

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL ONCOLOGIC**

Cu titlu de manuscris

CZU: 615.849:618.146-006(478)

URECHI VIRGILIU

**RADIOTERAPIA CANCERULUI DE COL UTERIN
LOCAL AVANSAT ÎN REPUBLICA MOLDOVA:
REZULTATE CLINICE**

321.20 – ONCOLOGIE ȘI RADIOTERAPIE

Autoreferat (rezumat)/referat științific al tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2020

Teza a fost elaborată în cadrul IMSP Institutul Oncologic Laboratorul Științific *Diagnostic și Management* în comun cu CNCMO a MS FR "N.N. Blokhin", Federația Rusă

Conducător științific:

Cernat Victor dr. hab. șt. med., profesor cercetător

Consultant științific:

Kravets Olga dr. hab. șt. med.,

Referenți oficiali:

Titova Vera dr. hab. șt. med., profesor universitar (Rusia)

Rotaru Tudor dr. șt. med., conferențiar universitar

Componența consiliului științific specializat:

Eftodii Victor, președinte, dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător

Gudima Alexandru, secretar științific, dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător

Mereuță Ion, membru, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Bogdanscaia Nina, membru, dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător

Zabunov Alexandru, membru, dr. șt. med., conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la **20.10.2020**, ora 14:00 în ședința Consiliului științific specializat D 321.20–29 din cadrul IMSP Institutul Oncologic (str. N. Testemițanu nr.30, mun. Chișinău, MD 2025, Republica Moldova).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul (rezumatul) pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul Oncologic și pe pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Autoreferatul (rezumatul) a fost expediat la 07.09.2020

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Gudima Alexandru

dr. hab.șt. med., conferențiar cercetător

Conducător științific,

Cernat Victor,

dr. hab. șt. med., profesor cercetător

Consultant științific,

Kravets Olga,

dr. hab. șt. med.,

Autor,

Urechi Virgiliu

(© Urechi Virgiliu, 2020)

CUPRINS

Reperle conceptuale ale cercetării.....	4
Actualitatea temei și importanța problemei abordate.....	4
Conținutul tezei.....	9
1. Evoluția metodelor de radioterapie externă, brahiterapie și a radiochimioterapie în cancerul de col uterin local avansat.....	9
2. Materiale și metode de cercetare.....	9
3. Rezultatele imediate și cele la distanță ale tratamentului cancerului de col uterin local avansat.....	12
4. Toxicitatea postradică acută și cea tardivă.....	24
Concluzii generale.....	26
Recomandări practice.....	27
Lista lucrărilor publicate la tema tezei.....	28
Adnotare în (română, rusă, engleză).....	30
Anexă(1).....	33
Lista abrevierilor.....	34

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei și importanța problemei abordate. Cancerul de col uterin (CCU) reprezintă o prioritate majoră de sănătate publică la nivel mondial, menținând pozițiile de top în rândul principalilor indicatori ai morbidității în majoritatea statelor lumii, Republica Moldova (RM) nefiind o excepție [Софрони Д. et al., 2014], rămânând printre cele mai frecvente patologii oncologice ale organelor genitale feminine [Katki H. A et.al., 2012; Новик В. И, 2012; Мерабишвили В. и др., 2014; Jemal A. et.al., 2011; Cancer Registru National, 2016], devenind o problemă majoră medicală, socială și economică [Bosch FX., 2013; Forhan SE et.al., 2015]. În țările dezvoltate socioeconomic, indicatorii morbidității și mortalității sunt mult mai scăzuți, datorită disponibilității programelor de screening eficiente, precum și a facilităților de diagnostic și tratament [World Health Organisation. Globocan. 2012].

După prognoze, în anul 2020, în lume vor fi înregistrate 470.000 cazuri de CCU primar depistat, dintre care 210.000 (44,6%) de bolnave vor deceda din cauza acestei maladii [Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020, 2015].

CCU ocupă locul doi în lume, după răspândire, printre neoplaziile maligne ale organelor reproductive la femei, fiind depășit doar de cancerul glandei mamare. Această patologie are o tendință continuă de creștere a morbidității, afectează preponderent femeile de vârstă tânără, apte de lucru [Бондученко Н.А. и др, 2013; Яскевич Н.Н. и др, 2012; WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer, 2014; Siegel RL et.al., 2016] și reprezintă principala cauză de mortalitate pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 15 și 45 de ani [Grillo F., 2012; Каприн А. Д. и др, 2014; Чернышова А.Л. и др, 2015; de Guadalupe C-LM. et.al., 2014].

CCU ocupa locul 5 în structura incidenței prin cancer în rândul populației de sex feminin, în anul 2019 fiind înregistrate 372 de cazuri noi depistate [Cancer Registru National, 2018].

Conform distribuției maladiilor oncoginecologice, CCU este situat pe locul doi, cu 37%, cedând locul întâi cancerului de corp uterin, cu 38% [Cancer Registru National, 2019].

Metodele de screening implementate, cu părere de rău, încă nu au dat rezultatele scontate, înregistrând o tendință de depistare a unui număr impunător de cazuri deja local avansate, metoda standard de tratament fiind radioterapia asociată (RTA) cu scop definitiv [Кравец О. А., 2010; Han K. et.al., 2013; Tergas AI. et.al., 2016; Li Z. et.al., 2014].

În anul 2009, în IMSP IO a fost instalat Acceleratorul Liniar, cu energiile fotonice 6 și 15 MeV, cu collimatorul multilamelar (MLC), ce a permis implementarea în practica Departamentului *Oncologie Radiologică* a radioterapiei externe (RTE) conformaționale, cu planificarea tridimensională, bazată pe datele tomografiei computerizate (TC).

Posibilitățile radioterapiei se măresc prin aplicarea radioterapiei intracavitare (RTIC) în tratamentul cancerului de col uterin local – avansat (CCULA), demonstrat a fi factor independent în ceea ce privește îmbunătățirea supraviețuirii generale și supraviețuirii fără recidivare (SFR) [Tanderup K., 2017; Gill BS. et.al., 2014], rămânând cea mai frecventă formă de brahiterapie (BT) practică în tratamentul acestei maladii [Viswanathan AN. et.al., 2012].

RTIC, folosind surse cu doză înaltă de iradiere HDR, este utilizată din ce în ce mai des, în diferite clinici ale lumii [Banerjee S. et.al., 2014; Hannoun-Levi J-M. et.al., 2014; Rash D. et.al., 2015], datorită avantajelor, cum ar fi timpul scurt al tratamentului, fixarea rigidă a endostatelor, oferirea confortului pacientelor, dar în unele cazuri și lipsa necesității de spitalizare [Grover S. et.al., 2016; Patankar SS. et.al., 2015; Smith GL. et.al., 2014].

Actualmente, RTIC cu doză înaltă de iradiere HDR în asociere cu RTE reprezintă standardul de tratament al pacientelor cu CCU local – avansat [Lee H. et.al., 2012].

În mijlocul anilor 2000 au început să se dezvolte noi concepte de planificare tridimensională a RTIC în CCU. Asociația The Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group și Asociația American Image-Guided Brachytherapy Working Group au publicat recomandările privind utilizarea rezonanței magnetice nucleare ca bază pentru determinarea volumului-țintă în RTIC, ulterior revizuite și publicate în anul 2016 [Sturdza A. et.al., 2016; Tanderup K. et.al., 2016; Fokdal L. et.al., 2016].

Cercetătorii Haie-Meder și coaut., Potter și coaut. și Lindegaard și coaut. au prezentat rezultatele tratamentului radiant al CCU prin utilizarea RTIC ghidate de imagini, cu un control local la trei ani de până la 95% [Haie-Meder C. et.al., 2010; Potter R. et.al., 2011; Lindegaard JC. et.al., 2013].

Totuși, utilizarea doar a radioterapiei în CCU local – avansat are un prognostic nefavorabil [Mabuchi S. et.al., 2010; Kong TW. et.al., 2012]. Recidivarea și metastazarea maladii după tratamentul specific rămâne la nivelul de 40–52% în stadiile II–III, iar în stadiul IV A, indicatorii SFR rămân la cifrele de 25–37% [Hanna T. et.al., 2016; Sturdza A. et.al., 2016; Murakami N. et.al., 2013].

Conform rezultatelor unor studii randomizate, administrarea chimioterapiei pe parcursul efectuării radioterapiei la pacientele cu CCU a redus nivelul de recidivare a maladii cu 20–30% [Шакирова Э.Ж. и др., 2007]. În afară de ameliorarea controlului local, administrarea chimioterapiei pe parcursul RTE acționează și asupra micrometastazelor situate în afara pelvisului [Chen CC. et.al., 2015]. Cisplatina este un preparat chimioterapic utilizat pe scară largă în tratamentul CCU, fiind raportat ca unul dintre cei mai eficienți agenți pentru această localizare [Li R. et.al., 2015].

Conform recomandărilor Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO – European Society of Medical Oncology) din 2010, tratamentul de bază al CCULA rămâne radiochimioterapia [Colombo N. et.al., 2012; Endo D. et.al., 2015; Haie-Meder, C. et.al., 2010; Markman, M. et.al., 2013]. În calitate de radiosensibilizator în tratamentul radiant al CCULA rămâne cisplatina în doza de 40 mg/m², o dată pe săptămână, pe parcursul RTE [Zola P. et.al., 2012; Gandhi AK. et.al., 2014].

În literatura națională sunt puține publicații privind rezultatele tratamentului radiant al pacienților cu CCU local – avansat utilizând metodele moderne de planificare și realizare a RTE concomitent cu monochimioterapia. În prezent este necesar să fie studiată metodologia modernă de tratament radiant al acestui contingent de pacienți, cu ulterioara implementare în RM.

Cercetarea de față este prima efectuată în RM, fapt ce ne permite să evaluăm rezultatele imediate și cele la distanță ale tratamentului radiant, utilizând metodele moderne de planificare și realizare a RTA, concomitent cu radiosensibilizant sau fără, ceea ce de asemenea poate să contureze direcțiile și perspectivele dezvoltării ajutorului clinic acordat pacienților cu CCU local – avansat în RM.

Scopul studiului: evaluarea eficacității diferitor metode de tratament al pacienților cu cancer de col uterin local avansat pentru ameliorarea rezultatelor imediate și a celor la distanță, prin elaborarea unui algoritm optim de tratament.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea rezultatelor imediate ale tratamentului radiant asociat în comparație cu radiochimioterapia pacienților cu cancer de col uterin local avansat.
2. Evaluarea rezultatelor la distanță ale tratamentului radiant asociat în comparație cu radiochimioterapia pacienților cu cancer de col uterin local avansat.
3. Analiza frecvenței și severității toxicității postradice acute și celei tardive la pacienții cu cancer de col uterin local avansat în loturile cu radioterapie asociată în comparație cu radiochimioterapia.
4. Elaborarea algoritmului de tratament radiochimioterapic a pacienților cu cancer de col uterin local – avansat.

