

# INCIDÊNCIA E SEVERIDADE DA RETITE ACTÍNICA NO TRATAMENTO DE TUMORES PÉLVICOS: FATORES CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS RELACIONADOS

João Felipe Azevedo Arraes<sup>1</sup>, Pedro Henrique Porfírio Pereira<sup>1</sup>, Juliana Castro Dourado Pinezi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina e Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil*

*\*Autor correspondente: Coordenação de Medicina, Escola de Ciências Médicas e da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO, Câmpus I, Área 1, 5ª Avenida c/ Rua 235, qd. 71, nº 722, Setor Universitário, Goiânia, Goiás, CEP 74605-050  
Telefone: +55 (62) 3946-1486*

*Endereço de e-mail: dourado.pinezi@uol.com.br*

## RESUMO

O planejamento radioterápico tem por objetivo obter a dose terapêutica no tumor e reduzir os efeitos colaterais nos órgãos de risco dentro do campo de tratamento, contudo a radioterapia não está isenta de riscos e um dos efeitos adversos possíveis é a retite actínica crônica, uma inflamação do reto causada pela radiação que afeta a qualidade de vida dos pacientes. Os sintomas da retite actínica incluem tenesmo, diarreia e sangramento retal. Esta revisão foi feita para responder à pergunta: "quais os fatores que influenciam na incidência e severidade de retite actínica crônica em pacientes portadores de tumores pélvicos submetidos a radioterapia?". Nos 39 artigos avaliados, o número de participantes de pesquisa médio foi de  $176,7 \pm 148,8$  pacientes (mínimo 11 e máximo de 696). O tempo de seguimento médio foi de  $56,3 \pm 39,0$  meses (mínimo 12,6 e máximo de 228). Trinta e cinco artigos tinham pelo menos 24 meses de seguimento e 13 artigos tinham pelo menos 60 meses de seguimento. Os sítios do tumor primário dos artigos incluíram colo de útero (22), reto (10), endométrio (5), ovário (1) e colo de útero ou endométrio (1). O método de classificação da retite actínica tardia mais utilizado foi o *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* (16 artigos), seguido do *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTACE v3.0)* em onze, do *CTACE v4.0* (1) e de uma combinação entre o RTOG e o VRS em um. Não houve um padrão entre os artigos ao descrever a severidade da proctite, visto a grande variedade de métodos de classificação utilizados. A maior porcentagem de incidência de proctite grau  $\geq 3$  em braços dos artigos que usavam a classificação de efeitos colaterais tardios do RTOG foi em média  $9,7\% \pm 9,6\%$  (mínimo de 0,62% e máximo de 40%). Nenhum dos fatores de risco potencialmente relacionados à incidência e severidade da retite actínica avaliados nesta revisão mostrou ser estatisticamente significativo, contudo, isso pode estar relacionado a falta de homogeneidade na metodologia entre os artigos. Há necessidade de mais estudos focados na avaliação da proctite actínica com metodologia comparável entre diversos autores, de modo que a fisiopatologia deste efeito colateral possa ser mais bem conhecida e então melhor manejada.

**PALAVRAS-CHAVES:** retite actínica, radioterapia, tumor pélvico

## INTRODUÇÃO

A radioterapia é muito utilizada no tratamento de diversas neoplasias. No entanto, para tratar o tumor é necessário incluir alguns tecidos normais adjacentes os quais são afetados negativamente pela radiação. O planejamento radioterápico tem por objetivo obter a dose terapêutica no tumor e reduzir os efeitos colaterais nos órgãos de risco dentro do campo de tratamento. Ao tratar o câncer de próstata, por exemplo, o radioterapeuta considera a distribuição de dose não apenas no tumor, mas também na bexiga, no reto e no intestino delgado. O volume do reto recebendo >50 até 70 Gy em portadores de câncer de próstata foi demonstrado como tendo correlação significativa com toxicidade retal tardia. Pacientes submetidas a radioterapia para câncer ginecológico também são susceptíveis a toxicidade retal, tendo sido descrito 9% de Grau I a II e 7% de Grau 3 por alguns autores (HALPERIN, 2019, p. 1147).

