

BIOMARCADORES NO CÂNCER DE PRÓSTATA: LIMITAÇÕES ATUAIS E PERSPECTIVAS PARA A PERSONALIZAÇÃO DA RADIOTERAPIA

BIOMARKERS IN PROSTATE CANCER: CURRENT LIMITATIONS AND PERSPECTIVES FOR RADIOTHERAPY PERSONALIZATION

 <https://doi.org/10.63330/sasciencsv6n2-211>

Submetido em: 15/09/2026 e Publicado em: 22/09/2026

SAS: e26437

Bárbara Ellen Lopes Duarte

Ensino superior incompleto
Centro Universitário de Brasília (CEUB)
E-mail: barbaraellen_ld@hotmail.com

Denis Carvalho Parry

Orientador
Prof. MSc.
Centro Universitário de Brasília (CEUB)

Resumo

O câncer de próstata é uma das neoplasias mais incidentes entre homens e, apesar da elevada sobrevida em casos localizados, muitos pacientes evoluem com recorrência e metástases. A radioterapia é uma das principais estratégias terapêuticas, mas sua aplicação ainda se baseia em parâmetros clínicos tradicionais, que não capturam integralmente a radiosensibilidade tumoral ou o risco individual de toxicidade. Nesse cenário, os biomarcadores surgem como ferramentas promissoras para personalizar condutas, reduzindo tanto o subtratamento quanto os efeitos adversos evitáveis. Portanto, o objetivo do estudo foi analisar limitações atuais e perspectivas dos biomarcadores para radioterapia personalizada no câncer de próstata. Especificamente, busca-se: (a) classificar sua função prognóstica ou preditiva; (b) sintetizar evidências clínicas recentes; (c) identificar barreiras analíticas, metodológicas e de implementação; e (d) propor critérios para incorporação responsável. O estudo trata-se de uma revisão integrativa de escopo crítico, conduzida mediante busca estruturada de publicações de 2021 a 2026 em PubMed/MEDLINE. Os resultados indicam que PSA e classificadores genômicos refinam o prognóstico, porém raramente demonstram interação tratamento-biomarcador. PORTOS e modelos de patologia digital apresentaram os sinais preditivos mais consistentes em análises de ensaios randomizados, enquanto PSMA-PET modifica o delineamento terapêutico sem ainda constituir marcador universal de benefício. Assinaturas de microRNA para toxicidade são promissoras, mas exigem validação independente e avaliação de utilidade clínica. Conclui-se que a implementação responsável requer validação prospectiva, padronização analítica,



demonstração de benefício incremental, transparência algorítmica, viabilidade econômica e integração dos dados moleculares, clínicos e dosimétricos.

Palavras-chave: Biomarcadores; Câncer de próstata; Genômica; Patologia Digital; Radioterapia de precisão.

Abstract

Prostate cancer is one of the most common malignancies among men; despite high survival rates in localized cases, many patients experience recurrence and metastasis. Radiotherapy is a key therapeutic strategy, yet its application still relies on traditional clinical parameters that fail to fully capture tumor radiosensitivity or individual toxicity risk. In this context, biomarkers emerge as promising tools for personalizing management, thereby reducing both undertreatment and avoidable adverse effects. Therefore, this study aimed to analyze the current limitations and future prospects of biomarkers for personalized radiotherapy in prostate cancer. Specifically, the objectives were to: (a) classify their prognostic or predictive function; (b) synthesize recent clinical evidence; (c) identify analytical, methodological, and implementation barriers; and (d) propose criteria for responsible incorporation. This study is an integrative review with a critical scope, conducted via a structured search of publications from 2021 to 2026 in PubMed/MEDLINE. Results indicate that PSA and genomic classifiers refine prognosis but rarely demonstrate a treatment-biomarker interaction. PORTOS and digital pathology models showed the most consistent predictive signals in randomized trial analyses, whereas PSMA-PET alters treatment planning without yet serving as a universal marker of benefit. MicroRNA signatures for toxicity are promising but require independent validation and assessment of clinical utility. The study concludes that responsible implementation requires prospective validation, analytical standardization, demonstration of incremental benefit, algorithmic transparency, economic feasibility, and the integration of molecular, clinical, and dosimetric data.

Keywords: Biomarkers; Digital pathology; Genomics; Precision radiotherapy; Prostate cancer.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata permanece entre as neoplasias mais incidentes nos homens e apresenta ampla variação geográfica, biológica e clínica. As estimativas globais de 2022 confirmam sua relevância epidemiológica, enquanto o envelhecimento populacional tende a ampliar a carga assistencial nas próximas décadas. Apesar da elevada sobrevida em doença localizada, uma fração dos pacientes evolui com recorrência bioquímica, metástases e mortalidade específica. Essa heterogeneidade torna inadequada a



aplicação uniforme de intensificação terapêutica, sobretudo quando toxicidades urinárias, intestinais, sexuais e metabólicas competem com benefícios oncológicos modestos (Bray et al., 2024).

A radioterapia externa, a braquiterapia e a irradiação de salvamento integram estratégias curativas em diferentes estágios do câncer prostático. Dose, fracionamento, volume, inclusão linfonodal e duração da terapia de privação androgênica são escolhidos principalmente por PSA, grupo de grau, estágio clínico e extensão anatômica (Reardon et al., 2025). Esses elementos estratificam risco, mas não descrevem integralmente radiosensibilidade, microambiente tumoral ou probabilidade individual de toxicidade. Como consequência, pacientes com categorias clínicas semelhantes podem apresentar respostas divergentes, evidenciando a necessidade de marcadores que orientem decisões específicas de radioterapia (Sutera et al., 2022).