Noutatea științifică a cercetării. În premieră pentru Republica Moldova sunt prezentate rezultatele radioterapiei asociate și ale radiochimioterapiei la pacienții cu cancer de col uterin local avansat utilizând principiile moderne de planificare a radioterapiei externe tridimensionale conformaționale în asociere cu radioterapia intracavitară, folosind sursa cu rată de doză înaltă de radiație HDR. A fost studiată supraviețuirea generală și fără recidivare în funcție de tratamentul aplicat, incidența și localizarea metastazării procesului oncologic, frecvența și severitatea toxicității postradice acute și celei tardive în urma tratamentului radiant.

Problema științifică soluționată în domeniu. În studiu este demonstrată prioritatea radiochimioterapiei pacientelor cu cancer de col uterin local avansat prin utilizarea tehnologiei moderne de radioterapie. Aceasta a permis îmbunătățirea indicatorilor supraviețuirii pacientelor cu toxicitate tolerabilă.

Semnificația teoretică a lucrării. Studiul dat reprezintă prima experiență clinică în Republica Moldova privind studierea și implementarea metodelor moderne de tratament pentru această categorie de pacienți în practica clinică. Acest lucru ne va permite să continuăm eforturile de ameliorare a abordărilor metodologice de tratament al pacientelor cu cancer de col uterin local avansat prin introducerea în clinică a brahiterapiei tridimensionale sub controlul vizualizării (brahiterapia adaptivă).

Valoarea aplicativă a studiului. Au fost studiate și introduse în practică principiile moderne de radiochimioterapie utilizând metoda modernă de radioterapie externă pentru cancerul de col uterin local avansat. Studiul realizat ne-a permis să elaborăm algoritmul de radiochimioterapie pentru pacientele cu cancer de col uterin local avansat T2bNxM0, T3aNxM0, T3bNxM0. Rezultatele studiului pot fi utilizate de către medicii-practicieni pentru îmbunătățirea eficacității radioterapiei.

Metoda de radiochimioterapie este implementată în practica secției *Oncologie Radiologică IV (Brahiterapie)* a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

- ✓ Aplicarea principiilor moderne de radiochimioterapie ameliorează rezultatele imediate ale tratamentului.
- ✓ Radiochimioterapia cu utilizarea metodei moderne de radioterapie externă permite ameliorarea semnificativă a indicatorilor supraviețuirii fără recidivare, cu toxicitate tolerabilă.
- ✓ Radiochimioterapia ameliorează indicatorii supraviețuirii generale din contul scăderii incidenței progresării și metastazării maladii oncologice.
- ✓ Aplicarea radiochimioterapiei nu mărește numărul toxicității severe din partea organelor de risc.
- ✓ Aplicarea radiochimioterapiei asigură o calitate satisfăcătoare a vieții în condițiile tratamentului destul de agresiv.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice obținute pe durata efectuării studiului au fost prezentate, discutate și publicate în cadrul forurilor științifice naționale și internaționale:

- Conferința Științifico-Practică a Oncologilor *Rezultatele implementării noilor tehnologii în depistarea și tratamentul cancerului în Republica Moldova* (Chișinău, 2014);

- al IV-lea Congres al Oncologilor din RM cu participarea internațională *Modernizarea serviciului oncologic în contextul integrării europene* (Chișinău, 2015);

- Conferința Științifico-Practică *Screeningul și diagnosticul precoce al cancerului: cu pași mici spre rezultate mari* (Chișinău, 2016);

- Simpozionul consacrat aniversării celor 40 de ani ai Catedrei *Oncologie, Hematologie și Radioterapie* cu participare internațională *Vigilența oncologică în activitatea medicală, depistarea precoce și tratamentul tumorilor* (Chișinău; 2016);

- Conferințele Institutului Regional de Oncologie din Iași “CONFER 2016” (Iași, 2016); a XXIII-a ediție a Expoziției Internaționale Specializate “MoldMEZIN & MoldDENT” *Activități integrate în cadrul Programului național de control al cancerului în Republica Moldova și rolul imunogeneticii în diagnosticul și tratamentul maladiilor oncologice* (Chișinău, 2017);

- Conferințele Institutului Regional de Oncologie din Iași “CONFER 2017” (Iași, 2017).

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate la ședința Laboratorului științific *Diagnostic, Management și Tumori ALM* al IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova din 21 decembrie 2018.

Publicații la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 15 lucrări, dintre care 2 articole publicate în reviste internaționale recenzate, 13 – în reviste naționale recenzate (categoriile B, C); 5 publicații fără coautori; 3 certificate de inovator.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este scrisă în limba română și cuprinde: adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului.

Teza este expusă pe 125 de pagini text de bază, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 269 titluri, 5 anexe, 45 de figuri, 35 de tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 15 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: cancer de col uterin local avansat, radioterapie asociată, radioterapie externă tridimensională conformațională, brahiterapie, radiochimioterapie, cisplatină.

CONȚINUTUL TEZEI

1. EVOLUȚIA METODELOR DE RADIOTERAPIE EXTERNĂ, BRAHITERAPIE ȘI A RADIOCHIMIOTERAPIEI ÎN CANCERUL DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT

Capitolul dat reprezintă analiza datelor literaturii de specialitate privind evoluția metodelor de radioterapie externă și brahiterapie pentru cancerul de col uterin în practica mondială și în Republica Moldova, aspectele radiobiologice ale radioterapiei intracavitare pentru aceasta localizare, evoluția radiochimioterapiei și prezentarea rezultatelor imediate, la distanță și toxicitatea din partea organelor de risc a diferitor scheme de radiochimioterapie, utilizând diferite metode de radioterapie externă și brahiterapie dar și diferite scheme de radiochimioterapie cu utilizarea citostaticelor pe parcursul radioterapiei externe, ca monopreparat sau dupleți și tripleți.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Cercetarea a fost efectuată în secția *Radioginecologie*, cu implicarea Laboratorului științific *Diagnostic și Management* în perioada 2012 – 2018.

Pentru a determina eficacitatea metodei modificate de tratament al pacientelor cu CCU local – avansat, a fost realizat un studiu clinic controlat.

Materialul cercetării l-au constituit analiza și prezentarea datelor finale a 152 de paciente cu CCU local – avansat în timpul tratării în secția *Radioginecologie*, pe parcursul anilor 2012 – 2015.

Eșantionul reprezentativ a fost format din 152 paciente, care a fost împărțit în 2 loturi :

➤ L_1 – lotul de cercetare, constituit din 74 de paciente cu CCU local – avansat, la care a fost aplicată metoda de tratament cu fotonoterapie 15 MeV cu DF = 2 Gy, zilnic, 5 zile în săptămână, concomitent cu administrarea de cisplatină 40 mg/m², 1 dată în săptămână, din 1-a sau a 2-a zi de la inițierea RTE, pe tot parcursul fotonoterapiei, până la DT absorbită 46-50 Gy pe regiunea pelvisului, cu aplicarea ulterioară a RTIC la aparatul *Gamma Med Plus HDR* ¹⁹²Ir cu DF = 7 Gy în punctul A, până la DT absorbită 21–28 Gy în punctul A.

➤ L_0 – lotul de control, constituit din 78 de paciente cu CCU local – avansat, la care a fost aplicată metoda de tratament cu fotonoterapie 15 MeV cu DF = 2 Gy, zilnic, 5 zile în săptămână, până la DT absorbită 20-30 Gy pe regiunea pelvisului, cu ecranare centrală, cu aplicarea ulterioară a RTIC la aparatul *Gamma Med Plus HDR* ¹⁹²Ir cu DF = 7 Gy în punctul A, până la DT absorbită 35–42 Gy în punctul A și continuarea RTE din 2 câmpuri opuse, până la DT absorbită 40–46 Gy în punctul B.

Criteriile de includere în studiu:

1. Paciente cu cancer de col uterin, st. IIB, IIIA, IIIB, T2bNxM0; T3aNxM0; T3bNxM0;
2. Confirmarea histologică a maladiei;
3. Carcinom pavimentos cheratinizat, necheratinizat, slab diferențiat;
4. Confirmarea stadiului maladiei prin examen clinic și paraclinic;
5. Vârsta pacientelor 18–70 de ani;
6. Status de performanță ECOG 0–2;
7. Paciente cărora anterior nu li s-a aplicat tratament specific în legătură cu o maladie oncologică;
8. Acordul informat al pacientei de participare în cercetare;
9. Hemoglobina ≥ 110 g/l (cu/fără hemotransfuzie);
10. Leucocitele $\geq 4 \times 10^9$ /l;
11. Neutrofilele $\geq 1,5 \times 10^9$ /l;
12. Trombocitele $\geq 130 \times 10^9$ /l;
13. Creatinina ≤ 120 mmol/l.

Criteriile de excludere din studiu:

1. Vârsta < 18 ani, > 70 de ani;
2. Paciente cărora li s-a aplicat tratament specific în legătură cu o boală oncologică;
3. Cancer primar multiplu sincron sau metacron;
4. Proces inflamator acut în bazinul mic;
5. Stare gravă a pacientei, cauzată de maladii cronice severe extragenitale, maladii decompensate;
6. Ulcer gastric sau duodenal (în faza de acutizare);
7. Orice abatere intelectuală sau de alt tip, care ar putea cauza nerespectarea de către pacientă a protocolului de tratament;
8. Gravitate;
9. Cașexie;
10. Lipsa acordului informat de participare în studiu.

Tuturor pacientelor cu CCU local – avansat li s-a efectuat RTA cu scop definitiv, respectînd etapele lanțului tehnologic (Figura 2.1). Radioterapia conformațională a fost efectuată pe baza planificării tridimensionale, care constă în: delinierea volumelor țintă GTV, CTV, PTV dar și a organelor țintă conform recomandărilor ICRU №50. Cu ajutorul MLC am avut

posibilitatea de a modela volumul optim de iradiere, formînd cîmpuri de iradiere ce maximal repetă forma volumului – țintă, cu expunerea maximală a organelor de risc din zona iradiată.

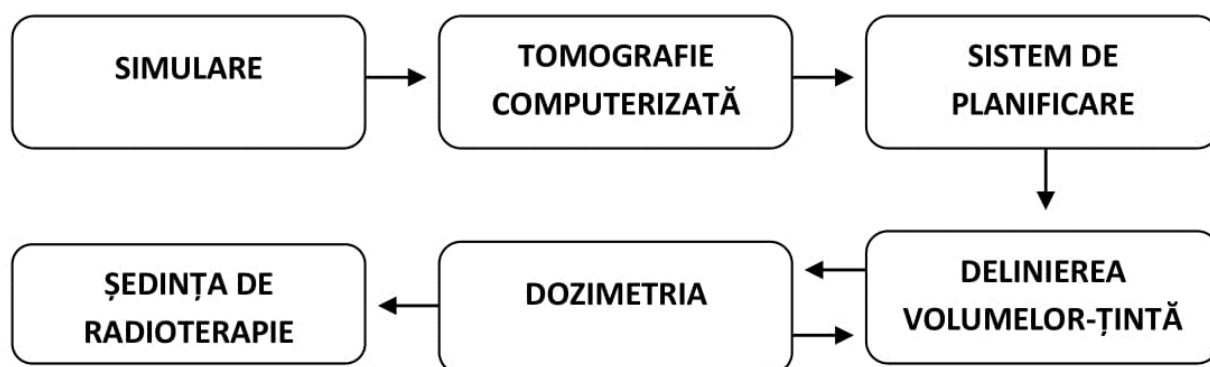


Fig. 2.1. Lanțul tehnologic în RTE în IMSP Institutul Oncologic cu sistem de verificare ARIA

Etapa importantă în pregătirea preradiantă a radioterapiei intracavitare o reprezintă planificarea dozimetrică, care a fost efectuată în baza roenthenografiei zonei interesate, cu ajutorul sistemului de planificare *Abacus* a fost posibilă distribuția dozei în proiecția frontală, pentru fiecare pacientă individual. Doza a fost planificată pe punctele de referință conform recomandărilor ICRU №38.