A radioterapia não está isenta de riscos e um dos efeitos adversos possíveis é a retite actínica crônica, uma inflamação do reto causada pela radiação que afeta a qualidade de vida dos pacientes. Os sintomas da retite actínica incluem tenesmo, diarreia e sangramento retal (Krol et al, 2013, p. 273).

O reto, como um dos órgãos de risco na radioterapia pélvica, está sujeito a diversos efeitos colaterais, a depender da dose e do volume irradiado. Existem diversas técnicas utilizadas para reduzir os efeitos colaterais da radioterapia, como a associação da braquiterapia ao tratamento e os planejamentos computadorizados, contudo as pesquisas mostram que fatores genéticos e intrínsecos ao paciente podem a maior predisposição à retite actínica, porém, esses fatores ainda não estão completamente elucidados (HALPERIN, 2019, p. 1147).

Esta revisão focou na incidência e gravidade da retite em pacientes com tumores pélvicos não prostáticos e os possíveis fatores relacionados.

## OBJETIVO

Avaliar fatores relacionados a incidência e severidade da retite actínica no tratamento de tumores pélvicos incluindo tempo médio de seguimento, tipo de tumor, idade, sexo, concomitância de quimioterapia, realização de cirurgia pélvica prévia, técnica de radioterapia e dose de radioterapia.

## METODOLOGIA

Utilizamos a estratégia PICO (*Patient, Intervention, Comparison and Outcome*) para definir a pergunta a ser respondida pela pesquisa, sendo: "quais os fatores que influenciam na incidência e severidade de retite actínica crônica em pacientes portadores de tumores pélvicos submetidos a radioterapia?"

A partir da pergunta da pesquisa, foram estabelecidos os objetivos geral e específicos, e então definidos os descritores a serem utilizados nas buscas nas bases de dados PubMed e Cochrane. Nossos descritores foram: ("colorectal cancer" [Title/Abstract] OR "rectal cancer" [Title/Abstract] OR "cervical cancer" [Title/Abstract] OR "cervix cancer" [Title/Abstract] OR "endometrial cancer" [Title/Abstract] OR "uterine cancer" [Title/Abstract]) AND (radiation [Title] OR radiotherapy [Title] OR "irradiation" [Title]) AND ("adverse effects" [Title/Abstract] OR "side effects" [Title/Abstract] OR "proctitis" [Title/Abstract] OR "late effects" [Title/Abstract] OR "rectitis"

[Title/Abstract] OR "enteritis" [Title/Abstract] OR "gastrointestinal toxicity" [Title/Abstract] OR "RTOG" [Title/Abstract] OR "Vienna Rectoscopy Score" [Title/Abstract]).

Utilizamos o software de gerenciamento de referência Zotero para excluir duplicatas da lista de artigos resultantes das buscas nas bases de dados.

Os critérios de inclusão de artigos na revisão foram os seguintes: a) estudos com pacientes submetidos à radioterapia por tumor pélvico (colo uterino, endométrio e reto); b) estudos que abordam os efeitos colaterais crônicos da radioterapia no reto; c) estudos na língua inglesa; d) estudos observacionais em humanos e; e) estudos primários. Os critérios de exclusão foram: a) estudos que abordavam pacientes submetidos exclusivamente à braquiterapia; b) estudos que pontuaram menos de 80% no *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT); c) estudos experimentais; d) estudos secundários e; e) estudos com menos de 6 meses de seguimento.