Biomarcador prognóstico informa o curso provável da doença independentemente da intervenção, ao passo que biomarcador preditivo identifica variação no efeito de um tratamento entre subgrupos. A distinção exige mais do que associação com desfecho: demanda comparação entre estratégias e teste de interação tratamento-biomarcador, idealmente em ensaio randomizado. Muitos estudos denominam preditivas assinaturas treinadas apenas em coortes tratadas, confundindo risco basal elevado com benefício diferencial. Essa imprecisão conceitual favorece intensificação automática dos casos agressivos, mesmo quando o marcador não demonstra sensibilidade específica à radiação ou à hormonioterapia (Spohn et al., 2025).

O PSA continua indispensável para diagnóstico contextual, avaliação da resposta e detecção de recorrência, porém sua especificidade é limitada. A cinética do PSA, o nadir (nível mais baixo absoluto que o PSA diminui após o tratamento) e valores precoces após radioterapia correlacionam-se com progressão, mas sofrem influência da privação androgênica, do tecido prostático residual e do intervalo de mensuração. Critérios bioquímicos convencionais podem retardar a identificação de falha clinicamente relevante. Portanto, o PSA funciona melhor como marcador longitudinal integrado ao risco e à imagem do que como teste isolado capaz de selecionar dose, campo ou combinação sistêmica (Falagario et al., 2023; Kwak et al., 2024).

As tecnologias contemporâneas ampliaram o repertório para transcriptoma tumoral, alterações somáticas, histopatologia digital, imagem molecular, radiômica e variantes germinativas (Li et al., 2024). Cada plataforma captura uma dimensão distinta: agressividade, vulnerabilidade biológica, distribuição espacial da doença ou suscetibilidade dos tecidos normais. Contudo, desempenho discriminatório não garante utilidade clínica. Transporte entre laboratórios, estabilidade pré-analítica, representatividade da biópsia, calibração, custo e acesso são determinantes para que uma assinatura melhore decisões reais. A literatura recente descreve avanços importantes, mas também validações retrospectivas, amostras reduzidas e dependência de tecnologias proprietárias (Jairath et al., 2021; Spohn et al., 2025).



O problema central desta revisão consiste em responder: quais biomarcadores publicados recentemente ultrapassaram a associação prognóstica e apresentam evidência suficiente para personalizar a radioterapia prostática? Essa questão inclui selecionar ou omitir tratamento, modular dose, definir duração hormonal, adaptar volumes, antecipar toxicidade e escolher monitoramento. A resposta exige considerar nível de evidência, magnitude do efeito, reprodutibilidade e impacto decisório, não apenas significância estatística. Também requer reconhecer que um marcador pode ser útil em determinado cenário clínico e inadequado em outro, especialmente entre doença definitiva e recorrência pós-prostatectomia (Sutera et al., 2022).

O objetivo do estudo foi analisar limitações atuais e perspectivas dos biomarcadores para radioterapia personalizada no câncer de próstata. Especificamente, busca-se: (a) classificar sua função prognóstica ou preditiva; (b) sintetizar evidências clínicas recentes; (c) identificar barreiras analíticas, metodológicas e de implementação; e (d) propor critérios para incorporação responsável.

Diante desse cenário, a justificativa para o estudo está na necessidade de superar a abordagem uniforme atualmente aplicada à radioterapia do câncer de próstata e avançar para uma prática verdadeiramente personalizada. Embora os biomarcadores já tenham ampliado o entendimento sobre risco e evolução da doença, ainda existe uma distância significativa entre a capacidade de previsão teórica e a utilidade clínica real. Persistem barreiras como falta de validação prospectiva, heterogeneidade metodológica, dependência de tecnologias proprietárias e ausência de critérios claros para incorporação.

Assim, torna-se essencial organizar e analisar criticamente os biomarcadores disponíveis, distinguindo aqueles que apenas refinam o prognóstico daqueles que efetivamente orientam decisões terapêuticas, como dose, volumes irradiados, duração da hormonioterapia e prevenção de toxicidade. A relevância prática da pesquisa reside na possibilidade de reduzir simultaneamente o risco de subtratamento e de toxicidade evitável, oferecendo uma síntese operacional que apoie tanto a prática clínica multidisciplinar quanto o desenho de ensaios adaptativos voltados à radioterapia de precisão.

A pesquisa foi estruturada de forma sequencial: na introdução, apresentou-se o contexto epidemiológico do câncer de próstata, destacando a heterogeneidade clínica e a necessidade de biomarcadores para orientar decisões específicas em radioterapia. Em seguida, a metodologia foi delineada como uma revisão integrativa de escopo crítico, baseada em publicações recentes (2021–2026) e organizada segundo critérios de validade analítica, clínica e utilidade prática. Os resultados e discussão sintetizaram evidências sobre diferentes plataformas de biomarcadores, classificando sua função prognóstica ou preditiva e avaliando limitações de implementação. Por fim, a conclusão retomou os objetivos, apontando perspectivas futuras e critérios para incorporação responsável desses marcadores na prática clínica.



