

TOXICITATEA POSTRADICĂ ACUTĂ ȘI TARDIVĂ A RADIOTERAPIEI ȘI RADIOCHIMIOTERAPIEI PACIENTELOR CU CANCER DE COL UTERIN LOCAL – AVANSAT

Urechi Virgiliu – șef secție Oncologie Radiologică IV (Brahiterapie), doctorand
Cernat Victor – Șef Laborator “Diagnostic, Management și Tumori ALM”
IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

urechivirgiliu@gmail.com; 079524562

cernatvictor@yahoo.com

Rezumat:

A fost analizată și expusă toxicitatea postradică acută și tardivă a radioterapiei și radiochimioterapiei, bazată pe cisplatină, a pacienților cu cancer de col uterin local – avansat, din partea sistemului urogenital, tractului gastro – intestinal inferior, mucoasei vaginului, dar și din partea indicatorilor sîngelui preriferic, conform clasificării RTOG/EORTC din anul 1995.

Cuvinte-cheie: radiochimioterapie, cancer de col uterin local – avansat, cisplatină, toxicitate postradică acută, toxicitate postradică tardivă.

Summary: Acute and late radiation morbidity of radiotherapy and chemoradiation of patients with locally – advanced cervical cancer.

Were analyzed and presented the acute and late radiation morbidity of radiotherapy and chemoradiation, based on cisplatin, of patients with locally – advanced cervical cancer from urogenital system, the lower gastrointestinal tract, the vaginal mucosa, but also hematological toxicity using the classification RTOG/EORTC from 1995.

Key words: chemoradiation, locally – advanced cervical cancer, cisplatin, acute radiation morbidity, late radiation morbidity.

Резюме: Ранние и поздние лучевые повреждения лучевой и химиолучевой терапии пациенток с местно – распространённым раком шейки матки.

Были проанализированы и представлены ранние и поздние лучевые повреждения лучевой и химиолучевой терапии пациенток с местно – распространённым раком шейки матки со стороны мочеполовой системы, нижнего желудочно – кишечного тракта, слизистой влагалища а также показателей периферической крови, используя классификацию RTOG/EORTC 1995 года.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, местно – распространённый рак шейки матки, цисплатин, ранние лучевые повреждения, поздние лучевые повреждения.

Introducere:

Au fost efectuate numeroase studii randomizate privind utilizarea diferitor radiomodificatori pe parcursul radioterapiei externe în tratamentul cancerului de col uterin local – avansat, scopul fiind îmbunătățirea indicatorilor supraviețuirii cu toxicitate tolerabilă [1, 2, 3, 4, 5].

Rezultatele metaanalizei, publicate în anul 2017, au arătat ca una dintre cele mai eficiente scheme de radiochimioterapie în cancerul de col uterin local – avansat reprezintă combinația dubletului cisplatină + docetaxel pe parcursul radioterapiei externe, dar toxicitatea cea mai redusă o are administrarea doar a cisplatiniei pe parcursul radioterapiei externe [6].

Frecvența și gradul toxicității postradice tardive din partea organelor de risc, care apare după 100 zile de la finisarea radioterapiei, în mare parte reprezintă eficacitatea schemei de tratament utilizate în cancerul de col uterin local – avansat [7].

Rezultatele studiilor privind toxicitatea postradică tardivă din partea organelor de risc, în urma administrării cisplatinei pe parcursul radioterapiei externe în cancerul de col uterin local – avansat, utilizând diferite metodici de radioterapie externă, demonstrează o incidență scăzută a complicațiilor cu calitate a vieții satisfăcătoare a pacienților în urma tratamentului [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Scopul:

Analiza toxicității postradice acute și tardive ale radioterapiei și radiochimioterapiei pacienților cu cancer de col uterin local – avansat, prezentate prin frecvența și gradul toxicității din partea vezicii urinare, tractului gastro – intestinal inferior, mucoasa vaginului, indicatorilor sîngelui periferic.

