

## REFERATE GENERALE

# REZULTATELE LA DISTANȚĂ ȘI A TOXICITĂȚII ÎN URMA RADIOSENSIBILIZĂRII CANCERULUI DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT, UTILIZÂND DIFERITE TEHNICI DE RADIOTERAPIE EXTERNĂ CONFORMAȚIONALĂ (REVIUL LITERATURII)

## LONG TERM RESULTS AND TOXICITY AFTER RADIOSENSIBILIZATION OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER USING DIFFERENT CONFORMATIONAL EXTERNAL RADIOTHERAPY TECHNIQUES (LITERATURE REVIEW)

Virgiliu Urechi, șef secție Oncologie Radiologică IV (Brahiterapie), doctorand

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

### Rezumat

Au fost studiate și prezentate rezultatele la distanță ale diferitor regimuri de radiochimioterapie, în concomitență cu agenți radiosensibilizanți, în regim de monopreparat sau al dupeților, în tratamentul cancerului de col uterin local avansat, utilizând diferite tehnici de radioterapie externă conformațională. A fost demonstrată superioritatea utilizării dupeților de radiosensibilizanți, în ceea ce privește supraviețuirea generală, și fără recidivă la pacientele cu cancer de col uterin local – avansat, totodată crescând incidența și severitatea toxicității postradice, ceea ce necesită continuarea studiilor în această direcție cu scop de ameliorare a rezultatelor tratamentului pe fon de toxicitate optimă.

Tehnici moderne de radioterapie externă optimizează volumul de iradiere scăzând incidența și severitatea toxicității.

**Cuvinte-cheie:** radiosensibilizare, radioterapie externă conformațională, cancer de col uterin, rezultate la distanță, toxicitate.

### Summary

The results of different chemoradiation regimens, concurrently with single-agent or duplets of radiosensitizers, in the treatment of locally advanced cervical cancer using various conformational external radiotherapy techniques have been studied and presented. The superiority of the use of duplets of radiosensitizers in overall and recurrence – free survival of patients with advanced local cervical cancer has been demonstrated, increasing the incidence and severity of postradic toxicity, which requires further studies in this direction with a view to ameliorating the results of treatment with optimal toxicity. Modern external beam radiotherapy techniques optimize the irradiated volume decreasing the incidence and severity of toxicity.

**Key words:** radiosensibilization, conformal external beam radiotherapy, cervical cancer, long term results, toxicity.

### Резюме

Изучены и представлены отдалённые результаты и токсичность различных режимов местной химиолучевой терапии – распространённого рака шейки матки с использованием различных радиомодификаторов, так в монорежиме, как и дуплексов, используя различные техники конформной лучевой терапии. Лучшие результаты выживаемости были достигнуты при применении дуплексов на протяжении дистанционной лучевой терапии, но с более высокой токсичностью со стороны здоровых тканей, что предполагает необходимость проведения углублённых исследований в этом направлении, для улучшения результатов на фоне переносимой токсичности.

Современные технологии конформной дистанционной лучевой терапии позволяют оптимизировать объём облучения со снижением уровня лучевых повреждений, с сохранением хороших показателей выживаемости.

**Ключевые слова:** радиосенсибилизация, конформная дистанционная лучевая терапия, отдалённые результаты, токсичность.

### Introducere

Implementarea în practică a abordărilor moderne ale radioterapiei externe a permis crearea câmpurilor de iradiere “individuale”, folosind colimatorul multilamelar, reieșind din volumul necesar de iradiat, pentru fiecare pacientă în parte, astfel, reducând toxicitatea postradică, atât acută, cât și tardivă, din partea țesuturilor sănătoase. Această tendință a dus la crearea noilor și diferitor tehnici de radioterapie externă conformațională, ce a optimizat volumul de iradiere, scăzând incidența și frecvența complicațiilor postradiante, care sunt

aplicate, de obicei, ca prima etapă în radioterapia asociată al cancerului de col uterin local – avansat, urmată de radioterapia intracavitară [1].

Utilizarea cisplatinei pe parcursul radioterapiei externe, în tratamentul cancerului de col uterin local – avansat, a permis ameliorarea indicatorilor supraviețuirii generale în mediu cu 6%, rezultatele fiind publicate în anul 2010, în urma unei metaanalize a studiilor randomizate în această direcție, totodată ameliorând perioada supraviețuirii fără recidivare și scăzând incidența metastazării la distanță [2].

În literatura internațională sunt descrise diferite regimuri de radiochimioterapie pentru cancerul de col uterin local – avansat, pe baza de monopreparat, dupeți și tripleți de agenți radiosensibilizanți, cu utilizarea diferitor tehnici de radioterapie externă, în dependența de parcul de aparataj de care dispune instituția curativă.

### Scopul

Analiza diferitor regimuri de radiochimioterapie, utilizând diferite tehnici de radioterapie externă conformațională pentru identificarea celui optim, în ceea ce privește îmbunătățirea indicatorilor supraviețuirii pe fon de toxicitate tolerabilă.