2 METODOLOGIA

O estudo se caracteriza como uma revisão integrativa de escopo crítico, conforme Dantas et al. (2022), adequada para mapear tecnologias heterogêneas e comparar sua maturidade clínica sem produzir estimativa combinada artificial. A questão norteadora foi estruturada segundo população, conceito e contexto: homens com câncer de próstata localizado, localmente avançado ou recorrente; biomarcadores tumorais, circulantes, de imagem ou germinativos; e decisões envolvendo radioterapia definitiva ou pós-operatória. A unidade de análise foi o estudo que relacionou um marcador a desfecho oncológico, resposta diferencial, modificação do planejamento ou toxicidade, preservando a distinção entre descoberta, validação e utilidade clínica.

O recorte temporal compreendeu publicações entre 2021 a 2026, permitindo privilegiar a fase de validação contemporânea de classificadores e inteligência artificial. Foram considerados artigos originais, análises auxiliares de ensaios randomizados, coortes de validação, revisões sistemáticas, estudos de implementação e posicionamentos científicos. Protocolos foram aceitos somente quando esclareciam a translação prospectiva de marcador já validado. A síntese priorizou desfechos clinicamente relevantes, como metástase, mortalidade específica, falha bioquímica, ausência de progressão e toxicidade tardia, em vez de parâmetros exclusivamente técnicos.

A busca principal foi conduzida em PubMed/MEDLINE com combinações dos termos: *Prostate cancer*; *Biomarkers*; *Precision radiotherapy*; *Genomics*; *Digital pathology*. Os resultados foram complementados por rastreamento das referências dos estudos centrais e consulta às páginas dos periódicos. Título, ano, volume, páginas e DOI foram conferidos no registro PubMed ou no editor, reduzindo erros de citação e assegurando acesso persistente às fontes científicas incluídas.

Foram elegíveis estudos em humanos que avaliaram biomarcador relacionado a decisão radioterápica, prognóstico após irradiação ou risco de efeito adverso. Excluíram-se trabalhos anteriores a 2021, relatos sem DOI, séries exclusivamente pré-clínicas, estudos sem separação dos pacientes irradiados e pesquisas restritas à terapia com radioligantes em doença metastática. Quando várias publicações clínicas examinaram o mesmo ensaio, foram mantidas as análises que acrescentaram validação, interação terapêutica ou seguimento relevante. Revisões serviram para contextualização, mas resultados numéricos foram extraídos preferencialmente das pesquisas originais.

A extração contemplou cenário clínico, plataforma, material biológico, tamanho amostral, tratamento comparado, desfecho, medida de efeito, teste de interação, validação externa e limitações. O marcador foi classificado como prognóstico quando associado ao desfecho após ajuste clínico, e como preditivo somente diante de efeito diferencial entre tratamentos ou doses. Evidências oriundas de amostras arquivadas de ensaios randomizados receberam maior peso, seguidas por validações prospectivas, coortes



retrospectivas e estudos exploratórios. Essa hierarquia evita equiparar acurácia classificatória a demonstração de benefício terapêutico individual.

A síntese foi narrativa e organizada conforme a decisão clínica potencialmente modificável: intensidade sistêmica, dose de radiação, volumes, vigilância e prevenção de toxicidade. Não foi realizada metanálise, porque plataformas, limiares, *endpoints* e populações eram substancialmente heterogêneos. Para cada tecnologia, foram contrastados validade analítica, validade clínica, utilidade clínica e prontidão de implementação. Resultados conflitantes foram mantidos, sobretudo em hipóxia e radiômica, pois revelam problemas de transportabilidade. As conclusões foram calibradas ao desenho original, evitando inferir causalidade, omissão segura de tratamento ou generalização além do cenário testado.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo apresenta uma análise crítica das evidências recentes sobre biomarcadores aplicados à radioterapia no câncer de próstata, organizando-os segundo sua função, maturidade clínica e impacto potencial nas decisões terapêuticas. O capítulo aborda desde a taxonomia funcional e estado de prontidão das diferentes plataformas, passando pela avaliação do PSA e dos marcadores clínico-patológicos, até os classificadores transcriptômicos tumorais e sua validade prognóstica. Além disso, discute a integração multimodal, os desafios de implementação e a agenda de pesquisa necessária para que esses biomarcadores possam ser incorporados de forma responsável. Assim, o capítulo demonstra que, embora haja avanços significativos, a maioria dos biomarcadores ainda carece de validação prospectiva e utilidade clínica comprovada, reforçando a necessidade de cautela e rigor metodológico antes da adoção rotineira na prática assistencial.

3.1 TAXONOMIA FUNCIONAL E ESTADO DE PRONTIDÃO

Nos últimos anos, diferentes estudos têm mostrado que a maioria dos biomarcadores em câncer de próstata atua principalmente no refinamento do prognóstico, enquanto apenas alguns apresentam potencial para orientar intervenções radioterápicas específicas. Classificadores transcriptômicos estimam metástase e mortalidade; a imagem molecular redefine extensão; a radiômica descreve o fenótipo espacial; e variantes germinativas buscam antecipar toxicidade. Essas funções são complementares e não intercambiáveis (Liu et al., 2022). Um teste excelente para recorrência pode não indicar escalonamento de dose, enquanto um marcador de toxicidade não informa controle tumoral. A implementação deve começar pela decisão clínica explícita que o teste pretende alterar e pela consequência prevista de resultados positivos ou negativos (Sutera et al., 2022).