Prima etapă a tratamentului. Iradierea focarului primar și a zonelor de metastazare regională s-a efectuat prin metoda “box”, doza fracției fiind de 2 Gy, zilnic, 5 zile pe săptămână.

■ În L_1 , iradierea pelvisului (punctele A și B) se efectua până la DT = 46–50 Gy. La finalizarea RTE se asocia a 2-a etapă a tratamentului.

În L_1 , administrarea chimiopreparatului pe parcursul RTE a fost bazată pe indicațiile și contraindicațiile generale.

În perioada efectuării RTE, din prima sau a doua zi de la inițierea tratamentului, o dată pe săptămână se administra intravenos cisplatină 40 mg/m^2 în ritm hidric și antiemetic, până la cinci infuzii. Administrarea repetată a cisplatinei se făcea doar în prezența următoarelor criterii:

- nivelul hemoglobinei \geq de 80 g/l;
- nivelul leucocitelor \geq de 2×10^9 /l;
- nivelul creatininei \leq 120 mmol/l;
- lipsa toxicității de gradul II și mai severe (cistite, enterocolite).

Administrarea cisplatinei era suspendată în cazul absenței minimum a unui criteriu expus mai sus și continuarea infuziilor de preparat chimioterapic era efectuată la prezența tuturor

criteriilor. Administrarea chimioterapiei era stopată în cazul dezvoltării toxicității postradice severe și în cazul refuzului pacientei de a continua primirea cisplatinei.

■ În L_0 , iradierea pelvisului se efectua până la DT absorbită 20–30 Gy, în funcție de stadiul maladiei, dimensiunile focarului primar și dinamica regresiei tumorii din focar. Apoi se efectua ecranarea centrală a regiunii paracervicale și iradierea punctului B până la $DT = 40–46$ Gy din 2 câmpuri opuse. A II-a etapă a terapiei se asocia pe parcursul fotonoterapiei.

A doua etapă a tratamentului

RTIC era asociată la sfârșitul sau în timpul fotonoterapiei, în funcție de metoda de RTE efectuată, și a fost identică în ambele loturi. Durata ședinței de RTIC depindea de tipul aplicatorului, numărul de surse radioactive introduse și activitatea (vechimea) sursei și constituia în medie de la 15 la 35 de minute.

■ În L_1 , RTIC era asociată la finalizarea fotonoterapiei, pe tumora reziduală. $DF = 7$ Gy în punctul A , o dată în 4 zile, până la $DT = 21–28$ Gy în punctul A .

DT absorbită de la RTA a constituit 79–93 Gy în punctul A și 52,3–59,6 Gy în punctul B .

Factorul TDF de la RTIC a constituit 54–72 de unități în punctul A , de la RTA – 130–154 de unități în acest punct. Mărirea factorului TDF avea loc datorită creșterii dozei de la RTE, luând în considerație nivelul de avansare a procesului canceros.

■ În L_0 , RTIC era asociată în timpul fotonoterapiei, imediat după ecranarea centrală. În ziua în care era efectuată RTIC se omitea fotonoterapia. $DF = 7$ Gy în punctul A , o dată în 4 zile, până la $DT = 35–42$ Gy în punctul A .

DT absorbită de la RTA a constituit 79–95 Gy în punctul A și 51,2–59,8 Gy în punctul B .

Factorul TDF de la RTIC a constituit 90–108 unități în punctul A , de la RTA – 130–157 de unități în punctul dat. Mărirea factorului TDF avea loc datorită creșterii dozei de la RTE, luând în considerație nivelul de avansare a procesului canceros.

3. REZULTATELE IMEDIATE ȘI CELE LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI CANCERULUI DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT

În ambele loturi se observă o predominare a pacientelor tinere, majoritatea cu vârsta până la 50 de ani, diferența fiind nesemnificativă statistic între grupurile de vârstă pe loturi ($p > 0,05$) (Figura 3.1).

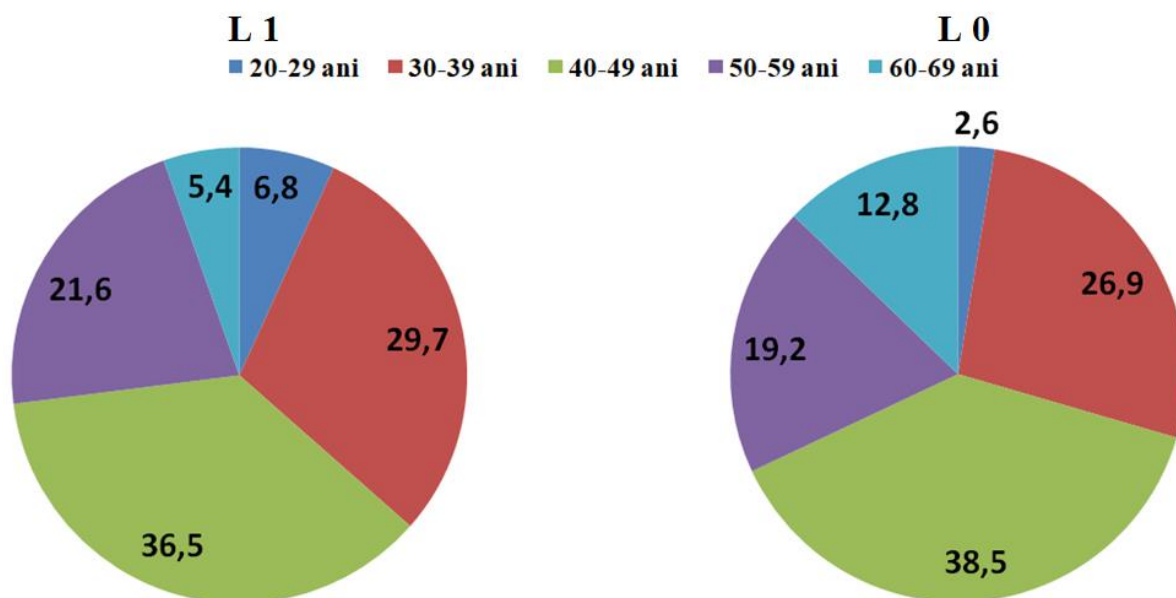


Fig. 3.1. Structura după vârstă a pacientelor pe loturi (%), $p > 0.05$

Analizând distribuția pacientelor conform grupelor de vârstă în ambele loturi, putem face concluzia că majoritatea lor sunt de vârstă tânără, aparținând intervalului de 30–50 de ani, urmate de pacientele cu vârsta de 50–59 de ani, iar ultimele poziții, în ambele loturi, revin pacientelor din grupele de vârstă 60–69 și 20–29 de ani.

Diagnosticul CCU a fost pus în baza investigației clinice bimanuale, rezultatelor paraclinice și examenului morfologic. Clasificarea maladiei a fost efectuată conform clasificării Federației Internaționale a Ginecologilor Oncologi (FIGO, 2009) (Figura 3.2) și TNM (ediția a 7-a) (Tabelul 3.1).

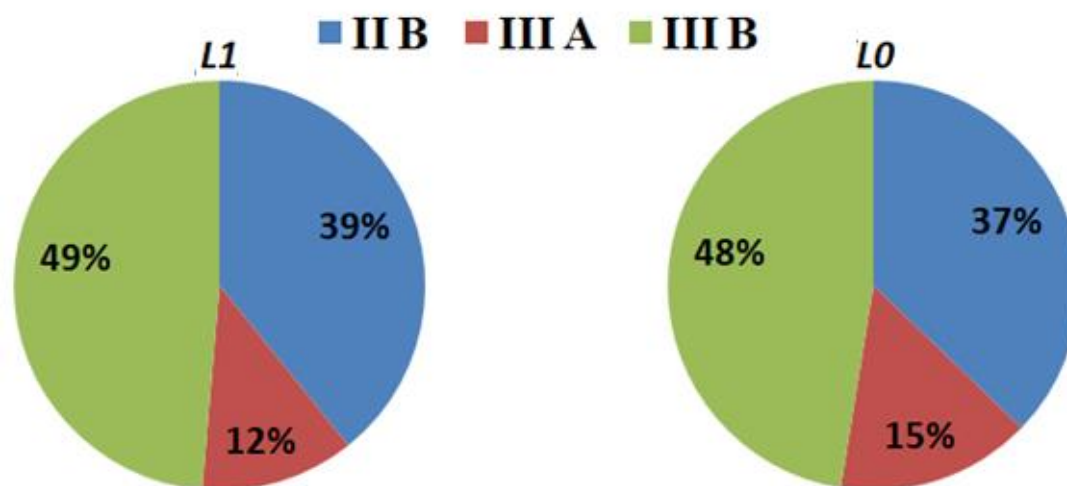


Fig. 3.2. Structura pacientelor cu CCU pe stadii conform clasificării FIGO (2009), $p > 0.05$

Contingentul principal al pacientelor incluse în studiu a fost diagnosticat cu stadiul IIIB (T3bNxM0) al maladiei, în L₁ fiind 48,6±5,8% (n=36) persoane, în comparație cu L₀ – 47,4±5,7% (n=37) persoane ($p > 0,05$). Stadiul IIB (T2bNxM0) în L₁ a fost diagnosticat la

39,2±5,7% (n=29), în L₀ – la 37,2±5,5% (n=29) paciente (p > 0,05), ultima poziție fiind ocupată de bolnavele cu stadiul IIIA (T3aNxM0) – 12,2±3,8% (n=9) în L₁ și, respectiv, 15,4±4,1% (n=12) în L₀ (p > 0,05).

Tabelul 3.1. Structura pacienților pe loturi conform clasificării TNM (ediția a 7-a)

	Lotul L ₁ , n=74		Lotul L ₀ , n=78		p
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	
T2bNxM0	29	39,2±5,7	29	37,2±5,5	>0,05
T3aNxM0	9	12,2±3,8	12	15,4±4,1	>0,05
T3bNxM0	36	48,6±5,8	37	47,4±5,7	>0,05

Analiza datelor privind forma de creștere a procesului tumoral (Figura 3.3) a arătat că în ambele loturi de cercetare a predominat forma endofită și cea mixtă de creștere a procesului tumoral, fără diferență semnificativă statistic în toate formele de creștere (p > 0,05).

