

Relevância dos aspectos clínicos na cistite actínica tardia em pacientes pós-radioterapia pélvica

João Henrique Affiune de Freitas¹, José Victor Lisboa Cardoso Gomes¹, Juliana Castro Dourado Pinezi^{1*}

¹ Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina e Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

* Autor correspondente: Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina e Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO, Câmpus I, Área 4, Av. Universitária nº 1.440, Setor Universitário, Goiânia, Goiás, CEP 74605-010 Telefone: +55 (62) 3946-1486
Endereço de e-mail: dourado.pinezi@uol.com.br

RESUMO

Apesar da reconhecida eficácia, a radioterapia pode induzir efeitos colaterais em órgãos normais adjacentes ao tumor, sendo a cistite actínica um dos eventos adversos potenciais na radioterapia pélvica. A gravidade desta condição pode ser categorizada segundo a escala do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), que varia do grau 0 (ausência de alterações) ao grau 5 (morte relacionada ao efeito colateral da radioterapia), auxiliando os profissionais na escolha do tratamento mais apropriado. O objetivo da revisão foi elucidar como os estudos avaliam a severidade da cistite actínica tardia, enfatizando o impacto da idade do paciente e da dose da radioterapia na incidência e gravidade dos sintomas crônicos apresentados. Vinte e oito artigos foram selecionados para análise de seus dados. A mediana do tamanho da amostra foi de 300, variando de 47 a 3216 pacientes, com idade média de $67,4 \pm 3,5$ anos. O período médio de acompanhamento foi de 61,3 meses (variando de 6 a 230 meses), incluindo pacientes com tumores locais e localmente avançados, excluindo-se estudos sobre doenças metastáticas. A revisão revelou variações significativas na avaliação da incidência e gravidade da cistite actínica entre os estudos. A maior ênfase dos artigos para análises de prognóstico e resposta terapêutica evidenciou que os oncologistas dão pouca relevância para o estudo dos efeitos colaterais urinários tardios da radioterapia, apesar do grande impacto na qualidade de vida dos pacientes que sobrevivem à doença. A carência de detalhamento específico sobre os sintomas urinários limita a análise estatística para determinar a influência de variáveis como idade e dose da radioterapia na cistite actínica tardia. Para análises futuras mais efetivas, é imprescindível

também o comprometimento dos autores em aderir às classificações estabelecidas de maneira padronizada.

PALAVRAS-CHAVE: cistite, radioterapia; câncer

INTRODUÇÃO

A radioterapia, reconhecida como um tratamento eficaz no combate a células tumorais, emprega radiação ionizante, notadamente raios-X, para erradicar células malignas (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023). Existem duas modalidades preeminentes: a teleterapia, que utiliza aceleradores de elétrons e mantém a fonte de radiação a cerca de um metro de distância do paciente, e a braquiterapia, que envolve a inserção de uma fonte encapsulada de radiação diretamente no tumor ou em contato com o paciente (MUNIZ, 2008, p. 998–1004). Apesar da reconhecida eficácia, a radioterapia pode induzir efeitos colaterais em órgãos normais adjacentes ao tumor, sendo a cistite actínica um dos eventos adversos potenciais na radioterapia pélvica.

A cistite actínica caracteriza-se por uma inflamação da bexiga induzida pela exposição à radiação, manifestando-se com sintomas como hematúria, disúria, incontinência, hidronefrose e um risco elevado de infecções urinárias (HOFFMANN, 2020, p. 182-4). Em fases avançadas, podem surgir complicações como úlceras, telangiectasias, fístulas e redução da capacidade vesical (ZEQUI, 1997, p. 22-28). A avaliação da qualidade de vida dos pacientes é crucial para a gestão efetiva da cistite actínica, sendo os questionários EPIC-26 e IPSS ferramentas que podem ser usadas nesta análise. A gravidade desta condição pode ser categorizada segundo a escala do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), que varia do grau 0 (ausência de alterações) ao grau 5 (morte relacionada ao efeito colateral da radioterapia), auxiliando os profissionais na escolha do tratamento mais apropriado (LIMA JÚNIOR, G. C. B.; 1997, p. 22-8).