Validade analítica exige reprodutibilidade entre laboratórios, *scanners* e métodos de segmentação. Validade clínica requer discriminação e calibração populacional; utilidade pressupõe que utilizar o



resultado melhora desfechos ou decisões. Muitos modelos chegam apenas às duas primeiras etapas. Assinaturas geradas em prostatectomia podem perder desempenho em biópsias, e algoritmos treinados em lâminas antigas podem falhar após mudança de coloração ou digitalizador. Radiômica também é sensível à aquisição e reconstrução, impedindo tratar área sob a curva como prontidão assistencial (Spohn et al., 2025; Zhong et al., 2023).

O padrão convincente para predição é a interação reproduzida em estudos randomizados, com limiar pré-especificado e plano analítico bloqueado. Ainda assim, análises retrospectivas de tecido arquivado podem sofrer seleção, perda de amostras e desequilíbrio entre casos disponíveis e população original. O efeito absoluto depende do risco basal: mesma razão de risco pode produzir benefício mínimo em paciente de baixo risco e relevante em doença agressiva. Por isso, um biomarcador deve ser interpretado conjuntamente com idade, comorbidades, dose, técnica, uso hormonal e estimativa concorrente de mortalidade (Dal Pra et al., 2025).

A Tabela 1 resume a função dominante, a decisão pretendida e o nível de prontidão das plataformas. PSA e imagem molecular já participam do cuidado, embora não sejam biomarcadores preditivos universais. Decipher possui validação prognóstica robusta; PORTOS e patologia digital apresentam evidência emergente de interação. Hipóxia, radiômica e biópsia líquida permanecem investigacionais para adaptação rotineira. Assinaturas germinativas de microRNA avançaram em validação de toxicidade, mas seu emprego para modificar fracionamento ainda exige demonstração prospectiva de benefício líquido, incluindo controle oncológico e qualidade de vida (Kishan et al., 2022).

Tabela 1 – Taxonomia funcional e prontidão clínica dos biomarcadores em radioterapia prostática

Plataforma	Função dominante	Decisão potencial	Prontidão e principal limitação
PSA e cinética	Prognóstica/monitoramento	Vigilância e investigação da falha	Uso clínico consolidado; limiares não selecionam intervenção específica.
Decipher/GPS/CCR	Predominantemente prognóstica	Intensidade hormonal e discussão de risco	Validação clínica ampla; interação terapêutica geralmente insuficiente.
PORTOS	Preditiva de resposta à dose	Escalonar ou desescalonar dose	Interação em dois ensaios; falta utilidade prospectiva biomarcador-dirigida.
Patologia digital por IA	Preditiva de benefício hormonal	Adicionar e prolongar privação androgênica	Interações randomizadas; plataforma proprietária e transportabilidade.
PSMA-PET/fluorociclovina	Extensão e distribuição	Adaptar volumes e intensificar salvamento	Impacto clínico emergente; exame negativo não exclui doença microscópica.
Hipóxia e radiômica	Fenótipo espacial/prognóstico	Boost e radiosensibilização	Resultados inconsistentes e ausência de validação externa robusta.
ctDNA/RNA/CTC	Doença residual dinâmica	Monitoramento e terapia precoce	Baixa fração tumoral e inexistência de limiar acionável no localizado.
PROSTOX/mirSNPs	Preditiva de toxicidade	Escolher fracionamento e aconselhar risco	Validação promissora; falta ensaio de impacto e replicação independente.

Fonte: elaboração própria (2026)



Embora diversos biomarcadores já tenham papel consolidado no manejo do câncer de próstata, como o PSA e a imagem molecular, a maioria ainda atua predominantemente como ferramenta prognóstica. Apenas alguns, como PORTOS e patologia digital por inteligência artificial, demonstram sinais consistentes de predição, mas carecem de validação prospectiva para uso rotineiro. Isso reforça que a incorporação clínica deve ser cautelosa, considerando não apenas a capacidade de discriminação, mas também a utilidade prática e o impacto real nas decisões terapêuticas.

3.2 PSA E MARCADORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Em análise individual de dezesseis ensaios randomizados, PSA igual ou superior a 0,1 ng/mL nos seis meses após radioterapia associou-se a piores desfechos tardios, tanto após irradiação isolada quanto combinada à privação androgênica. O estudo reuniu milhares de pacientes e sustenta o PSA precoce como marcador prognóstico. Entretanto, a associação não demonstra que alterar tratamento nesse limiar melhora sobrevida, nem define qual intervenção deve ser iniciada. Supressão hormonal, tempo até recuperação da testosterona e frequência das coletas precisam integrar a interpretação (Kwak et al., 2024; Spratt, 2024).

A recorrência bioquímica após radioterapia é definida pelo critério Phoenix, mas esse *endpoint* pode ocorrer anos depois da recaída molecular (Lee et al., 2024). Em coorte de 16.311 homens, a classificação do risco de recorrência após tratamento local discriminou mortalidade específica, mostrando que velocidade do PSA, intervalo até falha e características basais importam mais do que um valor isolado. A era da PET molecular intensifica essa tensão, pois lesões podem ser detectadas antes do limiar bioquímico convencional. Atualizar *endpoints* sem inflar sobrediagnóstico exigirá correlação com metástase, sintomas e mortalidade (Falagario et al., 2023).

