realização de histerectomia as-

sociada à radioterapia e uso de radioterapia em altas dosagens em paciente com câncer de cólon de útero. Neste estudo foram considerados como manifestações estenose/obstrução, fístula perfuração espontânea e proctite crônica severa por radiação, sendo fístula e proctite crônica severa por radiação apontadas como as complicações mais agressivas e temidas da toxicidade tardia pela radioterapia. Estas complicações desencadearam sintomas secundários como incontinência urinária ou fecal, sangramento persistente, vulnerabilidade à infecção e dor, psicológico e social, que afeta negativamente a qualidade de vida das pacientes²⁴. Em contrapartida com o vigente estudo, a associação estatisticamente significativa foi encontrada para toxicidade aguda do trato gastrointestinal e diarreia, e houve valor estatisticamente significativo para toxicidade crônica no trato gastrointestinal.

Não foi encontrado na literatura consultada dados de associação entre óbito e efeitos colaterais crônicos de pele para afirmar ou refutar algumas das seguintes hipóteses: ser um fator prognóstico para óbito, ou ser um fator limitante do tratamento de câncer de colo uterino e evolução para óbito.

Radiogenômica é a aplicação completa do genoma que visa estudar a influência da variação genética em resposta à radiação e descobrir as causas subjacentes genéticas de variação individual na sensibilidade à radiação, o que é importante para o tratamento eficaz de forma segura¹⁸.

O objetivo final da radiogenômica é desenvolver perfis de risco genético, que auxiliarão na individualização de prescrições de dose da radiação, aperfeiçoando o controle do tumor e reduzindo os danos ao tecido normal. A integração do perfil genético na radioterapia permitiria um aumento na dose aplicada ao tumor em pacientes tolerantes à radiação, aumentando a probabilidade de sobrevivência livre de recorrência local. Assim, espera-se que em um futuro próximo a terapêutica por radiação possa ser individual, permitindo assim uma melhora significativa do controle tumoral e uma diminuição dos efeitos colaterais causados ao tecido normal, o que levaria um aumento da qualidade de vida de pacientes acometidos por câncer.

CONCLUSÃO

Não foi encontrada no estudo associação estatisticamente significativa entre a presença dos polimorfismos do gene TP53 com as reações adversas agudas à radioterapia em pacientes com câncer de colo de útero.

A revisão da literatura evidencia que a função destes polimorfismos permaneça incerta e o perfil genético da radiosensibilidade do tecido normal ainda necessita de estudos adicionais.

A amostra do estudo é relativamente pequena para o número de variáveis avaliadas. Mesmo utilizando o teste

estatístico adequado ao tamanho da amostra, é importante a realização de novos estudos com um número maior de pacientes para confirmar esses resultados significativos. Apesar disso, estes resultados podem fornecer informações relevantes à comunidade científica.

