

## ASPECTE RADIOBIOLOGICE ALE RADIOTERAPIEI INTRACAVITARE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI DE COL UTERIN

Urechi Virgiliu – șef secție Radioterapie N4 (brahiterapie), doctorand

IMSP Institutul Oncologic din Moldova

*urechivirgiliu@gmail.com; 079524562*

**Rezumat** Au fost studiate și prezentate aspectele radiobiologice ale radioterapiei intracavitare în tratamentul cancerului de col uterin la nivel mondial, regimurile de fracționare fiind dependente de rata dozei de radiație administrată. Utilizând rata dozei înalte de radiație (HDR), doza pe fracție este mai mică în comparație cu cea în care se utilizează rata dozei mici de radiație (LDR)

**Cuvinte-cheie:** radiobiologie, radioterapie intracavitara, cancer de col uterin, HDR, LDR.

**Summary. Radiobiological aspects of intracavitary radiotherapy in the treatment of column cancer (review of literature)**

The radiobiological aspects of intracavitary radiotherapy in the treatment of cervical cancer worldwide have been studied and presented, the fractionation regimens being dependent on the rate of radiation dose administered. Using the high radiation dose (HDR) rate, the fraction dose is lower compared to the low dose rate (LDR).

**Key words:** radiobiology, intracavitary radiotherapy, cervical cancer, HDR, LDR.

**Резюме. Радиобиологические аспекты внутрикavitарной радиотерапии при лечении рака шейки матки (обзор литературы)**

Были изучены и представлены радиобиологические аспекты внутрикavitарной лучевой терапии при лечении рака шейки матки во всем мире, схемы фракционирования зависели от мощности дозы облучения. Используя высокую мощность дозы (HDR), доза фракции ниже по сравнению с низкой мощностью дозы (LDR)

**Ключевые слова:** радиобиология, внутрикavitарная лучевая терапия, рак шейки матки, HDR, LDR.

**Introducere:** Una dintre etapele esențiale în planificarea tratamentului radiant intracavitare a pacientelor cu cancer de col uterin este argumentarea și alegerea metodei de fracționare a dozei, care este deosebit de importantă în condițiile moderne, când, tot mai des este utilizată rata de doză înaltă de radiație (HDR) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

În dependență de rata dozei diferă și efectul biologic al radiației gama, demonstrată de către Hall în 1972. Problemele de evaluare cantitativă a ajustării dozei de radiații în funcție de rata dozei sunt foarte actuale. În prezent, există diferite modele matematice de planificare radiobiologică, utilizate pe larg în practica mondială. În literatura modernă, cele mai recomandate modele sunt: conceptul de doză nominală standard (NSD) în modificările ei diferite și modelul linear patrat (LQ model) [10].

**Scopul:** Analiza diferitor regimuri de fracționare în tratamentul cancerului de col uterin, în dependență de rata dozei a sursei radioactive pentru a alege regimul optim de fracționare cu scăderea riscului de complicații asupra organelor critice.

**Materiale și metode:** Materialul cercetat a constituit reviu literaturii în ceea ce privește utilizarea diferitor regimuri de fracționare a radioterapiei intracavitare în tratamentul cancerului de col uterin, în dependență de utilizarea ratei dozei înalte de

radiație (HDR) sau ratei dozei mici de radiație (LDR), având un rol esențial atât în rezultatele imediate ale tratamentului cât și a celor la distanță.

**Rezultate:** În 1974 de către C. Orton a fost propusă metoda de calcul timp - doză - fracție (TDF) pentru iradierea în diapazonul de la 0.05 - 2 Gy / ora [11].

În 1976, J. Swyngedaw a derivat formula pentru factorul de corecție pentru doză biologică izoeficientă în unitățile TDF, în funcție de rata dozei (de la 0.05 - 2 Gy / oră) în iradiere fracționată [12]. În anul 1983, de către К.И. Жолкивер a fost prezentat tabelul cu factorii de corecție pentru TDF în funcție de rata dozei de la 0.05 - 2 Gy / oră, obținuți pe baza calculului, utilizând formula lui J. Swyngedaw modificată [13].

Pe baza acestui tabel, corectarea valorii dozei biologice izo-eficiente pentru radiația gama trebuie făcută la doze mai mici de 12 Gy / ora, deoarece numai în acest caz există o scădere a efectului biologic comparativ cu valoarea calculată din cauza reparației intracelulare a lezărilor datorită iradierii în timpul ședinței de radioterapie.