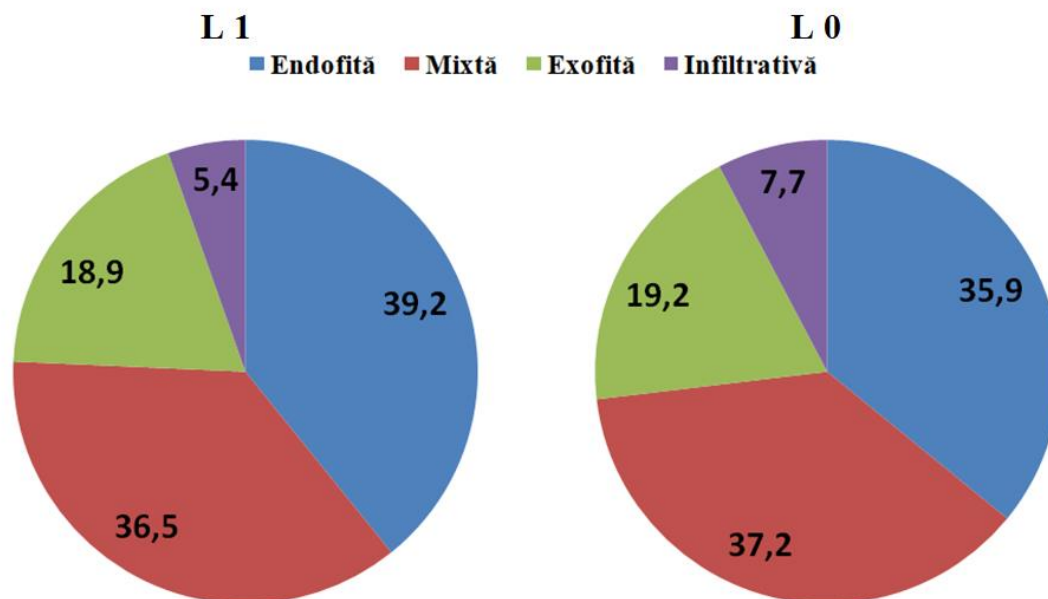


Fig. 3.3. Structura pacienților cu CCU, pe loturi, conform formei de creștere a procesului tumoral (%), p > 0,05

Fără diferență semnificativă statistic a fost și distribuția pacienților conform răspândirii procesului tumoral pe loturi (p > 0,05). În urma examenului bimanual, în L₁, în mare parte, infiltrația canceroasă a fost depistată în spațiile parametricale bilateral la 51,4±5,8% (n=38) paciente, versus 52,6±5,7% (n=41) în L₀ (p > 0,05), urmată de infiltrația parametricului drept la 29,7±5,3% (n=22) bolnave din L₁, în comparație cu 26,9±5,0% (n=21) din L₀ (p > 0,05);

respectiv, infiltrația parametriumului stâng a fost diagnosticată la $18,9 \pm 4,6\%$ ($n=14$) persoane din L₁, versus $20,5 \pm 4,6\%$ ($n=16$) din L₀ ($p > 0,05$) (Figura 3.4).

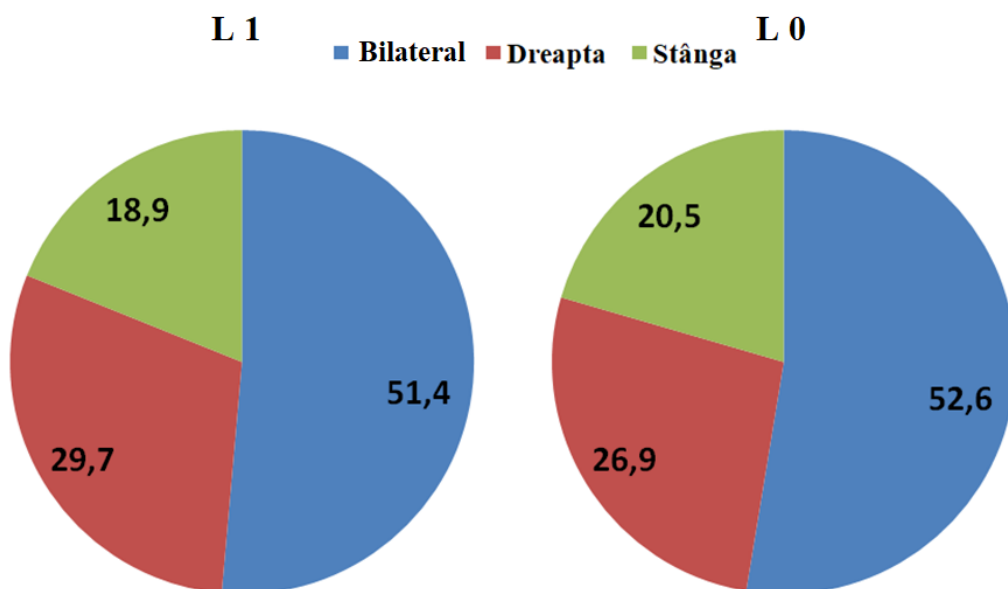


Fig. 3.4. Structura pacienților conform răspândirii procesului tumoral (%), $p > 0.05$

Luând în considerație analiza datelor expuse, putem concluziona că majoritatea pacienților erau diagnosticate cu CCU stadiul IIIB, forma endofită de creștere a procesului tumoral, cu răspândirea procesului bilateral în spațiile parametrale, ceea ce reprezintă factor de prognostic nefavorabil.

Diagnosticul clinic a fost confirmat prin examenul histologic. La majoritatea pacienților a fost depistat carcinom pavimentos cheratinizat – $44,6 \pm 5,8\%$ ($n=33$) cazuri în L₁ și $47,4 \pm 5,7\%$ ($n=37$) în L₀ ($p > 0,05$), urmat de carcinomul pavimentos necheratinizat – $36,5 \pm 5,6\%$ ($n=27$) pacienți din L₁ versus $38,5 \pm 5,5\%$ ($n=30$) din L₀ ($p > 0,05$), apoi de carcinomul pavimentos slab diferențiat – $18,9 \pm 4,6\%$ ($n=14$) pacienți din L₁ în comparație cu $14,1 \pm 3,9\%$ ($n=11$) din L₀ ($p > 0,05$) (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Structura pacienților pe loturi conform rezultatului histologic

Tipul histologic	Lotul L ₁ , n=74		Lotul L ₀ , n=78		p
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	
Cheratinizat	33	44,6±5,8	37	47,4±5,7	>0,05
Necheratinizat	27	36,5±5,6	30	38,5±5,5	>0,05
Slab diferențiat	14	18,9±4,6	11	14,1±3,9	>0,05

Sindromul algic a fost principala cauză a adresării pacientei la medic și a fost înregistrat în 112 (73,7%) cazuri, urmat de eliminările patologice – 47 (30,1%), hemoragie – 24 (15,8%), tulburările urogenitale – 20 (13,1%) cazuri, tulburările gastrointestinale – 10 (6,6%) și simptomele generale – 8 (5,3%) cazuri. Printre maladiile concomitente ale pacientelor cu cancer de col uterin local avansat, prima poziție a fost ocupată de obezitate de diferit grad – 47 (31%) cazuri, urmată de tulburări gastrointestinale – 39 (25,6%) cazuri, boli cardiovasculare – 34 (22,3%), tulburări bronhopulmonare – 20 (13,1%), tulburări urogenitale – 17 (11,2%) cazuri și alte maladii concomitente – 6 (4%) cazuri.

Durata medie a tratamentului pacientelor din ambele loturi a fost de $42,05 \pm 0,43$ zile.

Numărul mediu de administrări de citostatic era de $4,46 \pm 0,09$ (ÎÎ95% : 4,284-4,636) (Tabelul 3.3), dintre care 5 administrări de citostatic erau efectuate la $60,8 \pm 5,7\%$ ($n = 45$) paciente, 4 administrări – la $24,3 \pm 5,0\%$ ($n=18$) și 3 administrări de cisplatină – la $14,9 \pm 4,1\%$ ($n=11$) bolnave. Luând în considerație dezvoltarea reacțiilor de tip general, slăbirea organismului pacientei, anemia, leucopenia, dar în unele cazuri și refuzul de a continua administrarea preparatului, nu tuturor pacientelor li s-a administrat cele cinci doze planificate de radiosensibilizant.

Tabelul 3.3. Numărul de administrări de preparat citostatic pe parcursul RTE în L₁

Nr. administrări	Valori absolute	P (%)	ÎÎ 95%
3	11	14,9	6,864-22,936
4	18	24,3	14,511-34,138
5	45	60,8	49,628-71,972
$4,46 \pm 0,09$ ÎÎ95% : 4,284-4,636			

DT medie absorbită de la RTA a constituit $89,3$ (79-93) Gy în p. A și $57,2$ (52,3–59,6) în p. B la pacientele din L₁ și $84,7$ (79-95) Gy în p. A și $56,7$ (51,2–59,8) în p. B la cele din L₀, datele fiind prezentate în Tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. DT medie absorbită de la radioterapia asociată în p. A și p. B, în funcție de lot (Gy)

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	p
DT medie absorbită de la RTA în p. A	89,3 (79–93)	84,7 (79–95)	>0,05
DT medie absorbită de la RTA în p. B	57,2 (52,3–59,6)	56,7 (51,2–59,8)	>0,05

Eficacitatea clinică a metodelor de tratament al pacientelor cu CCU local – avansat a fost evaluată conform următoarelor criterii:

- rezultatele imediate ale tratamentului radiant;
- rezultatele la distanță ale tratamentului radiant;
- toxicitatea postradică acută și cea tardivă, dezvoltată atât în timpul tratamentului, cât și după finalizarea lui.

Răspunsul tumorii la diferite tipuri de RTA, atât ca monoterapie, cât și în combinație cu diferiți radiosensibilizanți, reprezintă criteriul de evaluare a eficacității clinice a lor.

În etapa inițială a RTA – RTE, s-a observat că la DT = 20–30 Gy, aplicată pe regiunea pelvisului, pe fond și de tratament antiinflamator general, la majoritatea pacientelor, indiferent de lotul din care făceau parte, se diminuea sindromul algic, dispărea componenta inflamatorie, se opreau eliminările sangvinolente, la examenul bimanual se observa regresul parțial al infiltrației din spațiile parametrale.

La DT absorbită de 36-40 Gy de la RTE s-a constatat resorbția infiltratelor tumorale din spațiile parametrale, cu persistența tumorii restante în zonele lateroposterioare ale bazinului mic, rezultatul fiind mai pronunțat la pacientele supuse monochimioterapiei în asociere cu RTE. La DT = 46 Gy pe regiunea pelvisului de la fotonoterapie, clinic, la majoritatea pacientelor s-a constatat regresul infiltratelor tumorale din spațiile parametrale. În cazul în care, clinic, se depista tumora restantă în spațiile parametrale, doza de la radioterapia externă ajungea până la 50 Gy în 9,4% (7) cazuri, ceea ce era caracteristic pentru pacientele diagnosticate cu stadiul III B, cu răspândirea bilaterală în spațiile parametrale a procesului, până la oasele bazinului mic.