OBJETIVO

O objetivo da revisão foi elucidar como os estudos avaliam a severidade da cistite actínica tardia, enfatizando o impacto da idade do paciente e da dose da radioterapia na incidência e gravidade dos sintomas crônicos apresentados.

METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido com a pergunta norteadora: "A idade do paciente e a dose da radioterapia tem associação com a incidência e gravidade da cistite actínica tardia em pacientes submetidos a radioterapia pélvica?". Para isso, realizamos uma revisão sistemática, orientada pelo *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* e seguindo os critérios PRISMA, sem conflitos de interesse dos autores. A busca se concentrou nas bases de dados PUBMED e COCHRANE, sem restrição de data de publicação, utilizando os filtros "Human" e "English".

Incluímos estudos clínicos primários com seguimento clínico de no mínimo seis meses, de modo que trouxessem os dados dos efeitos colaterais crônicos da radioterapia pélvica em câncer de colo de útero, endométrio, reto e próstata. Excluímos os estudos com metodologias inadequadas (pontuação abaixo de 80%) segundo o *Mixed Method Assessment Tool* (MMAT), aqueles focados exclusivamente em braquiterapia, os estudos experimentais ou secundários e os inacessíveis nas bases de dados.

Da seleção inicial de 3353 artigos (1232 do PUBMED e 2121 da COCHRANE), após exclusão de duplicatas (n=318), restaram 3035 artigos. Destes, 154 foram selecionados e avaliados pelo MMAT, resultando em 28 artigos para análise de dados. A coleta de dados foi manual, em duplas, e registrada em planilha do Microsoft Excel, seguida de análise estatística no software SPSS v.29.0.

RESULTADOS

A mediana do tamanho da amostra foi de 300, variando de 47 a 3216 pacientes, com idade média de $67,4 \pm 3,5$ anos. A maioria dos artigos tratava de radioterapia para câncer de próstata e, por isso, o grupo de artigos avaliados incluía predominantemente pacientes masculinos (78,6%), com 14,3% de estudos com pacientes femininos e 3,7% abrangendo ambos os sexos.

O período médio de acompanhamento foi de 61,3 meses (variando de 6 a 230 meses), incluindo pacientes com tumores locais e localmente avançados, excluindo-se estudos sobre doenças metastáticas.

Vinte e um artigos abordaram o tratamento do câncer de próstata, enquanto o câncer de colo de útero, endométrio e reto foram temas de dois artigos cada, e um estudo abordou a radioterapia em câncer de próstata e de bexiga. Observou-se grande variação nas técnicas de radioterapia, no fracionamento de doses e na dose total prescrita, o que limitou a análise estatística da incidência e gravidade da cistite actínica em relação à dose.

DISCUSSÃO

O desfecho primário de muitos estudos foi a resposta ao tratamento comparando diferentes técnicas e doses de radioterapia e algumas vezes apresentando como desfecho secundário a ocorrência de recidiva/progressão da doença ou morte pelo tumor, mas os autores não detalhavam os efeitos colaterais tardios que ocorriam na evolução dos pacientes, o que resultou numa porcentagem expressiva de artigos excluídos.

Entre a minoria de trabalhos que demonstravam os dados referentes aos eventos adversos crônicos, observou-se a falta de padronização na classificação dos sintomas urinários e a ausência de detalhamento específico sobre a hematúria, disúria e frequência urinária, o que prejudica a avaliação da incidência na literatura de cistite actínica grave e inviabiliza comparações efetivas entre os estudos para melhor compreensão dos fatores de risco e da fisiopatologia deste efeito colateral.