PSA, grupo de grau e estágio continuam referências porque são baratos, amplamente disponíveis e clinicamente interpretáveis. Seu limite é a granularidade: não medem hipóxia, reparo do DNA, clonogenicidade ou radiosensibilidade normal. Modelos moleculares devem demonstrar ganho incremental sobre essas variáveis, preferencialmente por calibração, análise de decisão e benefício líquido, não apenas por significância multivariada. Também devem informar se a mudança de categoria altera conduta. Sem essa etapa, o teste pode aumentar custo e ansiedade sem reduzir metástase, mortalidade ou toxicidade em contextos com recursos limitados (Spohn et al., 2025).

3.3 CLASSIFICADORES TRANSCRIPTÔMICOS TUMORAIS

O Decipher, classificador de expressão de 22 genes, concentra a evidência prognóstica mais extensa no contexto radioterápico. Na análise auxiliar do NRG/RTOG 9601, material de 352 pacientes com recorrência pós-prostatectomia mostrou associação independente entre escore elevado, metástase distante, mortalidade específica e sobrevida global (Salberg et al., 2022). O benefício absoluto da adição prolongada



de bicalutamida pareceu variar pelo risco genômico, mas a interação formal não foi estatisticamente conclusiva. Assim, o ensaio apoia estratificação prognóstica e geração de hipóteses, não uma regra isolada para omitir ou prescrever hormonioterapia (Feng et al., 2021).

Em câncer de alto risco, a metanálise dos ensaios NRG/RTOG 9202, 9413 e 9902 avaliou 265 biópsias e confirmou associação do Decipher com metástase, mortalidade específica e sobrevida global. A origem em estudos randomizados fortalece a validade clínica, porém a disponibilidade de tecido em uma fração dos participantes limita representatividade. O estudo foi desenhado para prognóstico, sem poder suficiente para interações terapêuticas. Seu uso atual é refinar risco dentro de uma categoria clínica, apoiando decisão compartilhada e desenho de ensaios (Nguyen et al., 2023).

No NRG/RTOG 0126, 215 homens com risco intermediário e seguimento de 12,8 anos tiveram biópsias analisadas pelo Decipher. O escore foi independentemente prognóstico para progressão, falha bioquímica, metástase e mortalidade específica. A incidência de metástase em dez anos foi substancialmente menor no grupo genômico baixo do que no alto, demonstrando heterogeneidade oculta pelos critérios clínicos. Contudo, diferenças aparentes no benefício absoluto do escalonamento de dose não equivalem a interação validada. O marcador informa risco com robustez maior do que determina sensibilidade específica à dose (Spratt et al., 2023a).

O *Genomic Prostate Score* de 17 genes demonstrou valor prognóstico após radioterapia externa. Em coortes tratadas, o escore associou-se a recorrência bioquímica, metástase distante e mortalidade relacionada ao câncer, acrescentando informação às variáveis clinicopatológicas. Entretanto, a ausência de comparação randomizada entre tratamentos impede concluir que pontuação alta seleciona maior dose, braquiterapia ou duração hormonal. Situação semelhante ocorre com outros painéis comerciais: associação com desfecho após terapia não identifica qual alternativa produziria resultado. Essa distinção deve constar no laudo e no consentimento informado (Janes et al., 2023; Jairath et al., 2021).

O *Clinical Cell-Cycle Risk* combina expressão gênica do ciclo celular e risco clínico. Estudos relacionaram valores à metástase após radioterapia e propuseram um limiar abaixo do qual a privação androgênica poderia ser dispensada. Uma análise estimou benefício absoluto hormonal mediante modelo que aplicou redução relativa derivada de metanálise a uma coorte irradiada, e não por interação observada em ensaio randomizado. O método é útil para quantificação de risco, mas suas premissas não substituem validação prospectiva da omissão terapêutica em pacientes baixos (Tward et al., 2022; Tward et al., 2024).

3.4 INTEGRAÇÃO, IMPLEMENTAÇÃO E AGENDA DE PESQUISA.

Nenhum biomarcador isolado representa toda a cadeia causal da resposta. Uma arquitetura clinicamente útil deve combinar risco tumoral, extensão por imagem, radiosensibilidade, benefício sistêmico e tolerância do hospedeiro, mantendo modelos parcimoniosos. A ordem importa: primeiro se



define a decisão; depois, estima-se risco sem o teste; por fim, verifica-se quanto o marcador muda probabilidade e conduta. Integrações multimodais exigem validação temporal e geográfica, manejo de dados ausentes e calibração contínua. Complexidade adicional somente se justifica quando produz benefício líquido superior ao modelo clínico-dosimétrico de referência (Spohn et al., 2025).

Ensaio futuros devem usar desenho prospectivo-retrospectivo rigoroso ou incorporação integral do biomarcador, amostra suficiente para interação e endpoints clinicamente relevantes. Limiar, plataforma e algoritmo precisam ser bloqueados antes da análise. Estratégias de desintensificação requerem margem de não inferioridade e seguimento longo, enquanto intensificação deve demonstrar ganho absoluto que compense toxicidade. Bancos de tecido, lâminas, imagem, plasma e dosimetria devem ser vinculados a dados de qualidade de vida. A Tabela 2 evidencia que os avanços mais sólidos resultaram justamente de reutilização planejada de ensaios randomizados com desfechos maduros.