Modelul linear patrat (LQ model) este tot mai des utilizat în ultimul timp, pentru aprecierea efectului biologic al radiației. El este bazat pe principiul leziunilor mono-catenare și bi-catenare în lanțurile ADN datorită iradierii și este descris de către

K. Chadwick și H. Leenbouts [14]. Pe baza acestui model au fost elaborate diferite formule, asemănătoare TDF și NSD, cu succes utilizate în practică.

Alegerea dozei pe fracție și a celei sumare trebuie să depindă nu numai de acest parametru dar și de gradul de avansare a procesului tumoral, sensibilitatea individuală, tabloului clinic și rezultatul morfologic al tumorii pentru a atinge efectul maximal în rezultatul tratamentului.

În literatura internațională sunt pe larg discutate regimurile de fracționare a brahiterapiei în cancerul de col uterin. Publicațiile făcute de diferiți autori arată diversitatea utilizării regimului de fracționare în diferite clinici ale lumii în dependență de rata dozei și stadiul maladiei, cel mai des utilizate fiind LDR și HDR, doza fracției variind de la 5 Gy la 12 Gy, variind și numărul de ședințe [15, 16, 17].

În anul 1999, de către D.G. Petereit au fost publicate diferite scheme de brahiterapie HDR în tratamentul cancerului de col uterin: 8/8.8 Gy x 3 ședințe; 6.5/7.2 x 4 ședințe; 5.5/6 Gy x 5 ședințe [18].

În anul 2004, A. Mayer a demonstrat că utilizarea dozei pe fracție 8 Gy, în tratamentul cancerului de col uterin în stadiile II-III, aduce la complicații mai mari din partea rectului și vezicii urinare în comparație cu 6 Gy pe fracție [19].

De către Orton C.G. au fost publicate datele utilizării HDR, utilizând în mediu 5 fracții, câte 7.5 Gy pe fracție, unde s-a demonstrat că utilizarea dozei pe fracție mai mari de 7.5 Gy duce la complicații mai mari datorită iradierii [20].

În literatura rusă sunt descrise următoarele regimuri de fracționare, utilizate în clinica ПОИЦ «Н.Н. Блохин»: 5 Gy x 10 Gy fracții, 7 Gy x 7 fracții, 10 Gy x 4 fracții.

Un studiu făcut în Azerbaidjan, în 2011, de către Алиев Д. А. și coautori, a demonstrat eficacitatea brahiterapiei <sup>192</sup>Ir HDR, care a fost aplicată după finalizarea radioterapiei externe în concomitent cu monochimioterapie bazată pe cisplatina, regimul de fracționare fiind a câte 9 Gy pe fracție, 1 dată pe săptămână, în număr de 2 fracții, în ceea ce privește rezultatele imediate după tratament, toxicitatea acceptabilă și rentabilitatea economică [21], la aceiași concluzie a ajuns și Patel și coautorii în 2011, utilizând 9 Gy x 2 fracții, în locul a 6.8 Gy x 3 fracții, diferența fiind nesemnificativă statistic în ceea ce privește toxicitatea de gradul 3 sau mai înalt la 3 ani de supraveghere [22].

În Statele Unite ale Americii cel mai frecvent regim de fracționare este de 5 – 6 Gy x 5 fracții, cu toate acestea se folosesc și alte regimuri de fracționare, cum ar fi 7 Gy x 4, 8 Gy x 3, 10 Gy x 2 [23, 24].

Totuși, alegerea regimului optim de fracționare a

brahiterapiei, în tratamentul cancerului de col uterin, rămâne o chestiune de dezbatere pînă în prezent [25].

**Concluzii:** Reviul literaturii prezentat a arătat ca utilizarea regimului de fracționare cu doza mai mare de 7 Gy pe fracție a adus la complicații mai mari din partea organelor de risc. Totodată rezultatele imediate ale tratamentului radiant al cancerului de col uterin nu a avut o diferență semnificativă în ceea ce privește utilizarea ratei dozei înalte de radiație (HDR) sau a ratei dozei mici de radiație (LDR).