CONCLUSÃO

A revisão revelou variações significativas na avaliação da incidência e gravidade da cistite actínica entre os estudos. A maior ênfase dos artigos para análises de prognóstico e resposta terapêutica evidenciou que os oncologistas dão pouca relevância para o estudo dos efeitos colaterais urinários tardios da radioterapia, apesar do grande impacto na qualidade de vida dos pacientes que sobrevivem à doença. A carência de detalhamento específico sobre os sintomas urinários limita a análise estatística para determinar a influência de variáveis como idade e dose da radioterapia na cistite actínica tardia. Para análises futuras mais

efetivas, é imprescindível também o comprometimento dos autores em aderir às classificações estabelecidas de maneira padronizada.

REFERÊNCIAS

1. INCA. Radioterapia. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/radioterapia>>. Acesso em: 31 ago. 2023.
2. Associação Portuguesa de Radioterapia. História da Radioterapia. Disponível em: <<https://art-radioterapia.pt/historia-2/#:~:text=A>>. Acesso em: 16 out. 2023.
3. HALPERIN, E. C.; PEREZ, C. A.; BRADY, L. W. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
4. MUNIZ, R. M. et al. The oncologic radiotherapy experience for patients: a poison-drug. *Rev Latino-Am Enfermagem*, v. 16, n. 6, p. 998-1004, 2008.
5. HOFFMANN, L. Y. et al. Actinic cystitis associated with urinary tract infection by *Candida glabrata* as a differential diagnosis of pudendal neuralgia. Case report. *Braz J Pain*, v. 3, n. 2, p. 182-184, 2020.
6. ZEQUI, S. C. et al. Atualização: Complicações actínicas do sistema genital e urinário. *Acta Oncol Bras*, v. 17, n. 1, p. 22-28, 1997.
7. LIMA JÚNIOR, G. C. B. et al. Tratamento do carcinoma do canal anal com radioterapia e quimioterapia concomitantes. Resultados preliminares do Hospital do Câncer A. C. Camargo. *Rev Col Bras Cir*, v. 28, n. 1, p. 30-38, 2000.
8. MATTOS, R. C. de. Expressão do fator induzido por hipóxia e do fator de crescimento do endotélio vascular em bexigas irradiadas. Rio de Janeiro, 2019.
9. PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n71, 2021.
10. MORTON, G. et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol*, v. 146, p. 90-96, 2020.
11. TALCOTT, J. A. Patient-Reported Long-term Outcomes After Conventional and High-Dose Combined Proton and Photon Radiation for Early Prostate Cancer. *JAMA*, v. 303, n. 11, p. 1046, 2010.

12. LIENG, H. et al. PO-0736: Long term outcomes of IG-IMRT dose-escalation to pelvis and prostate for advanced prostate cancer. *Radiother Oncol*, v. 123, S387-S387, 2017.
13. CHANG, P. et al. Relief of Urinary Symptom Burden after Primary Prostate Cancer Treatment. *J Urol*, v. 197, n. 2, p. 376-384, 2017.
14. POLLACK, J. et al. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Br J Surg*, v. 93, n. 12, p. 1519-1525, 2006.
15. VAN et al. Health related quality of life and symptoms after pelvic lymphadenectomy or radiotherapy vs. no adjuvant regional treatment in early stage endometrial carcinoma: A large population-based study. *Gynecol Oncol*, v. 127, n. 1, p. 153-160, 2012.
16. KERLEAU, C. et al. Long-term quality of life among localised prostate cancer survivors: QALIPRO population-based study. *Eur J Cancer*, v. 63, p. 143-153, 2016.
17. NABID, A. et al. Comparison of urinary toxicity between patient reported outcomes and physician evaluation in high risk prostate cancer treated with radiotherapy and hormonal therapy: data from a phase II trial. *Qual Life Res*, v. 28, Suppl 1, p. 1-190, 2019.
18. SAĞLAM, E. et al. The Quality of Life Comparison After Neoadjuvant Two Weeks of Intermediate Course and Long Course Chemoradiation Therapy in Local Advanced Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 99, n. 2, E160-E160, 2017.
19. DUNCAN, G.; PHILIPS, N.; PICKLES, T. Report on the quality of life analysis from the phase III trial of pion versus photon radiotherapy in locally advanced prostate cancer. *Eur J Cancer*, v. 36, n. 6, p. 759-765, 2000.
20. VAN VULPEN, M. et al. OC-0282: FLAME randomised trial: 95Gy MRI boost vs 77Gy prostate radiotherapy: toxicity and quality of life. *Radiother Oncol*, v. 119, S132-S132, 2016.
21. CHRISTIE, D. et al. Delayed rectal and urinary symptomatology in patients treated for prostate cancer by radiotherapy with or without short term neoadjuvant androgen deprivation. *Radiother Oncol*, v. 77, n. 2, p. 117-125, 2005.
22. KUBAN, D. A. et al. Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 70, n. 1, p. 67-74, 2008.
23. MARTIN, S. E. et al. Incidence and Morbidity of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis in Prostate Cancer. *Urology*, v. 131, p. 190-195, 2019.