AGRADECIMENTOS

Este estudo teve fomento da Financiadora de Estudos e Projetos, FINEP, MCT, Brasile Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás, FAPEG, Brasil. Nathany Barbosa e Yuri Mendonçativeram bolsa do CNPq-MCTI e CAPES-MEC, Brasil, respectivamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. Acesso em: 22 mar. 16.
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2016. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao. Acesso em: 22 mar. 16.
3. Frederick B, Stehman MD, Peter G. Rose MD, Benjamin E, Greer MD, et al. Innovations in the Treatment of Invasive Cervical Cancer. *CANCER Supplement*. 2003; 98(9):11.
4. Kufe D, Weichselbaum R. Radiation therapy: activation for gene transcription and the development of genetic – therapeutic strategies in oncology. *Cancer Biol Ther* 2003; 2:326-329.
5. Stewart BW, Kleihues P. Radiotherapy. *World Cancer Report*, IARC Press, International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organisation (WHO), Lyon, 2003; 207-280.
6. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 31, no. 5, pp. 1341–1346, 1995.
7. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*. 2000; 408: 307-10.
8. Hrstka R, Coates PJ, Vojtesek B. Polymorphisms in p53 and the p53 pathway: roles in cancer susceptibility and response to treatment. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009; 13(3):440-453. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00634.x.
9. Ishikawa H, et al. The effects of p53 status and human papillomavirus infection on the clinical outcome of patients with stage IIIb cervical carcinoma treated with radiation therapy alone. *Int J Cancer*. 2001; 91(1): 80-9.
10. Hoffmann TK, et al. Alterations in the p53 pathway and their association with radio and chemo sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. May 16, 2008
11. Stegh, AH. Targeting the p53 signaling pathway in cancer therapy-the promises, challenges and perils. *Expert Opin Ther Targets*, 16, 67-83, 2012.
12. Pouladi N, Kouhsari SM, Feizi MH, Dehghan R, Azarfam P, Farajzadeh D. Lack of Association of Intron 3 16 bp Polymorphism of TP53 with Breast Cancer among Iranian-Azeri Patients, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 15, 2014.
13. Hofseth LJ, Hussain SP, Harris CC. p53: 25 years after its discovery. *Trends PharmacolSci*, 25, 177-81, 2004.
14. Pouladi N, Kouhsari SM, Feizi MH, Gavvani RR, Azarfam P. Overlapping region of p53/wrap53 transcripts: mutational analysis and sequence similarity with micro RNA-4732-5p. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 3503-7, 2013.
15. Gu Y, Zhou X, Zhang SL. Meta-analysis of an association of codon 72 polymorphisms of the p53 gene with increased endometrial cancer risk. *Genet Mol Res*. 2011 Oct 31;10(4).
16. Cintra HS, Pinezi JCD, Machado GDP, et al., "Investigation of Genetic Polymorphisms Related to the Outcome of Radiotherapy for Prostate Cancer Patients," *Disease Markers*, vol. 35, no. 6, Article ID 762685, 10 pages, 2013. doi:10.1155/2013/762685.
17. Su, Meng, et al. "Meta-analysis of associations between ATM Asp1853Asn and TP53 Arg72Pro polymorphisms and adverse effects of cancer radiotherapy." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 15.24 (2014): 10675-10681.
18. West CM, Barnett GC. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. *Genome Medicine*. 2011;3(8):52. doi:10.1186/gm268.
19. Ishikawa, Atsuko, et al. "Genetic variants of NPAT-ATM and AURKA are associated with an early adverse reaction in the gastrointestinal tract of patients with cervical cancer treated with pelvic radiation therapy." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 81.4 (2011): 1144-1152.
20. Hsu WC1, Chung NN, Chen YC, Ting LL, Wang PM, Hsieh PC, Chan SC. Comparison of surgery or radiotherapy on complications and quality of life in patients with the stage IB and II. *Auterine cervical cancer*. *Gynecol Oncol*. 2009; 115(1):41-45. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.06.028.
21. Sagne C, Marcel V, Amadou A, Hainaut P, Olivier M, Hall J. A meta-analysis of cancer risk associated with the TP53 intron 3 duplication polymorphism (rs17878362): geographic and tumor-specific effects. *Cell Death & Disease*. 2013; 4(2):e492-. doi:10.1038/cddis.2013.24
22. Chansaenroj J, Theamboonlers A, Junyangdikul P, Swangvaree S, Karalak A, et al. (2013) Polymorphisms in TP53 (rs1042522), p16 (rs11515 and rs3088440) and NQO1 (rs1800566) genes in Thai cervical cancer patients with HPV 16 infection. *Asian Pac J Cancer Prev* 14: 341–346.
23. Almeida BC, Kleine JPFO, et al. Analysis of polymorphisms in codons 11, 72 and 248 of TP53 in Brazilian women with breast cancer. *Genetics and Molecular Research* 15 (1): gmr.15017055. DOI <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15017055>.
24. Yang J, Ding C, Zhang T, et al. Clinical features, outcome and risk factors in cervical cancer patients after surgery for chronic radiation enteropathy. *Radiation Oncology* (London, England). 2015; 10:128. doi: 10.1186/s13014-015-0433-5.