La finalizarea RTA, la DT absorbită de până la 60 Gy în punctul B, s-a observat regresul clinic total al infiltratelor tumorale la toate pacientele incluse în L₁, în comparație cu cele din L₀, la care în 17,9±4,3% (n=14) cazuri s-a raportat resorbția incompletă a tumorii din spațiile parametrale, ele fiind diagnosticate cu stadiul IIIB, afectare bilaterală a parametriumurilor, până la oasele pelvisului, cu formele de creștere preponderent infiltrativă și endofită.

La finele RTA regresul clinic total din focarul primar a fost obținut la 67 paciente din L₁, în comparație cu 65 din L₀, fiind de 1,1 ori mai frecvent în lotul de cercetare (RR = 1.1, ÎI 95%: 0,9602–1,2294, p = 0.1883); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit, trebuie să fie tratate 14 paciente (NNT = 14), diferența dintre loturi fiind nesemnificativă statistic.

Regres clinic total din spațiile parametrale s-au consemnat în 74 cazuri în L₁, în comparație cu 64 cazuri în L₀, fiind de 1,2 ori mai frecvente în lotul de cercetare (RR = 1.1, ÎI 95%: 1,0986–1,3521, p = 0.0002); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit, trebuie să fie tratate 6 paciente (NNT = 6), înregistrând o diferență semnificativă statistic între loturi (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Regresul tumorii din focarul primar și din spațiile parametrare imediat după tratament

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	Î 95.0%	p	NNT
Focarul primar	67	65	1,1	0,9602–1,2294	0,1883	14
Spațiile parametrare	74	64	1,2	1,0986–1,3521	0,0002	6

Luând în considerație termenul de "realizare" a radioterapiei, statutul rezultatului imediat al tratamentului specific era definitivat la trei luni de la finalizarea RTA, pe baza examenului ginecologic în valve, controlului citologic, examenului clinic bimanual și USG organelor pelvisului și abdomenului.

Analizând datele privind rezultatele imediate finale ale tratamentului radiant, s-a constatat ca în lotul cu monochimioterapie, s-a obținut regres clinic total din focarul primar în 74 cazuri din L₁, în comparație cu 72 cazuri din L₀, fiind de 1,1 ori mai frecvent în lotul de cercetare (RR = 1.1, Î 95%: 1,0161–1,1550, p = 0.1743); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 13 paciente (NNT = 13), diferența fiind ne semnificativă statistic între loturi.

Regres clinic din spațiile parametrare s-a înregistrat în 74 cazuri în L₁, comparativ cu 69 în L₀, fiind de 1,1 ori mai frecvent în lotul de cercetare (RR = 1.1, Î 95%: 1,0434–1,2248, p = 0.1027); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 9 paciente (NNT = 9), diferența dintre loturi fiind de asemenea ne semnificativă statistic (Tabelul 3.6).

Stabilizare și progresare a procesului tumoral, în timpul tratamentului radiant, nu s-au înregistrat în ambele loturi.

Tabelul 3.6. Regresul tumorii din focarul primar și spațiile parametrare la trei luni de la finalizarea RTA

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	Î 95.0%	p	NNT
Focarul primar	74	72	1.1	1.0161 – 1.1550	0.1743	13
Spatiile parametrare	74	69	1.1	1.0434 – 1.2248	0.1027	9

Mediana perioadei de monitorizare a pacientelor după tratamentul specific a constituit 36 de luni.

Indicatorii supraviețuirii generale au fost mai înalți în L₁ – 79.8% (n=59) comparativ cu L₀ – 71,8% (n=56), dar fără diferență semnificativ statistică (p=0,2547) (Figura 3.5).

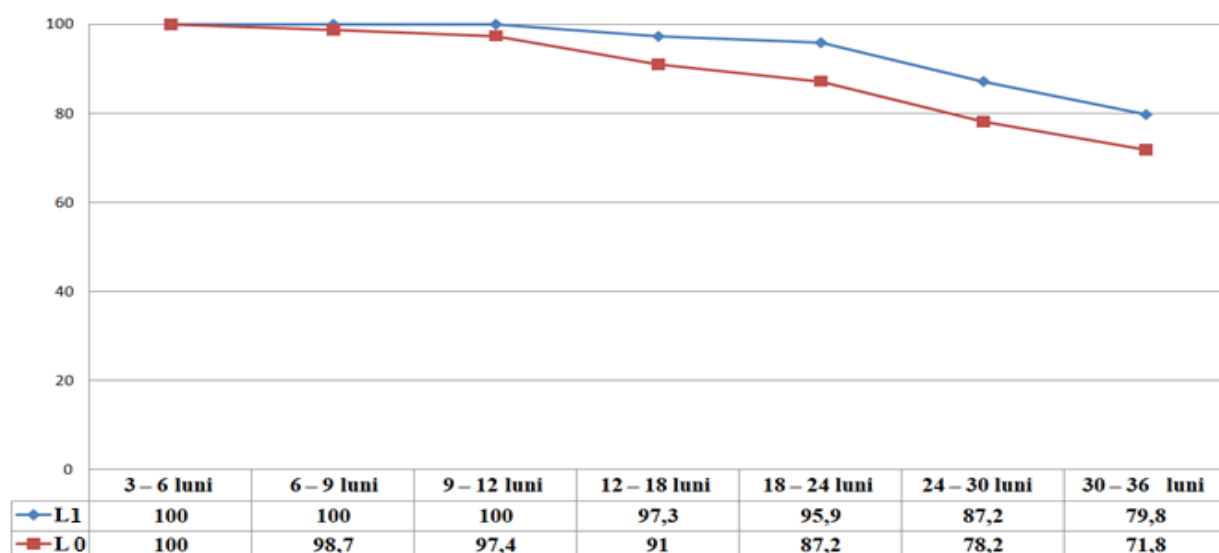


Fig. 3.5. Supraviețuirea generală a pacienților cu CCULA în funcție de lot, $p = 0,2547$

Analizând datele supraviețuirii generale pe stadii, am constatat că indicatorii sunt mai scăzuți pentru stadiile cu prognostic nefavorabil, adică pentru pacientele cu stadiul III B ($p > 0.05$) (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Supraviețuirea generală pe stadii, în funcție de lot la 12, 24, 36 de luni

Supraviețuirea generală la 12 luni, pe stadii						
Stadiul	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	Î 95,0%	p	NNT
IIB	29	29	1,0	1.000 – 1.000	>0,05	
IIIA	9	12	1,0	1.000 – 1.000	>0,05	
IIIB	36	37	1,0	1.000 – 1.000	>0,05	
Supraviețuirea generală la 24 de luni, pe stadii						
IIB	27	25	1,1	0,7322 – 1,7699	0,5649	23
IIIA	9	11	1,1	0,9398 – 1,2938	0,3175	12
IIIB	33	30	1,1	0,9404 – 1,3592	0,1916	9
Supraviețuirea generală la 36 de luni, pe stadii						
IIB	27	25	1,1	0,7322 – 1,7699	0,5649	23
IIIA	8	10	0,8	0,3520 – 2,0200	0,7021	50
IIIB	24	21	1,2	0,7367 – 1,9698	0,4581	18
Supraviețuirea generală la 36 de luni, pe loturi						
TOTAL	59	56	1,1	0,9272 – 1,3301	0,2547	12

În perioada 24–36 de luni au fost înregistrate cinci cazuri de deces din altă cauză, dintre care trei în lotul de cercetare și două în cel de control.

Decesul pacienților din ambele loturi a fost cauzat de progresarea maladiei de bază, care s-a manifestat sub formă de recidive și metastaze, apărute în diferite intervale de timp.

SFR a pacientelor, după tratamentul specific, a fost semnificativ mai înaltă în L₁ – 75,7% (n=56) comparativ cu L₀ – 56,4% (n=44) (p=0,0138) (p = 0,0138) (Figura 3.6).

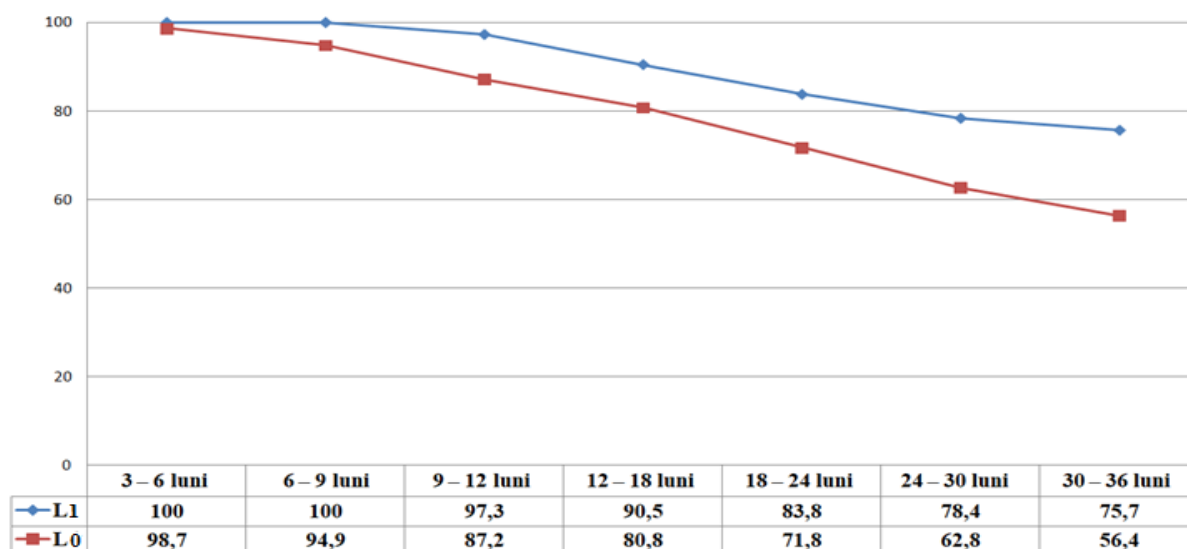


Fig. 3.6. Supraviețuirea fără recidivare a pacientelor cu CCULA, p = 0,0138

Analizând indicatorii supraviețuirii fără recidivare pe stadii, am consemnat că diferența statistică a fost obținută din contul indicatorilor pacientelor diagnosticate cu stadiul III B, cu proces malign voluminos în pelvis și infiltrații bilaterale pînă la oasele bazinului (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. SFR pe stadii, în funcție de tratamentul aplicat la 12, 24, 36 de luni

Supraviețuirea fără recidivare la 12 luni, pe stadii						
	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	ÎÎ 95.0%	p	NNT
IIB	29	27	1,1	0,9728 – 1,1859	0,1574	14,5
IIIA	9	11	1,1	0,9398 – 1,2938	0,3175	12
IIIB	34	30	1,2	0,9782 – 1,3870	0,0869	7
Supraviețuirea fără recidivare la 24 de luni, pe stadii						
IIB	27	23	1,2	0,9509 – 1,4492	0,1357	7
IIIA	8	8	1,3	0,8400 – 2,1102	0,2223	5
IIIB	27	20	1,4	0,9759 – 1,9727	0,0681	5
Supraviețuirea fără recidivare la 36 de luni, pe stadii						
IIB	26	23	1,2	0,7506 – 1,8916	0,4574	18
IIIA	7	6	1,2	0,4333 – 3,4897	0,6976	57
IIIB	23	15	1,6	0,9164 – 2,8505	0,0973	8
Supraviețuirea fără recidivare la 36 de luni, pe loturi						
TOTAL	56	44	1,3	1,0617 – 1,6952	0,0138	5

Progresarea maladiei și dinamica apariției recidivelor pe loturi sunt prezentate în Tabelul 3.9, unde s-a înregistrat că numărul maximal de apariții a recidivelor este în perioada pînă la 24 luni, în ambele loturi, ce nu contrazice datelor literaturii.