Tabela 2 – Estudos clínicos centrais e interpretação do nível de evidência

Estudo	Cenário/amostra	Biomarcador	Achado principal	Leitura crítica
Feng et al. (2021)	RTOG 9601; n=352	Decipher	Associação independente com metástase, mortalidade específica e global.	Prognóstico; interação hormonal não conclusiva.
Jani et al. (2021)	Salvamento; n=165	PET-fluorociclovina	Sobrevida livre de eventos em 3 anos: 75,5% versus 63,0%.	Estratégia de imagem melhorou resultado; não mede radiosensibilidade.
Kwak et al. (2024)	16 ensaios; milhares de pacientes	PSA em 6 meses	PSA $\geq 0,1$ ng/mL associou-se a piores desfechos tardios.	Prognóstico; intervenção no limiar não validada.
Dal Pra et al. (2025)	RTOG 0126 e SAKK 09/10; n=215/226	PORTOS	Interação reproduzida com escalonamento de dose.	Melhor evidência de predição da dose; análise retrospectiva.
Spratt et al. (2023b)	RTOG 9408; n=1.594	IA histopatológica	ADT curta reduziu metástase no grupo positivo, não no negativo.	Interação preditiva; requer portabilidade e governança.
Armstrong et al. (2025)	RTOG 9202; n=1.192	IA histopatológica	ADT longa beneficiou positivos; ausência de benefício mensurável nos negativos.	Interação significativa; validação externa independente necessária.
Belliveau et al. (2025)	Salvamento fase II; n=128	PSMA-PET	Intensificação guiada reduziu falha, HR 0,50.	Sinal clínico; seguimento curto e confirmação fase III necessária.
Zhong et al. (2025)	RT + ADT; n=178	Radiômica e hipóxia	Incremento preditivo pequeno; hipóxia não melhorou o modelo.	Retrospectivo, sem validação externa.
Kishan et al. (2025)	MIRAGE; n=148	PROSTOX	AUC 0,762 para toxicidade GU tardia após SBRT.	Validação prospectiva; sensibilidade moderada e utilidade não demonstrada.

Fonte: elaboração própria (2026)

Equidade é requisito metodológico, não complemento. Assinaturas podem perder calibração em populações sub-representadas por diferenças de ancestralidade, prevalência, acesso diagnóstico e



tratamento subsequente. Algoritmos de imagem também incorporam características do equipamento e do serviço. Antes da adoção, o desempenho deve ser estratificado por raça ou cor autodeclarada, ancestralidade genômica, idade, comorbidade e instituição, sem utilizar categorias sociais como substitutos biológicos. Estudos de custo-efetividade devem incluir infraestrutura, falhas técnicas e oportunidade, sobretudo em sistemas públicos onde PSA e variáveis clínicas permanecem o comparador realista (Spohn et al., 2025).

Os estudos resumidos na Tabela 2 mostram que os avanços mais sólidos em biomarcadores radioterápicos derivam da reutilização planejada de ensaios randomizados com desfechos maduros. Ainda assim, muitos achados permanecem em caráter exploratório ou retrospectivo, o que limita sua aplicação imediata. A leitura crítica reforça que a evidência atual é suficiente para apoiar estratificação de risco e geração de hipóteses, mas não para substituir critérios clínicos tradicionais sem validação prospectiva robusta e demonstração de benefício líquido.

A Tabela 3 propõe uma rota de translação baseada em finalidade, validação e ação. Classificadores prognósticos podem apoiar discussão de risco; PSMA-PET pode orientar volumes em contextos definidos; e biomarcadores preditivos devem ser aplicados no cenário validado ou em pesquisa. PORTOS, patologia digital e PROSTOX representam fronteiras: resposta tumoral à dose, benefício de hormonioterapia e toxicidade do hospedeiro. A personalização completa dependerá de combinar essas dimensões sem transformar incerteza algorítmica em decisão automática ou desigual (Dal Pra et al., 2025; Armstrong et al., 2025; Kishan et al., 2023).

Tabela 3 – Requisitos para translação de um biomarcador à radioterapia personalizada

Domínio	Requisito antes da incorporação clínica
Finalidade	Definir a decisão, a população, o momento do teste e as ações para resultados positivo, negativo ou inconclusivo.
Validade analítica	Padronizar material, processamento, algoritmo, limiar, controle de qualidade e reprodutibilidade entre centros.
Validade clínica	Demonstrar calibração, discriminação e transporte temporal, geográfico e demográfico além da coorte de descoberta.
Utilidade clínica	Comprovar interação quando preditivo, benefício líquido, segurança da omissão ou intensificação e valor incremental.
Implementação	Avaliar custo, acesso, interoperabilidade, transparência, equidade, auditoria e monitoramento pós-incorporação.

Fonte: elaboração própria (2026).

Diante disso, a translação de biomarcadores para a prática clínica exige uma rota estruturada, que vai desde a definição clara da finalidade até a avaliação de custo e equidade. Isso significa que não basta demonstrar associação estatística ou acurácia técnica: é necessário comprovar utilidade clínica, segurança da intensificação ou desintensificação terapêutica e viabilidade de implementação em diferentes contextos. Dessa forma, a personalização da radioterapia só será possível quando os biomarcadores atenderem a critérios rigorosos de validade e impacto real na qualidade de vida dos pacientes.