### Materiale și metode

Materialul cercetat a constituit reviu literaturii privind concomitența diferitor agenți radiosensibilizanți, ca monopreparat și dupeți, pe parcursul radioterapiei externe pentru cancerul de col uterin local – avansat, utilizând diferite tehnici de radioterapie conformațională.

Rezultate: În anul 2010, de către R. Martínez-Monge și coaut., au fost publicate rezultatele unui studiu, unde, în tratamentul cancerului de col uterin local – avansat, pe parcursul radioterapiei externe, săptămânal, au fost utilizați dupeți de radiosensibilizanți – cisplatina în doză de 40 mg/m<sup>2</sup> și paclitaxel în doză de 50 mg/m<sup>2</sup>, urmată de radioterapia intracavitară cu surse înalte de iradiere până la doza totală de 30 Gy în punctul A. Indicatorii supraviețuirii generale la 8 ani a constituit 75,9%, fără recidivare – 95,7%, toxicitatea postradică tardivă severă fiind înregistrată în 24,1% cazuri. Necătând la indicatorii ameliorați ai supraviețuirii pacienților după tratament, toxicitatea a fost considerată nesatisfăcătoare, necesitând studii mai aprofundate în această direcție [3].

Rezultatele studiului clinic JGOG1066, publicate în anul 2012, au demonstrat o toxicitate tolerabilă a concomitenței de cisplatina de perioada radioterapiei externe la pacientele cu cancer de col uterin local – avansat, măbind perioada de supraviețuire cu o calitate satisfăcătoare a vieții post – tratament [4].

Supraviețuirea fără recidivare de 70.1% la 2 ani, de la finisarea radiochimioterapiei cancerului de col uterin local – avansat, utilizând metoda conformațională de radioterapie externă, a fost obținută de către cercetătorii australieni A. Lim și S. Sia, rezultatele fiind publicate în anul 2012 [5].

Tot în anul 2012, de către T.W. Kong și coaut., au fost publicate rezultatele radiochimioterapiei cancerului de col uterin local – avansat, utilizând metoda conformațională de radioterapie externă, unde indicatorii supraviețuirii generale la 5 ani au atins cifra de 78%, cu un control local de 74,6% [6].

Un alt studiu, realizat de către W.Y. Koh și coaut., publicat în 2013, înregistrează o supraviețuire generală la 5 ani de 75% și fără recidivare de 68,5% pe fon de toxicitate tolerabilă, în urma sensibilizării cu cisplatina, pacienților cu cancer de col uterin local – avansat, a radioterapiei externe conformaționale, urmată de radioterapia intracavitară [7].

A fost studiată toxicitatea hematologică și din partea tractului gastro-intestinal în 2 grupuri de paciente cu cancer de col uterin local – avansat, până la 65 ani și după 65 ani, care au urmat radiochimioterapia bazată pe cisplatina, utilizând una dintre tehnicile moderne ale radioterapiei externe conformaționale – RapidArc.

Rezultatele cercetării, publicate în anul 2014 de către

Chakraborty S și coaut., au demonstrat că vârsta înaintată reprezintă cauza principală a incidenței și severității toxicității, cea hematologică fiind de 26,7% comparativ cu 16,7% și din partea tractului gastro-intestinal 16,7% comparativ cu 13,3% [8].

De către B. Hui și coaut. a fost comparată toxicitatea radiochimioterapiei cancerului de col uterin local – avansat, utilizând două metode diferite de radioterapie externă – conformațională (3D CRT) și cu intensitate modulată (IMRT). Rezultatele publicate în 2014 demonstrează o toxicitate mai scăzută, utilizând tehnica modernă de radioterapie externă (IMRT) comparativ cu cea tradițională (3D CRT) [9].

În studiul efectuat de către Grupul Ginecologic Oncologic Asiatic, au fost comparați indicatorii supraviețuirii și ai toxicității în 2 grupuri de paciente cu cancer de col uterin local – avansat. Lotul de control a fost prezentat de paciente ce au urmat radiochimioterapie bazată doar pe cisplatina, în lotul de cercetare – radiochimioterapia a fost efectuată în concomitență cu dupeți – cisplatina + gemcitabina. Rezultatele cercetării, publicate în anul 2015, nu au înregistrat o diferență semnificativ statistică privind indicatorii supraviețuirii generale – 74,1% în lotul de control și 85,9% în lotul de cercetare ( $p = 0,89$ ) și a celei fără recidivare – 65,1% în lotul de control și 71,0%, în lotul de cercetare ( $p = 0,71$ ), totuși toxicitatea fiind semnificativ mai înaltă în lotul de cercetare ( $p = 0,001$ ) [10].