A seleção dos artigos foi feita em duplas e eventuais divergências foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor. A relevância do artigo para o tema da revisão foi avaliada pelo título e resumo, sendo desclassificados os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão ou aos critérios de exclusão. Foram excluídos artigos com evidências científicas de baixa qualidade com base na ferramenta MMAT. Os dados extraídos dos artigos selecionados foram: autor, ano de publicação, periódico, classificação de qualidade (MMAT), características do estudo (desenho do estudo, número de participantes, critérios de inclusão e exclusão, período de acompanhamento), características dos participantes e da doença (idade, sexo, tumor primário, estágio), procedimento (tipo de radiação, dose de radiação e outros tratamentos, como quimioterapia e cirurgia) e evolução (incidência e gravidade da proctite actínica e método de classificação utilizado). Foi elaborada uma tabela com um resumo dos resultados encontrados. Esta revisão foi escrita de acordo com a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) *statement*.

## RESULTADOS

Nos 39 artigos avaliados, o número de participantes de pesquisa médio foi de  $176,7 \pm 148,8$  pacientes (mínimo 11 e máximo de 696). O tempo de seguimento médio foi de  $56,3 \pm 39,0$  meses (mínimo 12,6 e máximo de 228). Trinta e cinco artigos tinham pelo menos 24 meses de seguimento e 13 artigos tinham pelo menos 60 meses de seguimento.

Em relação a tratamentos aos quais os pacientes foram submetidos, houve artigos com RT exclusiva (6), RT concomitante a quimioterapia (13), RT pré-operatória (1), RT pós-operatória (5) e RT pós-operatória concomitante a quimioterapia (8) e outros com subgrupos de pacientes com diferentes combinações de tratamentos, sendo RT concomitante a quimioterapia ou pré-operatória (3), RT pré-operatória ou pós-operatória concomitante a quimioterapia (2) e RT pré-operatória ou pós-operatória (1). Cinco artigos se referiam a radioterapia convencional (2D), cinco conformacional (3D), cinco RT de intensidade modulada (IMRT), sete com diferentes subgrupos com 3D ou IMRT e 17 não especificaram. A dose de radiação variou de 25 a 82,5 Gy dependendo do esquema de tratamento e o tipo de tumor. Os sítios do tumor primário dos artigos incluíram colo de útero (22), reto (10), endométrio (5), ovário (1) e colo de útero ou endométrio (1), de modo que os pacientes do artigo eram mulheres (28), homens e mulheres (10) ou não foram especificados (1).

Os tipos de artigos incluíram retrospectivos (19), prospectivos randomizados (6), prospectivos (11), coorte (2) e análise de viabilidade (1).

O método de classificação da retite actínica tardia mais utilizado foi o *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (16 artigos), seguido do *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0* (CTACE v3.0) em onze, do CTACE v4.0 (1) e de uma combinação entre o RTOG e o VRS (1). De modo que não houve um padrão entre os artigos ao descrever a severidade da proctite, visto a grande variedade de métodos de classificação utilizados.

A maior porcentagem de incidência de proctite grau  $\geq 3$  em braços dos artigos que usavam a classificação de efeitos colaterais tardios do RTOG foi em média  $9,7\% \pm 9,6\%$  (mínimo de 0,62% e máximo de 40%).

Nenhum dos fatores de risco potencialmente relacionados à incidência e severidade da retite actínica avaliados neste estudo mostrou ser estatisticamente significativa.

## CONCLUSÃO

A falta de significância estatística na associação entre os fatores de risco potencialmente relacionados e a incidência e severidade da retite actínica avaliados nesta revisão pode estar relacionada a falta de homogeneidade na metodologia entre os artigos. Há necessidade de mais estudos focados na avaliação da proctite actínica com metodologia comparável entre diversos autores, de modo que a fisiopatologia deste efeito colateral possa ser mais bem conhecida e então melhor manejada.