Materiale și metode:

Materialul cercetat a fost prezentat de 2 loturi de paciente incluse în studiu. Numărul de paciente pen-

tru eşantionul reprezentativ a fost calculat utilizând formula pentru studiile clinice controlate.

Lotul de cercetare (L_1) a fost constituit din 74 pacienți, cărora li s-a efectuat radioterapie externă după metoda conformațională tridimensională la acceleratorul liniar, 15 MeV, doza fracției a constituit 2 Gy pe punctele A și B (regiunea bazinului mic), în concomitență cu monochimioterapie bazată pe cisplatină, 40 mg/m², saptaminal, în ritm hidric și antiemetic, pînă la 5 administrări. Doza totală de la radioterapia externă a constituit 46 – 50 Gy. Ulterior a fost asociată radioterapia intracavitară la aparatul Gamma Med Plus cu sursa radioactivă ¹⁹²Ir cu rata dozei înalte de radiație HDR, doza fracției 7 Gy în punctul A, 1 dată în 4 zile, doza totală absorbită fiind de 21 – 28 Gy în punctul A.

Lotul de control (L_0) a fost constituit de 78 de pacienți, cărora li s-a efectuat radioterapie externă conformațională, 15 MeV, doza fracției a constituit 2 Gy pe punctele A și B (regiunea bazinului mic), pînă la doza totală absorbită 20 – 30 Gy în dependență de stadiul maladiei și dinamica regresiei tumorale din focarul primar. La această etapă era asociată radioterapia intracavitară, la aparatul Gamma Med Plus cu sursa radioactivă ¹⁹²Ir, doza fracției 7 Gy, pînă la doza totală 35 – 42 Gy în punctul A de la radioterapia intracavitară. Radioterapia externă a continuat din 2 cîmpuri opuse pe regiunea de metastazare regională (punctul B) pînă la doza totală 40 – 46 Gy de la radioterapia externă.

Evaluarea toxicității postradice acute a fost efectuată în baza acuzelor, analizei generale a sîngelui și a urinei, ultrasonografiei organelor pelvisului și abdomenului, examenului ginecologic în valve și bimanual, utilizînd clasificarea Grupului Oncologic al Radioterapeuților cu Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratatamentul Cancerului (RTOG/EORTC) din 1995, de la G0 la G5, unde G0 reprezintă lipsa toxicității iar G5 – moartea pacientului cauzată de complicațiile în urma tratamentului.

Rezultate:

Reacțiile generale au fost înregistrate în ambele loturi, totuși mai pronunțate fiind în lotul cu administrare de citostatic, caracterizate prin slăbiciune generală, grețuri, scăderea poftei de mîncare, fatigabilitate. Radiochimioterapia a fost tolerată satisfăcător.

Toxicitatea postradice acută de gradul 1 (G1), prezentate prin diureză frecventă, atît în timpul zilei cît și în timpul nopții, au fost înregistrate în 25,6% (n=15) cazuri în L_1 comparativ cu 26,9% (n=21) cazuri în

L_0 , diferența fiind ne semnificativ statistic ($p=0,8615$), tendința fiind asemănătoare analizînd toxicitatea G2, în L_1 fiind înregistrate 10,8% (n=8) cazuri versus 11,5% (n=9) cazuri în L_0 ($p=0,8869$), caracterizată prin acuze la urinare frecventă, de 2 – 3 ori timp de 3 ore și nicturie. În acest caz, administrarea cisplatinei era suspendată pînă la jugularea toxicității. Toxicitate severă G3, a fost înregistrată doar într-un caz în lotul de cercetare ($p=0,4789$), fiind caracterizată prin diureza frecventă, dureri spastice în regiunea bazinului mic, ce a necesitat medicație specială.