24. HAK JAE KIM et al. Are Doses to ICRU Reference Points Valuable for Predicting Late Rectal and Bladder Morbidity after Definitive Radiotherapy in Uterine Cervix Cancer? *Tumori J*, v. 94, n. 3, p. 327-332, 2008.
25. BOERSMA, L. et al. Estimation of the Incidence of Late Bladder and Rectum Complications After High-Dose (70–78 Gy) Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer, Using Dose–Volume Histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 41, n. 1, p. 83-92, 1998.
26. FRANSSON, P. et al. Five-year prospective patient evaluation of bladder and bowel symptoms after dose-escalated radiotherapy for prostate cancer with the BeamCath® technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 66, n. 2, p. 430-438, 2006.
27. SCHAAKE, W. et al. The impact of gastrointestinal and genitourinary toxicity on health related quality of life among irradiated prostate cancer patients. *Radiother Oncol*, v. 110, n. 2, p. 284-290, 2014.
28. VAN PJ et al. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol*, v. 159, n. 1, p. 164-166, 1998.
29. MURTHY, V. et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. 2021, v. 39, n. 11, p. 1234-1242.
30. DIEPERINK, K. B. et al. Long-term follow-up 3 years after a randomized rehabilitation study among radiated prostate cancer survivors. *J Cancer Survivorship*, 2020.
31. HEEMSBERGEN, W. D. et al. Urinary Obstruction in Prostate Cancer Patients From the Dutch Trial (68 Gy vs. 78 Gy): Relationships With Local Dose, Acute Effects, and Baseline Characteristics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 78, n. 1, p. 19-25, 2010.
32. DE BOER, S. M. et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, v. 17, n. 8, p. 1114-1126, 2016.
33. CHOPRA, S. et al. Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 39, n. 33, p. 3682-3692, 2021.
34. DEARNALEY, D. P. et al. Eight-year outcomes of a phase III randomized trial of conventional versus hypofractionated high-dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer (CRUK/06/016): Update from

- the CHHiP Trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 38, n. 6_suppl, p. 325-325, 2020.
35. MYLONA, E. et al. Rectal and Urethro-Vesical Subregions for Toxicity Prediction After Prostate Cancer Radiation Therapy: Validation of Voxel-Based Models in an Independent Population. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 108, n. 5, p. 1189-1195, 2020.
 36. ZAPATERO, A. et al. Late Side Effects in Men With Intermediate- and High Risk Prostate Cancer Treated With High-Dose Radiation Therapy and Androgen Deprivation (DART 01/05): Secondary Endpoints From a Phase 3 Clinical Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 87, n. 2, p. S105-S105, 2013.
 37. HOFFMAN, K. et al. MP27-11 distinct side effect profiles after contemporary treatment of localized prostate cancer. *Journal of Urology*, v. 193, n. 4S, 2015.