În L₀, în intervalul 3–6 luni s-a atestat progresarea locală a maladiei în 1,3±1,3% cazuri; În intervalul 6–9 luni, recidivarea s-a înregistrat în 5,1±2,5% cazuri, în perioada 9–12 luni – 12,8±3,8% cazuri; 12–18 luni – 19,2±4,5% cazuri; 18–24 de luni – 28,2±5,1%; în intervalul 24–30 de luni – 37,1±6,0% cazuri; în perioada 30–36 de luni – 43,6±6,5% cazuri în total.

În L₁, intervalele 3–6 și 6–9 luni au decurs fără “eveniment”. În perioada 9–12 luni, s-a înregistrat recidivare în 2,7±1,9% cazuri; în intervalul 12–18 luni – 9,5±3,4% cazuri; 18–24 de luni – 16,2±4,3% cazuri; 24–30 de luni – 21,6±4,8% și în intervalul 30–36 de luni, în total au fost atestate 24,3±5,0% cazuri de recidivare a maladiei.

Tabelul 3.9. Progresarea maladiei și dinamica apariției recidivelor la pacientele cu CCU local – avansat în funcție de lot

Intervalele	Lotul L ₁ , n=74		Lotul L ₀ , n=78		p
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	
3–6 luni	0	0,0	1	1,3±1,3	>0,05
6–9 luni	0	0,0	4	5,1±2,5	>0,05
9–12 luni	2	2,7±1,9	10	12,8±3,8	>0,05
12–18 luni	7	9,5±3,4	15	19,2±4,5	>0,05
18–24 luni	12	16,2±4,3	22	28,2±5,1	>0,05
24–30 luni	16	21,6±4,8	29	37,1±6,0	<0,05
30–36 luni	18	24,3±5,0	34	43,6±6,5	<0,05

Analizând datele privind localizarea recidivelor (Tabelul 3.10), am constatat că tendința era asemănătoare în ambele loturi, fără diferență semnificativă statistic. Prima poziție a fost ocupată de spațiile parametrale – la 25,6±4,9% (n=20) paciente din L₀, în comparație cu 16,2±4,3% (n=12) din L₁ (p > 0,05), urmate de vagin cu 10,3±3,4% (n=8) paciente din L₀, în comparație cu 5,4±2,6% (n=4) din L₁ (p > 0,05), ultima poziție fiind ocupată de recidivarea maladiei pe colul uterin la 7,6±3,1% (n=6) femei din L₀ versus 2,7±1,9% (n=2) din L₁ (p > 0,05).

Tabelul 3.10. Localizarea recidivelor în funcție de tratamentul aplicat

Localizare	Lotul L ₁ , n=74		Lotul L ₀ , n=78		p
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	
Spațiile parametrale	12	16,2±4,3	20	25,6±4,9	>0,05
Vagin	4	5,4±2,6	8	10,3±3,4	>0,05
Col uterin	2	2,7±1,9	6	7,6±3,1	>0,05

Metastazarea procesului oncologic a fost semnificativ mai joasă în L₁ – 17,6±4,4% (n=13) comparativ cu L₀ – 32,1±5,4% (n=25) (p=0,0457), datele privind dinamica apariției metastazelor fiind prezentate în Tabelul 3.11.

Tabelul 3.11. Dinamica apariției metastazelor la pacientele cu CCU, pe loturi

Intervalul	Lotul L ₁ , n=74		Lotul L ₀ , n=78		p
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	
3–6 luni	0	0,0	1	1,3±1,3	>0,05
6–9 luni	1	1,4±1,3	3	3,8±2,2	>0,05
9–12 luni	3	4,1±2,3	3	3,8±2,2	>0,05
12–18 luni	4	5,4±2,6	6	7,7±3,0	>0,05
18–24 luni	2	2,7±1,9	5	6,4±2,8	>0,05
24–30 luni	2	2,7±1,9	4	5,1±2,4	>0,05
30–36 luni	1	1,4±1,3	3	3,8±2,2	>0,05

Metastazarea procesului oncologic în L₀ s-a înregistrat: în ganglionii limfatici paraaortali la 10,2±3,7% (n=8) paciente, urmați de ganglionii limfatici pelvieni la 7,7±3,1% (n=6), de regiunile toracală și lombară ale coloanei vertebrale la 6,4±2,8% (n=5), plămâni la 3,8±2,2% (n=3) paciente, ficat la 2,6±1,8% (n=2) și creier – la 1,3±1,3% (n=1) pacientă.

În L₁, în perioada de monitorizare, nu s-a înregistrat nici un caz de metastazare în creier, dar s-a observat o tendință similară celei din L₀ în ceea ce privește regiunile în care s-au depistat metastaze. Prima poziție a fost ocupată de ganglionii limfatici paraaortali cu 5,4±2,6% (n=4) cazuri, urmați de ganglionii limfatici pelvieni la 4,1±2,3% (n=3) paciente, apoi de regiunile toracală și lombară ale coloanei vertebrale – 4,1±2,3% (n=3), pulmoni – 2,7±1,9% (n=2), ficat – 1,4±1,3% (n=1) pacientă (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Localizarea metastazelor în funcție de tratamentul aplicat

Localizare	Lotul L ₁ , n=74		Lotul L ₀ , n=78		p
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	
Creier	0	0,0	1	1,3±1,3	>0,05
Ficat	1	1,4±1,3	2	2,6±1,8	>0,05
Plămâni	2	2,7±1,9	3	3,8±2,2	>0,05
Coloana vertebrală	3	4,1±2,3	5	6,4±2,8	>0,05
G/l pelvieni	3	4,1±2,3	6	7,7±3,1	>0,05
G/l paraaortali	4	5,4±2,6	8	10,2±3,7	>0,05

Au fost analizate datele privind frecvența recidivelor și metastazelor, dar și frecvența apariției simultane a recidivelor și metastazelor în ambele loturi la 36 de luni (Figura 3.7).

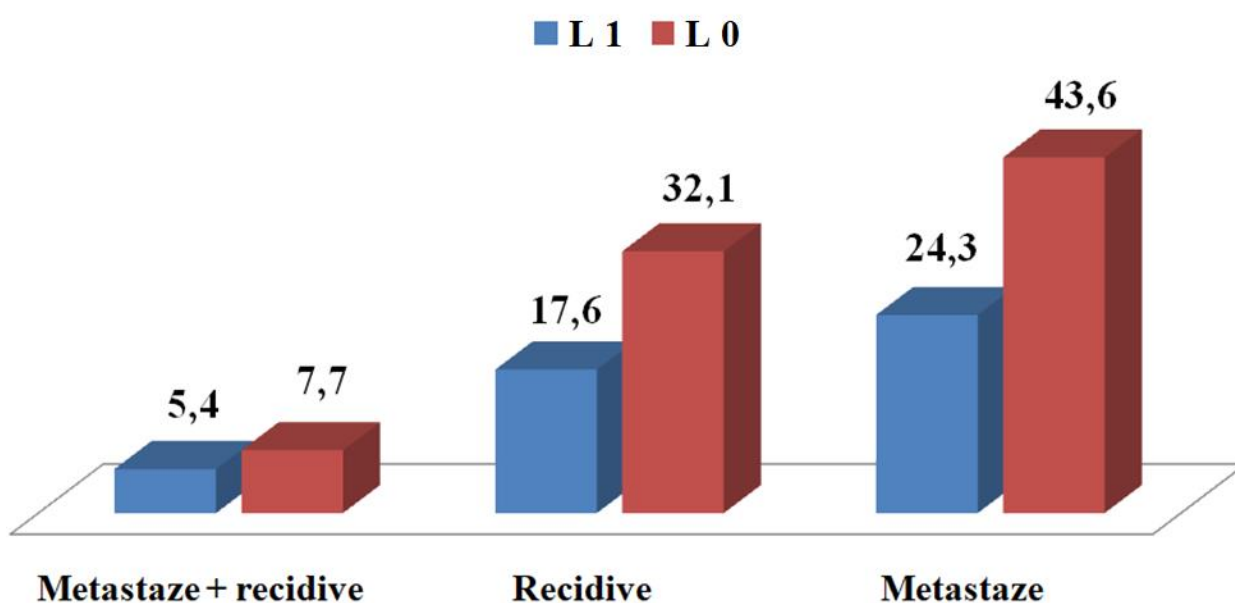


Fig. 3.7. Frecvența recidivelor + metastazelor, a recidivelor, a metastazelor pe loturi la 36 de luni de la finalizarea tratamentului specific (%)

Analiza datelor privind diagnosticarea simultană a recidivelor și metastazelor a înregistrat 4 cazuri în L₁, în comparație cu 6 în L₀, fiind de 0,7 ori mai frecventă în lotul de control (RR = 0,7, ÎI 95%: 0,2065–2,3910, p = 0,5723), iar pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 44 paciente (NNT = 44). Nu a fost diferență semnificativă statistic (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Metastaze + recidive la 36 de luni de la finalizarea tratamentului specific, pe loturi

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	Î 95.0%	p	NNT
Metastaze + recidive	4	6	0,7	0,2065–2,3910	0,5723	44

Analiza datelor privind localizarea recidivelor și metastazelor a demonstrat că în L₁, la 2 paciente recidivele s-au înregistrat în spațiile parametrale și metastazele – în ganglionii limfatici paraaortali; la 1 pacientă, maladia a recidivat în vagin și simultan a metastazat în plămân; la alta, recidiva s-a înregistrat pe colul uterin și a metastazat în porțiunea lombară a coloanei vertebrale. În L₀, la 2 paciente recidivele s-au înregistrat în spațiile parametrale, iar metastazele – în ganglionii limfatici pelvieni; la altele 2, maladia a recidivat în vagin și simultan a metastazat în coloana vertebrală; la 1 pacientă, recidiva – în spațiile parametrale, metastaza – în ganglionii limfatici paraaortali, la 1 bolnavă, recidiva s-a înregistrat pe colul uterin și a metastazat în ficat.

4. TOXICITATEA POSTRADICĂ ACUTĂ ȘI CEA TARDIVĂ

Pentru a evalua obiectiv eficacitatea terapeutică a metodelor de tratament, a fost analizată toxicitatea postradică asupra sistemului urinar, tractului gastrointestinal inferior, mucoasei vaginului și indicatorilor sângelui, conform clasificării Grupului Internațional de Radioterapie Oncologică în comun cu Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului *RTOG/EORTC* din 1995.