## REFERÊNCIAS

1. HALPERIN, E.C.; et al. Late Effects and QUANTEC. **Principles and Practice of Radiation Oncology**. 7nd. ed. Philadelphia (EUA): Lippincott Williams and Wilkins Publishing, 2019, p. 1146-7.
2. KROL, R; et al. Systematic review: anal and rectal changes after radiotherapy for prostate cancer. **Int. J. Colorectal Disease**, 2013; 29(3): p. 273–283.
3. AKHTAR, P.; et al. A Comparative Study of Result of Treatment of Cancer Cervix Patients Treated by Two Separate Schedules of Radiotherapy. **Bangladesh J. Obstetrics & Gynaecology**, 2013; 25(2): p. 50–58.
4. LEIF HENDRIK DRÖGE et al. Reduced toxicity in the treatment of locally advanced rectal cancer: a comparison of volumetric modulated arc therapy and 3D conformal radiotherapy. **BMC Cancer**, 2015; 15( 1): 750.
5. CHEN, S.W.; et al. Postoperative Radiotherapy for Patients with Invasive Cervical Cancer Following Treatment with Simple Hysterectomy. **Jpn. J. Clinical Oncology**, 2003; 33(9): 477–481.
6. FOLKERT, M.R.; et al. Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy in intermediate- and high-risk cervical cancer. **Gynecologic Oncology**, 2013; 128(2): p. 288–293.
7. VINAI, G.; et al. Severe Late Toxicities Following Concomitant Chemoradiotherapy Compared to Radiotherapy Alone in Cervical Cancer: An Inter-era Analysis. **Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.**, 2012; 84(4): p. 973–982.
8. HERRERA, F.G.; et al. Long-term Outcome and Late Side Effects in Endometrial Cancer Patients Treated with Surgery and Postoperative Radiation Therapy. **Annals of Surgical Oncology**, 2014; 21(7): p. 2390-7.

9. HSU, W.L.; et al. Long-term treatment results of invasive cervical cancer patients undergoing inadvertent hysterectomy followed by salvage radiotherapy. **Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.**, 2004; 59 (2): p. 521–527.
10. HUANG, C.M.; et al. A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. **J. Radiation Research**, 2016; 58(2): p. 247–259.
11. KIM, HJ; 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.**, 2008; 94(3): p. 327-332.
12. LEE, J.; et al. The role of endoscopic evaluation for radiation proctitis in patients receiving intermediate-dose postoperative radiotherapy for rectal cancer. **Jpn. J. Clinical Oncology**, 2018; 48(11): p. 988–994.
13. LEE, J.; et al. The Effect of Body Mass Index and Weight Change on Late Gastrointestinal Toxicity in Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Intensity-modulated Radiotherapy. **Int. J. Gynecological Cancer**, 2018; 28(7): p. 1377-1386.
14. XIN, L.; et al. Californium-252 Brachytherapy Combined With External-Beam Radiotherapy for Cervical Cancer: Long-Term Treatment Results. **Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.**, 2011; 81(5): p. 1264–1270.
15. FABIO LANDONI.; et al. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. **J. Gynecol. Oncol.**, 2017; 28(3): e34.
16. YAVAS, G.; et. al. Adjuvant carboplatin and paclitaxel after concurrent cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. **Int. J. Gynecol. Cancer**, 2019; 29(1):42-47.
17. TOITA, T.; et al. Combination external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: Analysis of dose and fractionation schedule. **Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.**, 2003; 56(5):1344-53.
18. Von Moos, R.; et al. Neoadjuvant radiotherapy combined with capecitabine and sorafenib in patients with advanced KRAS -mutated rectal cancer: A phase I/II trial (SAKK 41/08). **Eur. J. Can.**, 2018; 89: p. 82-89..
19. Post, C.; et al. Long-term toxicity and health-related quality of life after adjuvant chemoradiotherapy or radiotherapy alone for high-risk endometrial cancer in the randomised PORTEC-3 trial. **Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.**, 2021; 109(4):975-986.
20. Sutton, G.; et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. **Gynecologic Oncology**, 2005; 97(3):755-63.
21. Liu, T.; et al. Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer. **Cancer**, 1992; 69(11):2820-5.
22. Rubinsak, L.; et al. Treatment-Related Radiation Toxicity Among Cervical Cancer Patients. **Int. J. Gynecol. Cancer**, 2018; 28(7): p. 1387–1393.