4 CONCLUSÃO

Este trabalho cumpriu seus objetivos ao analisar de forma crítica as limitações atuais e perspectivas dos biomarcadores na radioterapia personalizada do câncer de próstata. Foram classificados quanto à sua função prognóstica ou preditiva, sintetizadas as evidências clínicas mais recentes, identificadas barreiras analíticas, metodológicas e de implementação, e propostos critérios para incorporação responsável. Assim, a revisão não apenas organizou o estado da arte, mas também ofereceu uma estrutura prática para orientar futuras pesquisas e decisões clínicas, reforçando que a personalização segura da radioterapia depende de validação prospectiva, integração multimodal e avaliação de impacto real sobre desfechos oncológicos e qualidade de vida.

A revisão demonstrou que o campo avançou de marcadores gerais de risco para instrumentos vinculados a decisões específicas, mas a maturidade permanece desigual. PSA e classificadores transcriptômicos aprimoram prognóstico; imagem molecular modifica estadiamento e volumes; e radiômica, hipóxia e biópsia líquida ainda carecem de transportabilidade. A contribuição central desse estudo consistiu em mostrar que prognóstico desfavorável não equivale a benefício de intensificação. Para personalizar radioterapia com segurança, o biomarcador deve provar validade analítica, desempenho externo e efeito incremental sobre uma decisão clínica previamente definida.

Entre as evidências examinadas, PORTOS apresentou interação reproduzida com escalonamento de dose em amostras de dois ensaios randomizados, enquanto modelos de patologia digital identificaram benefício diferencial de privação androgênica curta ou prolongada. Esses resultados são promissores, porém derivam majoritariamente de análises retrospectivas de materiais arquivados e dependem de plataformas específicas. Decipher e outros classificadores permanecem mais consolidados como prognósticos do que preditivos. Portanto, omissão de dose, hormonioterapia ou campos não deve ser baseada exclusivamente nesses testes fora do cenário em que foram validados.

A personalização também deve prevenir dano evitável. Assinaturas germinativas de microRNA alcançaram validação para toxicidade geniturinária tardia, mas ainda precisam demonstrar que uma conduta alternativa guiada pelo resultado preserva controle tumoral e melhora qualidade de vida. O mesmo princípio se aplica à PET e aos marcadores circulantes: detectar mais cedo ou com maior sensibilidade não garante melhor desfecho. Utilidade clínica exige que cada resultado produza uma ação padronizada, mensurável e comparada à prática habitual, incorporando preferências, comorbidades, custo e acesso.

Como perspectiva, recomenda-se integrar dados clínicos, transcriptômicos, histológicos, de imagem, dosimétricos e germinativos em ensaios prospectivos com limiares bloqueados, testes de interação e validação multicêntrica. Repositórios interoperáveis e auditoria de algoritmos permitirão avaliar deriva, equidade e reprodutibilidade. Pesquisas futuras devem priorizar desintensificação segura, intensificação seletiva e adaptação da dose com endpoints de metástase, mortalidade, toxicidade e qualidade de vida. A



radioterapia personalizada será efetiva quando reduzir simultaneamente recorrência e tratamento desnecessário, sem ampliar desigualdades ou substituir julgamento multidisciplinar por escores opacos.

REFERÊNCIAS

ARMSTRONG, A. J.; LIU, V. Y. T.; SELVARAJU, R. R. et al. Development and validation of an artificial intelligence digital pathology biomarker to predict benefit of long-term hormonal therapy and radiotherapy in men with high-risk prostate cancer across multiple phase III trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 43, n. 32, p. 3494-3504, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00365>

BELLIVEAU, C.; SAAD, F.; DUPLAN, D. et al. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography-guided intensification of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a phase 2 randomized clinical trial. **JAMA Oncology**, v. 11, n. 12, p. 1431-1438, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.3746>

BRAY, F.; LAVERSANNE, M.; SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229-263, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

DAL PRA, A.; GHADJAR, P.; RYU, H. M. et al. Predicting dose response to prostate cancer radiotherapy: validation of a radiation signature in the randomized phase III NRG/RTOG 0126 and SAKK 09/10 trials. **Annals of Oncology**, v. 36, n. 5, p. 572-582, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.01.017>

DANTAS, H. L. L. et al. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334-345, 2022. DOI: [10.24276/rrecien2022.12.37.334-345](https://doi.org/10.24276/rrecien2022.12.37.334-345)

FALAGARIO, U. G.; ABBADI, A.; REMMERS, S. et al. Biochemical recurrence and risk of mortality following radiotherapy or radical prostatectomy. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 9, e2332900, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.32900>

FENG, F. Y.; HUANG, H. C.; SPRATT, D. E. et al. Validation of a 22-gene genomic classifier in patients with recurrent prostate cancer: an ancillary study of the NRG/RTOG 9601 randomized clinical trial. **JAMA Oncology**, v. 7, n. 4, p. 544-552, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7671>

JAIRATH, N. K.; DAL PRA, A.; VINCE, R. et al. A systematic review of the evidence for the Decipher genomic classifier in prostate cancer. **European Urology**, v. 79, n. 3, p. 374-383, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.021>

JANES, J. L.; BOYER, M. J.; BENNETT, J. P. et al. The 17-gene Genomic Prostate Score test is prognostic for outcomes after primary external beam radiation therapy in men with clinically localized prostate cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 115, n. 1, p. 120-131, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.06.101>

JANI, A. B.; SCHREIBMANN, E.; GOYAL, S. et al. 18F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single-centre, open-label, phase 2/3 randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10288, p. 1895-1904, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00581-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00581-X)