La majoritatea pacientelor supuse tratamentului radiant asociat s-a observat o reacție radiantă generală, care se caracteriza prin acuze la grețuri, slăbiciune generală, indispoziție, diminuarea poftei de mâncare, fatigabilitate, reacția fiind preponderent mai pronunțată la pacientele din lotul de cercetare, în care s-a aplicat concomitent monochimioterapia, care nu necesită medicație specială și dispărea la scurt timp sau pe parcursul a 2–4 săptămâni de la finalizarea tratamentului.

Toxicitatea postradică acută din partea vezicii urinare, care se manifesta prin cistite de gradul 1 (G1) și de gradul 2 (G2), s-a înregistrat practic identic în ambele loturi, dar a fost înregistrat 1 caz de toxicitate severă de gradul 3 (G3) în lotul cu citostatic (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Toxicitatea postradică acută asupra vezicii urinare

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	Î 95.0%	p	NNT
Gradul 1	19	21	0,9	0,5597 – 1,6249	0,8615	80
Gradul 2	8	9	0,9	0,3818 – 2,2992	0,8869	137
Gradul 3	1	0	3,2	0,1308 – 76,3709	0,4789	73

Din partea tractului gastro – intestinal inferior se observă o tendință asemănătoare, caracterizată prin enterocolite de diferit grad, fără diferență semnificativă între loturi ($p>0.05$) (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Toxicitatea postradică acută asupra tractului gastrointestinal inferior

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	Î 95.0%	p	NNT
Gradul 1	28	31	0,9	0,6382 – 1,4202	0,8097	52
Gradul 2	17	20	0,9	0,5103 – 1,5731	0,7020	37
Gradul 3	5	6	0,9	0,2800 – 2,7559	0,8241	107

Toxicitatea postradică acută din partea mucoasei vaginului se manifesta prin hiperemie, edem, epiteliită catarală și membranoasă, incidența fiind mai mare în lotul de control, datorită unui număr mai mare de ședințe de radioterapie intracavitară, dar fără diferență semnificativ statistică ($p>0.05$) (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Toxicitatea postradică acută exercitată asupra mucoasei vaginului

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	Î 95.0%	p	NNT
Gradul 1	49	58	0,9	0,7229 – 1,0969	0,2756	12
Gradul 2	37	45	0,9	0,6442 – 1,1660	0,3445	13

S-a înregistrat o diferență semnificativ statistică în urma analizei anemiei G1 ($p=0.0270$) și G2 ($p=0.0204$) incidența fiind mai mare în L₁, datorată citostaticului, aceiași tendință o observăm și analizând leucopenia G1 ($p=0.0182$). Din partea nivelului trombocitelor și neutrofilelor am consemnat o diferență ne semnificativ statistică între loturi ($p>0.05$).

Semne de toxicitate în indicatorii sangvini s-au consemnat și până la 12 luni de la finalizarea RTA concomitent cu monochimioterapie în 21% (16) cazuri.

Toxicitatea postradică tardivă a înregistrat o diferență ne semnificativ statistică între loturi ($p>0.05$).

CONCLUZII GENERALE

1. În cercetarea realizată de noi, am obținut o diferență semnificativă statistic privind regresul tumoral din spațiile parametrale ($p=0,0002$), ceea ce confirmă importanța administrării citostaticului pe parcursul radioterapiei externe și aplicării dozei totale până la 50 Gy de la radioterapia externă la pacientele cu proces tumoral voluminos.

2. Am obținut rezultate imediate mai bune ale radioterapiei în L_1 , la trei luni după finalizarea tratamentului specific, în care s-a înregistrat regres clinic total din focarul primar și spațiile parametrale în 100% ($n=74$) cazuri, în comparație cu L_0 , regresul clinic total al tumorii din focarul primar fiind obținut în $92,3\pm 4,7\%$ ($n=72$) cazuri ($p=0,1743$), iar în spațiile parametrale – în $88,4\pm 4,2\%$ ($n=69$) cazuri ($p=0,1027$).

3. Cercetarea efectuată demonstrează că radiochimioterapia cancerului de col uterin local avansat mărește perioada de supraviețuire generală a pacientelor ($p=0,2547$), mărește semnificativ perioada de supraviețuire fără recidivare, fiind de 75,7% ($n=56$) cazuri în L_1 , comparativ cu L_0 – 56,4% ($n=44$) cazuri ($p=0,0138$) și scade semnificativ incidența metastazelor ($p=0,0457$), în L_1 acestea fiind înregistrate în 17,6% ($n=13$) cazuri, comparativ cu 32,1% ($n=25$) cazuri în L_0 ($p=0,0457$).

4. Radiochimioterapia a fost tolerată satisfăcător, înregistrând o diferență statistic ne semnificativă între loturi, în urma analizei datelor privind toxicitatea postradică acută exercitată asupra vezicii urinare ($p>0,05$), tractului gastrointestinal inferior ($p>0,05$) și mucoasei vaginului ($p>0,05$), trombocitelor și neutrofilelor ($p>0,05$). Diferență semnificativă statistic a fost obținută analizând datele privind leucopenia G1 ($p=0,0182$) și anemia G1 ($p=0,0270$), G2 ($p=0,0204$), incidența fiind mai înaltă în L_1 , fapt datorat administrării citostaticului pe parcursul radioterapiei externe.

5. Toxicitatea postradică tardivă asupra vezicii urinare ($p>0,05$) și a rectului ($p>0,05$) a fost fără diferență semnificativă statistic. Analiza datelor privind toxicitatea tardivă asupra mucoasei vaginului a înregistrat o diferență statistic ne semnificativă ($p>0,05$), totuși frecvența toxicității postradice tardive a fost mai înaltă în L_0 , fapt datorat aplicării unui număr mai mare de ședințe ale radioterapiei intracavitare, ceea ce a necesitat un tratament antiinflamator local timp îndelungat.

6. Algoritmul de tratament radiochimioterapic elaborat a demonstrat o supraviețuire generală și fără recidivare mai înaltă și o incidență a metastazării la distanță mai scăzută în L_1 comparativ cu L_0 , pe fon de toxicitate tolerabilă.

RECOMANDĂRI PRACTICE

Pentru medicii oncologi radiologi

1. De a implimenta în practică algoritmul radiochimioterapiei pacientelor cu cancer de col uterin local avansat T2bNxM0, T3aNxM0, T3bNxM0.

Pentru șeful Departamentului *Oncologie Radiologică*

2. Cu scop de a planifica mai calitativ radioterapia externă, de a acorda timp suficient medicului oncolog radiolog pentru delinierea volumelor-țintă, iar fizicianului medical – pentru planificarea dozimetrică. Acest fapt ar fi posibil prin achiziționarea mai multor sisteme de planificare pentru Departamentul *Oncologie Radiologică*.

Pentru Laboratoarele Științifice ale IMSP IO

3. Este necesară continuarea cercetărilor în ceea ce privește utilizarea dupeților și tripleților de radiomodificatori în timpul radioterapiei externe, pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului pacientelor cu cancer de col uterin local avansat, cu toxicitate tolerabilă din partea organelor de risc.

Pentru administrația IMSP IO

4. Pentru a oferi servicii mai calitative, este necesar de a mări numărul acceleratoarelor liniare în cadrul Departamentului *Oncologie Radiologică* al IMSP IO, deasemenea și cu tehnologia modernă – IMRT, ceea ce va asigura efectuarea radioterapiei externe tridimensionale conformaționale unui număr mai mare de pacienți cu cancer de col uterin local avansat, cu reducerea semnificativă a volumului iradiat de țesut sănătos.

5. De a asigura în continuare cu specializări suficiente în domeniu personalul din Departamentul *Oncologie Radiologică*, cu scop de a asigura calitatea tratamentului radiant.

Pentru Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale

6. De a oferi suport IMSP IO în implementarea sistemelor de planificare dozimetrică și de tratament tridimensional în radioterapia intracavitară sub controlul vizualizării bazate pe imaginile obținute prin TC / RMN, pentru pacientele cu cancer de col uterin local avansat, fapt ce ar îmbunătăți semnificativ supraviețuirea fără recidivare și ar reduce toxicitatea asupra organelor sănătoase adiacente, în comparație cu metoda convențională de planificare și tratament.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

1. Articole în reviste științifice

1.1 în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

CATEGORIA B

1. URECHI V., Kravetz O. Rezultatele imediate și la distanță ale radioterapiei și radiochimioterapiei pacientelor cu cancer de col uterin local – avansat: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, Moldova №2 – 3 (59-60), 2018, pag. 102-106. ISSN 1857-0011.
2. URECHI V., Cernat V. Toxicitatea postradică acută și tardivă a radioterapiei și radiochimioterapiei pacientelor cu cancer de col uterin local – avansat: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, Moldova №2 – 3 (59-60), 2018, pag. 107-110. ISSN 1857-0011.
3. Guțu L., Sofroni D., Ciobanu V., Balan R., Tripac I., Casian N., Sameț N., Manastîrli L., URECHI V., Cardaniuc C., Ancuța E.. Managementul cancerului cervical în baza protocolului clinic național: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, Moldova №3(48), 2015, pag. 93-100. ISSN 1857-0011.
4. Sofroni D., Guțu L., Sameț N., Roșca S., Ciobanu V., Balan R., Tripac I., Casian N., URECHI V., Stratan V., Rudic V., Gulea A., Cardaniuc C., Ancuța E., Anton E., Tratatamentul complex al cancerului cervical local – avansat asociat terapiei imunomodulatoare cu BioR: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, Moldova №3(48), 2015, pag. 133-138. ISSN 1857-0011.
5. Sofroni D., Guțu L., Sameț N., Roșca S., Ciobanu V., Balan R., Tripac I., Casian N., URECHI V., Stratan V., Rudic V., Gulea A., Cardaniuc C., Ancuța E., Anton E., Tratatamentul complex al cancerului cervical local – avansat asociat terapiei imunomodulatoare cu BioR: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, Moldova №4(45), 2014, pag. 326-331. ISSN 1857-0011.
6. Guțu L., Sofroni D., Iacovleva I., Sameț N., Casian N., Ciobanu V., Balan R., Tripac I., URECHI V., Cardaniuc C., Ancuța E.. Particularitățile imuno – umorale ale pacientelor cu cancer de col uterin local – avansat, stadiile II – III: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, Moldova №4(40), 2013, pag. 199-201. ISSN 1857-0011.