Toxicitatea postradice din partea tractului gastro – intestinal inferior, caracterizată prin enterocolite și dureri spastice în regiunea pelvisului și abdomenului, în dependență de gradul toxicității, a fost fără diferență semnificativ statistică între loturi, G1 a fost înregistrată în 37,8% (n=28) cazuri în L_1 comparativ cu 39,7% (n=31) cazuri în L_0 ($p=0,8097$), G2 – în 22,9% (n=17) cazuri în L_1 versus 25,6% (n=20) cazuri în L_0 ($p=0,7020$), G3 – în 6,7% (n=5) cazuri în L_1 versus 7,6% (n=6) cazuri în L_0 ($p=0,8241$).

Toxicitatea postradice acută din partea mucoasei vaginului și colului uterin a fost caracterizată prin hiperemie, edem, epitelită catarală, membranoasă și necrotică, în dependență de gradul toxicității. În 66,2% (n=49) cazuri din L_1 a fost înregistrată toxicitate G1 comparativ cu 74,3% (n=58) din L_0 ($p=0,2756$), toxicitate G2 – în 50% (n=37) cazuri în L_1 versus 57,6% (n=45) cazuri în L_0 ($p=0,3445$). Incidența toxicității de diferit grad a fost înregistrată în lotul de control, datorită numărului mai mare de ședințe de radioterapie intracavitară aplicate în acest lot.

Diferența semnificativ statistică a fost consemnată din partea nivelului hemoglobinei și a leucocitelor, incidența fiind mai înaltă în lotul de cercetare, datorită efectului toxic al cisplatinei. În L_1 au fost înregistrate 55,4% (n=41) cazuri de toxicitate G1 din partea nivelului hemoglobinei versus 37,1% (n=29) cazuri în L_0 ($p=0,0270$), toxicitate G2 – în 27% (n=20) cazuri în L_1 versus 11,5% (n=9) cazuri în L_0 ($p=0,0204$), în acest caz era suspendată administrarea de radiosensibilizant, reprezentînd indicație pentru transfuzie de concentrat eritocitar. Doar 4% (n=3) cazuri de toxicitate G3 au fost înregistrate în L_1 ($p=0,1838$).

Analizînd toxicitatea din partea nivelului leucocitelor am consemnat 48,6% (n=36) cazuri de toxicitate G1 versus 29,8% (n=23) cazuri în L_0 ($p=0,0182$), toxicitate G2 – în 14,8% (n=11) cazuri în L_1 versus 10,2% (n=8) cazuri în L_0 ($p=0,3940$) și 1,3% (n=1) cazuri de toxicitate G3 în L_1 ($p=0,4789$).

Analizînd datele despre toxicitatea de diferit grad din partea nivelului trombocitelor și neutrofilelor, nu

s-a înregistrat diferență semnificativ statistică între loturi ($p > 0.05$).

Toxicitatea de grad ≥ 4 și mai severă nu a fost înregistrată în nici un lot, în urma analizei datelor din partea organelor de risc.

Analizând rezultatele toxicității tardive din partea vezii urinare, rectului și a mucoasei vaginului în urma tratamentului specific, am consemnat diferență ne semnificativ statistică între loturi ($p > 0.05$).

Toxicitatea postradică tardivă de gradul 1 (G1), prezentată prin cantitate mică de eritrocite în analiza generală a urinei, a fost înregistrată în 9,4% ($n=7$) cazuri în L_1 comparativ cu 3,8% ($n=3$) cazuri în L_0 ($p=0.1797$), tendința fiind asemănătoare analizând toxicitatea G2, în L_1 fiind înregistrate 2,7% ($n=2$) cazuri versus 1,2% ($n=1$) cazuri în L_0 ($p=0.5890$), caracterizată prin acuze la hematurie și cantități mari de eritrocite în analiza generală a urinei.

Toxicitatea postradică tardivă din partea rectului G1 a fost înregistrată în 10,8% ($n=8$) cazuri în L_1 comparativ cu 5,1% ($n=4$) cazuri în L_0 ($p=0.2066$), toxicitatea tardivă G2 – în 2,7% ($n=2$) cazuri versus 1,2% ($n=1$) cazuri în L_0 ($p=0.5890$), caracterizate prin dureri spastice în abdomen și pelvis, diaree ușoară și moderată.