23. Wang, B.; et al. The Therapeutic and Adverse Effects of Modified Radiation Fields for Patients With Rectal Cancer. **Clin. Colorectal Cancer**, 2012; 11(4): p. 255–262.
24. Milosevic, M.; et al. Sorafenib Increases Tumor Hypoxia in Cervical Cancer Patients Treated With Radiation Therapy: Results of a Phase 1 Clinical Study. **Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.**, 2016; 94(1): p. 111–117.
25. Vasanthan, A.; et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: A multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. **Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.**, 2005; 61(1): p. 145–153.
26. Shih, K. (2013). Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy in high risk endometrial cancer. **Gynecol. Oncol.**, 2013; 128(3): p. 535–539.
27. NORI, D.; et al. Postoperative high dose-rate intravaginal brachytherapy combined with external irradiation for early stage endometrial cancer: A long-term follow-up. **Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.**, 1994; 30(4), 831–837.
28. MARUYAMA, Y.; et al. A feasibility study of <sup>252</sup>Cf neutron brachytherapy, cisplatin + 5-FU chemo-adjuvant and accelerated hyperfractionated radiotherapy for advanced cervical cancer. **Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.**, 1994; 29(3), 529–534.
29. MACCHIA, G.; et al. A Large, Multicenter, Retrospective Study on Efficacy and Safety Of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Ovarian Cancer (MITO RT1 Study): A Collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO Groups. **The Oncologist**, 2019; theoncologist.2019–0309.
30. PU, J.; et al. A randomized controlled study of single-agent cisplatin and radiotherapy versus docetaxel/cisplatin and radiotherapy in high-risk early-stage cervical cancer after radical surgery. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.**, 2013; 139(4), 703–708.
31. LUO, H.-C.; et al. Cervical cancer treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy base on Sedlis criteria (NCCN VS RTOG). **Br. J. Radiol.**, 2018; 91(1081), 20170398.
32. STERZING, F.; et al. Clinical results and toxicity for short-course preoperative radiotherapy and total mesorectal excision in rectal cancer patients. **J. Radiation Research**, 2014; 56(1), 169–176.
33. XIONG, Y.; et al. Combination of external beam radiotherapy and Californium (Cf)-252 neutron intracavity brachytherapy is more effective in control of cervical squamous cell carcinoma than that of cervical adenocarcinoma. **Medical Oncology**, 2015; 32(9).
34. ZENG S.-Y.; et al. Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced cervical carcinoma. **Chin. J. Cancer**, 2008; 27:9, 231-234.
35. WANG, Y.-M.; et al. Differences in the outcomes and complications between elderly and younger uterine cervical cancer patients treated by definitive radiotherapy — A propensity score-matched study. **Gynecol. Oncol**, 2017, 145(2), 277–283.

36. RIJKMANS, E. C.; et al. Evaluation of clinical and endoscopic toxicity after external beam radiotherapy and endorectal brachytherapy in elderly patients with rectal cancer treated in the HERBERT study. **Radiother. Oncol**, 2018; 126(3), 417–423.
37. MOLLÀ, M.; et al. Fractionated stereotactic radiotherapy boost for gynecologic tumors: An alternative to brachytherapy? **Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.**, 2005; 62(1), 118–124.
38. RHOMBERG, W.; et al. Irradiation with and without Razoxane in the Treatment of Incompletely Resected or Inoperable Recurrent Rectal Cancer. **Strahlentherapie Und Onkologie**, 2007; 183(7), 380–384.
39. TSUJINAKA, S.; et al. Long-term efficacy of preoperative radiotherapy for locally advanced low rectal cancer. **Int. J. Colorectal Disease**, 2007; 23(1), 67–76.
40. WONG, L. C.; et al. Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by cis-platinum in advanced cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, 1989; 35(2), 159–163.
41. MANSHA, M. A.; et al. Long-Term Toxicity and Efficacy of Intensity-Modulated Radiation Therapy in Cervical Cancers: Experience of a Cancer Hospital in Pakistan. **JCO Glob. Oncol.**, 2020; (6), 1639–1646.