KISHAN, A. U.; MARCO, N.; MA, T. M. et al. Application of a genetic signature of late genitourinary toxicity in SCIMITAR, a post-operative stereotactic body radiotherapy trial. **Clinical and Translational Radiation Oncology**, v. 39, 100594, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100594>

KISHAN, A. U.; MARCO, N.; SCHULZ-JAAVALL, M. B. et al. Germline variants disrupting microRNAs predict long-term genitourinary toxicity after prostate cancer radiation. **Radiotherapy and Oncology**, v. 167, p. 226-232, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.12.040>

KISHAN, A. U.; MCGREEVY, K.; VALLE, L. et al. Validation and derivation of miRNA-based germline signatures predicting radiation toxicity in prostate cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 31, n. 12, p. 2530-2538, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-3951>

KWAK, L.; RAVI, P.; ARMSTRONG, J. G. et al. Prognostic impact of prostate-specific antigen at 6 months after radiotherapy in localized prostate cancer: an individual patient data analysis of randomized trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 42, n. 18, p. 2132-2138, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00762>

LEE, E.; OLIVEIRA, L. D.; DAIRO, O. et al. PTEN loss is associated with adverse outcomes in the setting of salvage radiotherapy. **European Urology Oncology**, v. 7, n. 6, p. 1513-1519, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.06.008>

LI, H.; GONG, Q.; LUO, K. Biomarker-driven molecular imaging probes in radiotherapy. **Theranostics**, v. 14, n. 10, p. 4127-4146, 2024. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.97768>

LIU, W.; ZHONG, J.; FROOD, R. et al. Imaging biomarkers in prostate stereotactic body radiotherapy: current review and clinical trial protocol. **Frontiers in Oncology**, v. 12, 863848, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.863848>

NGUYEN, P. L.; HUANG, H. C. R.; SPRATT, D. E. et al. Analysis of a biopsy-based genomic classifier in high-risk prostate cancer: meta-analysis of the NRG/RTOG 9202, 9413, and 9902 phase III randomized trials. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 116, n. 3, p. 521-529, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.12.035>

REARDON, M. D.; BIBBY, B. A. S.; THIRUTHANEESWARAN, N. et al. Hypoxia-associated gene signatures are not prognostic in high-risk localized prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy and radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 121, n. 3, p. 752-760, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.10.002>

SALBERG, U. B.; SKINGEN, V. E.; FJELDBO, C. S. et al. A prognostic hypoxia gene signature with low heterogeneity within the dominant tumour and the surrounding benign tissue in prostate cancer patients. **British Journal of Cancer**, v. 127, n. 2, p. 321-328, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01782-x>

SPOHN, S. K. B.; AEBERSOLD, D. M.; ALBRECHT, C. et al. Biomarkers in prostate cancer: current status and future directions in radiotherapy—a statement from the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 201, n. 8, p. 759-766, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-025-02388-x>



SPRATT, D. E. Prostate-specific antigen nadir postradiotherapy in localized prostate cancer: is it prognostic or predictive? **Journal of Clinical Oncology**, v. 42, n. 18, p. 2113-2116, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02689>

SPRATT, D. E.; LIU, V. Y. T.; MICHALSKI, J. et al. Genomic classifier performance in intermediate-risk prostate cancer: results from NRG Oncology/RTOG 0126 randomized phase III trial. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 117, n. 2, p. 370-377, 2023a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.04.010>

SPRATT, D. E.; TANG, S.; SUN, Y. et al. Artificial intelligence predictive model for hormone therapy use in prostate cancer. **NEJM Evidence**, v. 2, n. 8, EVIDoa2300023, 2023b. DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300023>

SUTERA, P.; DEEK, M. P.; VAN DER EECKEN, K. et al. Genomic biomarkers to guide precision radiotherapy in prostate cancer. **The Prostate**, v. 82, suppl. 1, p. S73-S85, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.24373>

TWARD, J. D.; LENZ, L.; FLAKE, D. D. et al. Clinical cell-cycle risk score is associated with metastasis after radiation therapy and provides guidance on when to forgo combined androgen deprivation therapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 113, n. 1, p. 66-76, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.09.034>

TWARD, J. D.; LENZ, L.; GUTIN, A. et al. Using the cell-cycle risk score to predict the benefit of androgen-deprivation therapy added to radiation therapy in patients with newly diagnosed prostate cancer. **JCO Precision Oncology**, v. 8, e2300722, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.23.00722>

WEGENER, E.; NG, M.; GUERRIERI, M. et al. Artificial intelligence supported decision-making for testosterone suppression in prostate cancer (ASTuTE): protocol for a multicentre implementation trial. **BMC Cancer**, v. 25, 250, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13622-1>

ZHONG, J.; DAVEY, A.; FROOD, R. et al. Combining MRI radiomics, hypoxia gene signature score and clinical variables to predict biochemical recurrence-free survival after prostate radiotherapy. **La Radiologia Medica**, v. 130, n. 8, p. 1139-1148, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11547-025-02037-4>

ZHONG, J.; FROOD, R.; MCWILLIAM, A. et al. Prediction of prostate tumour hypoxia using pre-treatment MRI-derived radiomics: a feasibility study. **La Radiologia Medica**, v. 128, n. 7, p. 765-774, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01644-3>