### Bibliografie:

1. Viswanathan A, Creutzberg C, Craighead P. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynaecologic Cancer Intergroup (GCI) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:250–55.;
2. Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2017;9(6):581-589;
3. Клеппер Л.Я., Климанов В.А. Определение параметров математических моделей для расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях организма // Медицинская физика. – 2002. – №1(13). – С. 23 – 39.;
4. Костромина К.Н., Разумова Е.Л. Современные стратегические подходы к лучевому лечению больных раком шейки матки // Вестник РНЦРР МЗ РФ №3, 2004г. – Доступ: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/v3.htm#P2.](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/v3.htm#P2;);
5. Титова В.А., Крикунова Л.И., Харченко Н.В. и др. Некоторые аспекты индивидуального радиобиологического планирования автоматизированной лучевой терапии рака матки и яичников. // Вопросы онкологии – 1999. – Т.45, №1. – С. 92 – 94.;
6. Чехонадский В.Н., Марьяна Л.А., Титова В.А. и др. Эффект мощности дозы при планировании внутривещного облучения // Вопросы онкологии. – 1998. – Т.44, №5. – С. 551 – 555.;
7. Fowler I.F. Brief summary of radiobiological principals of fractionated radiotherapy // Semin Radiat Oncol. – 1992. – 2. – P. 16 – 21.;
8. Mazon J.J., Scalliet P., Van Limbergen E. et al. Radiobiology of brachytherapy and the dose-rate effect // The GEC-ESTRO handbook of brachytherapy. Gerbaulet A., Potter R., Mazon J.-J., Meertens H., Limbergen E. V. (eds), Brussels: ESTRO. – 2002. – P. 95 – 121.;
9. Mukherjee G., Freeman A., Moore R. et al. Biologic factors and response to radiotherapy in carcinoma of the cervix // Int J Gynecol Cancer. – 2001. – 11. – P. 187 – 193.]
10. Franken NA, Oei AL, Kok HP, Rodermond HM, Sminia P, Crezee J, et al. Cell survival and radiosensitisation: modulation of the linear and quadratic parameters of the LQ model (Review) Int J Oncol. 2013;42:1501–15.
11. Orton C.G. Time-dose factors (TDFs) in brachytherapy // Brit. J. Radiol. – 1974. – vol. 47. – P. 603 – 607

12. Swyngedaw J. System T.D.F. (Temps – Dose – Fractionnement) et tolerance vis-à-vis irradiations a faible debit et faible fractionnement // *J. Radiol. Electrol.* – 1985. – vol. 57, № 5. – P. 373 – 377.
13. Жолкивер К.И., Зевриева И.Ф., Досаханов А.Ч. Количественная оценка биологического эффекта радиации в нормальных органах и тканях при лучевой терапии злокачественных новообразований // *Метод. рек.* – Алма-Ата, 1983. – 21 с
14. Chadwick K. H., Leenbhouts H. P. A molecular theory of sell survival // *Phys. Med. Biol.* – 1973. – Vol. 18. – P. 78 – 87.
15. Arai T., Morita S., Iinuma T. Radiotherapy for cancer of the uterine cervix using HDR remote afterloading system Dertermination of the optimal fractionation // *Clinical cancer Treat (Jpn).* – 1979. – 25. – P. 605 – 612.;
16. Arai T., Nakano T., Morita S. et al. High-Dose rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer uterine cervix. A 20 year experience // *Cancer.* – 1992. – 69. – P. 175 – 180.;
17. Liu W-S., Yen S-H, Chang C-H, et al. Determination of the appropriate fraction number and size of the HDR brachytherapy for cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – 60. – P. 295 – 300
18. Petereit D.G., Sarkaria JN, Potter DM, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence – the University of Wisconsin experience // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1999. - Dec 1, 45(5). – P. 1267 – 1274.
19. Mayer A., Nemeskeri C., Petnehazi C., et al. Primary radiotherapy of stage IIA/B-IIIB cervical carcinoma. A comparison of continuous versus sequential regimens // *Strahlenther Onkol.* – 2004. – Apr, 180(4). – P. 209 – 215.
20. Orton C.G., Seyedsadr M., Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.Phys.* – 1991. – 21. – P. 1425 – 1434.
21. Алиев Д. А., Исаев И. Г., Акперов К. С., Гулиев Э. Г. Брахитерапия с высокой мощностью дозы в лечении рака шейки матки // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2011. №2
22. Patel FD, Kumar P, Karunanidhi G, Sharma SC, Kapoor R. Optimization of high-dose-rate intracavitary brachytherapy schedule in the treatment of carcinoma of the cervix. *Brachytherapy.* 2011;10:147–53.
23. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. part II: High-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012;11(1):47–52.;
24. Sharma DN, Rath GK, Thulkar S, Kumar S, Subramani V, Julka PK. High-dose rate interstitial brachytherapy using two weekly sessions of 10 gy each for patients with locally advanced cervical carcinoma. *Brachytherapy.* 2011;10(3):242–248.
25. Huang EY, Sun LM, Lin H, et al. A prospective cohort study to compare treatment results between 2 fractionation schedules of high-dose-rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) in patients with cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(1):123–128.