Luând în considerație ca numărul de ședințe de radioterapie intracavitară a fost mai mare în lotul de control, incidența și severitatea toxicității a fost mai mare în acest lot, totuși din cauza dozei totale absorbite de la radioterapia asociată în punctul A, practic identice în ambele loturi, am consemnat diferență ne semnificativ statistică analizând datele toxicității tardive din partea mucoasei vaginului și a colului uterin.

Toxicitatea postradică tardivă din partea mucoasei vaginului și colului uterin G1 a fost înregistrată în 32,4% ($n=24$) cazuri în L_1 comparativ cu 42,3% ($n=33$) cazuri în L_0 ($p=0.2134$), toxicitatea tardivă G2 – în 24,3% ($n=18$) cazuri versus 33,3% ($n=26$) cazuri în L_0 ($p=0.3105$), caracterizate prin atrofie, uscăciune ușoară și moderată și telangectazei a mucoasei.

Toxicitatea de grad ≥ 3 și mai severă nu a fost înregistrată în nici un lot, în urma analizei datelor din partea organelor de risc.

Concluzii:

Rezultatele cercetării noastre arată că radiochimioterapia pe baza administrării de cisplatină, ce reprezintă un tratament destul de agresiv din punct de vedere a toxicității, a fost tolerată satisfăcător, incidența toxicității postradice acute severe ≥ 3 fiind cazuistică în lotul de cercetare. Deasemenea, acest regim de tra-

tament nu sporește incidența și severitatea toxicității postradice tardive din partea organelor de risc, ce reprezintă un indicator important în menținerea calității satisfăcătoare a pacienței în urma tratamentului specific.

Bibliografie:

1. Duenas-Gonzalez A., Orlando M., Zhou Y. et al. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective randomized phase III trial. // *Gynecol Oncol.*-2012.-v. 126.-N. 3.-p. 334-40;
2. Duenas-Gonzalez A., Zarba J. J., Patel F., et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. // *J Clin Oncol.*-2011.-v. 29.-N. 13.-p. 1678-1685;
3. Fabbro M. I., Gladiëff L., Guichard F., et al. Phase I study of irinotecan and cisplatin in combination with pelvic radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A GINECO trial. // *Gynecol Oncol.*-2010.-v. 117.-N. 2.-p. 276-80;
4. Geara F. B., Shamseddine A., Khalil A., et al. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients with advanced cervical cancer. // *Radiat Oncol.*-2010.-v. 5.-p. 84;
5. Wang S., Zhang D. S., Pan T., et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer. // *Chinese Journal of Cancer.*-2010.-v. 29.-N. 11.-p. 959-63;
6. Fu Z-Z, Li K, Peng Y, et al. Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: A network meta-analysis. *Liu. FX, ed. Medicine.* 2017;96(2):e5853.
7. Кравец О. А. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза), докторская диссертация, 2010 г;
8. Chakraborty S, Geetha M, Dessai S, Patil VM. How well do elderly patients with cervical cancer tolerate definitive radiochemotherapy using RapidArc? Results from an institutional audit comparing elderly versus younger patients. *Ecancermedicalscience.* 2014;8:484.
9. Zuliani AC, Esteves SC, Teixeira LC, et al. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2014;32:542-7.
10. 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-Modu-

lated Radiation Therapy. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014;24(9):1648-1652.

11. Wang CC, Chou HH, Yang LY, 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. *Gynecol Oncol* 2015;137:462–7.

12. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazon R, van Limbergen E, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2016;120:441–446

13. Chang Y, Yang ZY, Li GL, Li Q, Yang Q, Fan JQ, et al. Correlations between radiation dose in bone marrow and hematological toxicity in patients with cervical cancer: a comparison of 3DCRT, IMRT, and RapidARC. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:770–776.

14. Mell LK, Sirak I, Wei L, Tarnawski R, Mahantshetty U, Yashar CM, et al. Bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent cisplatin for stage IB-IVA cervical cancer: an international multicenter phase II clinical trial (INTERTECC-2) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97:536–545.