În anul 2016, au fost publicate rezultatele cercetării, realizată de către Y. Chang și coaut, unde a fost studiată toxicitatea hematologică în urma radiochimioterapiei pentru cancerul de col uterin local – avansat, utilizând tehnologiile IMRT și RapidArc de radioterapie externă conformațională, înregistrând un nivel mai scăzut de toxicitate, utilizând tehnologia IMRT [11].

Utilizarea tehnologiei IMRT, pentru cancerul de col uterin local – avansat, din 6 și 9 câmpuri, în concomitență cu cisplatina, a demonstrat rezultate promițătoare cu indicatorii supraviețuirii generale la 5 ani de 85% și fără recidivare – 96% pe fon de toxicitate tolerabilă. Radioterapia intracavitară a fost aplicată ca a 2-a etapă în radioterapia asociată, doza totală absorbită de la ambele etape fiind de 80,8 – 87,1 Gy. Rezultatele studiului au fost publicate în 2017 de către J. Lee și coaut. [12].

### Concluzii

Reviul literaturii prezentat demonstrează rezultate promițătoare privind radiochimioterapia pentru cancerul de col uterin local – avansat, utilizând radiosensibilizanți ca monopreparat sau dupeți, privind indicatorii supraviețuirii generale și fără recidivare, toxicitatea fiind totuși semnificativ mai înaltă în lotul cu utilizarea dupeților. Tehnologiile moderne de radioterapie externă permit optimizarea volumului iradiat, cu scăderea incidenței și severității toxicității hematologice și din partea tractului gastro-intestinal, menținând indicatorii supraviețuirii la nivel înalt.

Pentru ameliorarea controlului local și al supraviețuirii generale pe fon de toxicitate tolerabilă sunt necesare în continuare studii aprofundate în această direcție, pentru identificarea regimului optimal de radiochimioterapie pentru cancerul de col uterin local – avansat, utilizând dupeți de radiosensibilizanți.

**Bibliografie:**

1. Fujiwara M., Isohashi F., Mabuchi S., et al. Efficacy and safety of nedaplatin-based concurrent chemoradiotherapy for FIGO Stage IB2-IVA cervical cancer and its clinical prognostic factors. In: *J. Radiat. Res. (Tokyo)*, 2015, nr. 56, 305–314.
2. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: Individual patient data meta-analysis. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010:CD008285.
3. Martínez-Monge R., Gaztañaga M., Aramendía J.M., et al. A phase II trial of less than 7 weeks of concomitant cisplatin-paclitaxel chemoradiation in locally advanced cervical cancer. In: *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2010, nr. 20, p. 133–140.
4. Toita T., Kitagawa R., Hamano T., et al. Feasibility and acute toxicity of concurrent chemoradiotherapy (CCRT) with high-dose rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) and 40-mg/m<sup>2</sup> weekly cisplatin for Japanese patients with cervical cancer: results of a Multi-Institutional Phase 2 Study (JGOG1066). In: *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2012, nr. 22, p. 1420–1426.
5. Lim A., Sia S. Outcomes of chemoradiotherapy in cervical cancer – the Western Australian experience. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, nr. 82, p. 1431–1438.
6. Kong T.W., Chang S.-J., Paek J., et al. Comparison of concurrent chemoradiation therapy with weekly cisplatin versus monthly fluorouracil plus cisplatin in FIGO stage IIB-IVA cervical cancer. In: *Journal of Gynecologic Oncology*, 2012, nr. 23(4), p. 235-241.
7. Koh W.Y., Lim K., Tey J., et al. Outcome of 6 fractions of 5.3 Gray HDR brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for treatment of cervical cancer. In: *Gynecol. Oncol.*, 2013, nr. 131(1), p. 93–98.
8. Chakraborty S., Geetha M., Dessai S., Patil V.M. How well do elderly patients with cervical cancer tolerate definitive radiochemotherapy using RapidArc? Results from an institutional audit comparing elderly versus younger patients. In: *Ecancermedalscience*, 2014, nr. 8, p. 484.
9. Hui B., Zhang Y., Shi F., et al. Association Between Bone Marrow Dosimetric Parameters and Acute Hematologic Toxicity in Cervical Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy: Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy. In: *Int. J. Gynec. Cancer*, 2014, nr. 24(9), p. 1648-1652.
10. Wang C.C., Chou H.H., Yang L.Y., et al. A randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with single-agent cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in patients with advanced cervical cancer: An Asian Gynecologic Oncology Group study. In: *Gynecol. Oncol.*, 2015, nr. 137, p. 462–467.
11. Chang Y., Yang Z.Y., Li G.L., et al. Correlations between radiation dose in bone marrow and hematological toxicity in patients with cervical cancer: a comparison of 3DCRT, IMRT, and RapidARC. In: *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016, nr. 26, p. 770–776.
12. Lee J., Lin J.-B., Sun F.-J., et al. Safety and efficacy of semiextended field intensity-modulated radiation therapy and concurrent cisplatin in locally advanced cervical cancer patients: An observational study of 10-year experience. *Staege. MS, ed. In: Medicine*, 2017, nr. 96(10): e6158.