CATEGORIA C

1. Guțu L., Sofroni D., Sameț N., Roșca S., Casian N., Ciobanu V., Balan R., Tripac I., URECHI V., Stratan V., Rudic V., Gulea A., Cardaniuc C., Ancuța E., Anton E.. Rolul tratamentului imunomodulator cu bior în tratamentul complex al cancerului cervical local-avansat. In: *Revista științifico-practică "Info-Med"*. 2015, nr. 1(25), pp. 55-60. ISSN 1810-3936.
2. URECHI V.; Aspecte generale ale tratamentului radiant asociat cu monochimioterapia a pacientelor diagnosticate cu cancer de col uterin (revista literaturii). *Revista științifico-practică INFO-MED. nr.2(28), 2016. 207 - 211. ISSN 1810-3936.*
3. URECHI V. Aspecte generale ale radioterapiei externe și brahiterapiei în planificarea și tratamentul cancerului de col uterin local – avansat în Republica Moldova: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, Moldova №4(56), 2017, pag. 78-83. ISSN 1857-0011.
4. URECHI V. Rezultatele tratamentului radiant al cancerului de col uterin conform datelor literaturii: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, Chișinău, Moldova №4(56), 2017, pag. 105-109. ISSN 1857-0011.

5. URECHI V. Rezultatele la distanță și a toxicității în urma radiosensibilizării cancerului de col uterin local avansat, utilizând diferite tehnici de radioterapie externă conformațională (reviul literaturii). In: *Arta Medica* . 2019, nr. 2(71), pp. 23-25. ISSN 1810-1852.

1.2 în reviste științifice internaționale recenzate

1. УРЕКИ В.А., Кравец О.А.. Лучевая терапия рака шейки матки в Республике Молдова // Медицинская физика №1(77), 2018, С. 75 – 79. ISSN1810-200X.
2. Гервас В., Которобаи В., УРЕКИ В., Карп А.. Дескриптивный анализ заболеваемости и лечения гинекологического рака согласно раковому регистру в Молдове: Онкологический журнал общественного объединения “Белорусское Общество Онкологов” Том 11, №43(3), 2017, С. 17 – 22. ISSN1993-9140.

2. Teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri naționale / internaționale.

1. Cernat Victor, Gîrleanu Lidia, Donscaia Anna, Bîlba Valeriu, Prepeliță Diana, Chiaburu Simona, Coșciug Natalia, Ciobanu Veronica, URECHI VIRGIL, Romanenco Richarda. Managementul și strategia depistării precoce cancerului colorectal. *Rezumatele și Lucrări în Extenso ale CONGRESULUI IV NAȚIONAL DE ONCOLOGIE, 8-9 Octombrie 2015. Buletinul Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. Nr. 1 (3)2015. P.29*

2. Cernat Victor, Donscaia Anna, Bîlba Valeriu, Prepeliță Diana, Chiaburu Simona, Coșciug Natalia, Ciobanu Veronica, URECHI VIRGIL, Romanenco Richarda. Managementul și strategia depistării precoce cancerului glandei mamare. *Rezumatele și Lucrări în Extenso ale CONGRESULUI IV NAȚIONAL DE ONCOLOGIE, 8-9 Octombrie 2015. Buletinul Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. Nr. 1 (3)2015. P.29-30*

3. Cernat Victor, Gîrleanu Lidia, Donscaia Anna, Bîlba Valeriu, Prepeliță Diana, Chiaburu Simona, Coșciug Natalia, Ciobanu Veronica, URECHI VIRGIL, Romanenco Richarda. Cancerul de col uterin măsuri orientate de la tratament spre profilaxie. *Rezumatele și Lucrări în Extenso ale CONGRESULUI IV NAȚIONAL DE ONCOLOGIE, 8-9 Octombrie 2015. Buletinul Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. Nr. 1 (3)2015. P.30*

4. Cernat Victor, Gîrleanu Lidia, Donscaia Anna, Bîlba Valeriu, Prepeliță Diana, Chiaburu Simona, Coșciug Natalia, Ciobanu Veronica, URECHI VIRGIL, Romanenco Richarda. Managementul și strategia depistării precoce cancerului pulmonar. *Rezumatele și Lucrări în Extenso ale CONGRESULUI IV NAȚIONAL DE ONCOLOGIE, 8-9 Octombrie 2015. Buletinul Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. Nr. 1 (3)2015P. 31*

5. Cernat Victor, Gîrleanu Lidia, Donscaia Anna, Bîlba Valeriu, Prepeliță Diana, Chiaburu Simona, Coșciug Natalia, Ciobanu Veronica, URECHI VIRGIL, Romanenco Richarda, Richarda. Screening-ul cancerului colorectal în Republica Moldova. *Revista științifico-practică "INFO-MED. 2016, nr.28 (2), 61-63. ISSN 1810-3936.*

ADNOTARE

Urechi Virgiliu

Radioterapia cancerului de col uterin local avansat în Republica Moldova: rezultate clinice. **Teză de doctor în științe medicale**

Structura tezei: Teza este expusă pe 125 de pagini text de bază, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 269 titluri, 5 anexe, 45 de figuri, 35 de tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 15 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: cancer de col uterin local avansat, radioterapie asociată, radioterapie externă tridimensională conformațională, brahiterapie, radiochimioterapie, cisplatină.

Domeniul de studiu: Oncologie și radioterapie.

Scopul studiului: evaluarea eficacității diferitor metode de tratament al pacientelor cu cancer de col uterin local avansat pentru ameliorarea rezultatelor imediate și a celor la distanță, prin elaborarea unui algoritm de tratament.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea rezultatelor imediate ale tratamentului radiant asociat în comparație cu radiochimioterapia pacientelor cu cancer de col uterin local avansat.
2. Evaluarea rezultatelor la distanță a tratamentului radiant asociat în comparație cu radiochimioterapia pacientelor cu cancer de col uterin local avansat.
3. Analiza frecvenței și severității toxicității postradice acute și celei tardive la pacientele cu cancer de col uterin local avansat în loturile cu radioterapie asociată, în comparație cu radiochimioterapia.
4. Elaborarea algoritmului de tratament radiochimioterapic a pacientelor cu cancer de col uterin local – avansat.

Noutatea și originalitatea științifică a lucrării. Au fost studiate și prezentate rezultatele imediate și cele la distanță ale radioterapiei asociate și ale radiochimioterapiei cancerului de col uterin local avansat, incidența și severitatea toxicității postradice, utilizând principiile moderne de planificare a radioterapiei externe tridimensionale conformaționale în asociere cu radioterapia intracavitară, folosind sursa cu rata de doză înaltă de radiație *HDR*.

Problema științifică soluționată în teză. În studiu este demonstrată prioritatea radiochimioterapiei pacientelor cu cancer de col uterin local avansat prin utilizarea tehnologiei moderne de radioterapie. Aceasta a permis îmbunătățirea indicatorilor supraviețuirii pacientelor cu toxicitate tolerabilă.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a cercetării. Studiul dat reprezintă prima experiență clinică în Republica Moldova în studierea și implementarea metodelor moderne de tratament în practica clinică pentru această categorie de pacienți. Aceasta ne va permite să continuăm eforturile de ameliorare a abordărilor metodologice de tratament al pacientelor cu cancer de col uterin local avansat prin introducerea în clinică a brahiterapiei tridimensionale sub controlul vizualizării (brahiterapie adaptivă). Studiul realizat ne-a permis să elaborăm algoritmul de radiochimioterapie pentru pacientele cu cancer de col uterin local avansat T2bNxM0, T3aNxM0, T3bNxM0.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului sunt implementate în activitatea cotidiană a secției *Oncologie Radiologică IV (Brahiterapie)*.

АННОТАЦИЯ Уреки Виржилиу

Лучевая терапия местно-распространённого рака шейки матки в Республике Молдова: клинические результаты.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Структура диссертации: Диссертация изложена на 125 страницах основного текста, введение, 4 главы, синтез полученных результатов, выводы и практические рекомендации, библиография из 269 литературных источников, 5 приложений. Представлены 45 рисунков, 35 таблиц. Результаты исследования опубликованы в 15 научных работах.

Ключевые слова: местно-распространённый рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, трёхмерная конформная дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, химиолучевая терапия, цисплатин.

Область исследования: Онкология и лучевая терапия.

Цель исследования: оценка эффективности различных методов лечения пациенток с местно-распространённым раком шейки матки для улучшения непосредственных и отдалённых результатов лечения, разработкой алгоритма лечения.

Задачи исследования:

1. Оценка непосредственных результатов сочетанной лучевой и химиолучевой терапии больных местно-распространённым раком шейки матки
2. Оценка отдалённых результатов сочетанной лучевой и химиолучевой терапии больных местно-распространённым раком шейки матки
3. Изучение частоты и выраженности проявления ранних и поздних лучевых повреждений
4. Разработка алгоритма химиолучевой терапии для пациенток местно-распространённым раком шейки матки.

Научная новизна исследования. Были изучены и представлены непосредственные и отдалённые результаты сочетанной лучевой терапии и химиолучевой терапии местно-распространённого рака шейки матки, частота и выраженность ранних и поздних лучевых повреждений, с использованием современных принципов планирования трёхмерной конформной дистанционной лучевой терапии в сочетании с внутритрехполостной лучевой терапией с использованием источника высокой мощностью дозы HDR.

Решённая научная проблема. В исследовании показана приоритетность применения химиолучевой терапии с использованием новых технологий лучевой терапии у больных местно-распространённым раком шейки матки. Это позволило улучшить выживаемость больных при умеренной токсичности.

Теоретическое значение и практическая ценность исследования. Настоящее исследование явилось первым клиническим опытом в Республике Молдова в изучении и внедрении в клиническую практику современных методов лечения указанной категории больных. Это позволит продолжить работу по усовершенствованию методических подходов лечения больных с помощью внедрения в клиническую практику брахитерапии под контролем трёхмерной визуализации (адаптивной брахитерапии). Данное исследование позволило нам разработать алгоритм химиолучевого лечения пациенток с местно-распространённым раком шейки матки T2bNxM0, T3aNxM0, T3bNxM0.

Внедрение полученных результатов. Результаты исследования внедрены в практику отделения *Онкологическая Радиология IV (Брахитерапия)*.

SUMMARY

Urechi Virgiliu

Radiotherapy of locally-advanced cervical cancer in Republic of Moldova: clinical results. **PhD thesis for the scientific degree of MD**

Structure of the thesis: The thesis is exposed on 125 pages of typed text in electronic format, and includes introduction, 4 chapters, resolution, conclusions, recommendations, 269 bibliographic references, 5 annexes, 45 figures, 35 tables. The obtained results were published in 15 scientific publications.

Keywords: locally-advanced cervical cancer, associated radiotherapy, conformal external-beam radiotherapy, chemoradiotherapy, brachytherapy, cisplatin.

The research domain: Oncology and radiotherapy.

Study aim: evaluating the effectiveness of different treatment methods for patients with locally-advanced cervical cancer for improving immediate and long-term outcomes by developing a treatment algorithm.

Objectives of the study:

1. Evaluation of the immediate outcomes of the associated radiotherapy compared to the chemoradiation of patients with locally-advanced cervical cancer.
2. Evaluation of the long-term outcomes of the associated radiotherapy compared to the chemoradiation of patients with locally-advanced cervical cancer.
3. Analysis of the frequency and severity of acute and late radiation morbidity for patients with locally-advanced cervical cancer in the groups with associated radiotherapy compared to chemoradiation.
4. Development of radiochemotherapy treatment algorithm for patients with locally – advanced cervical cancer.

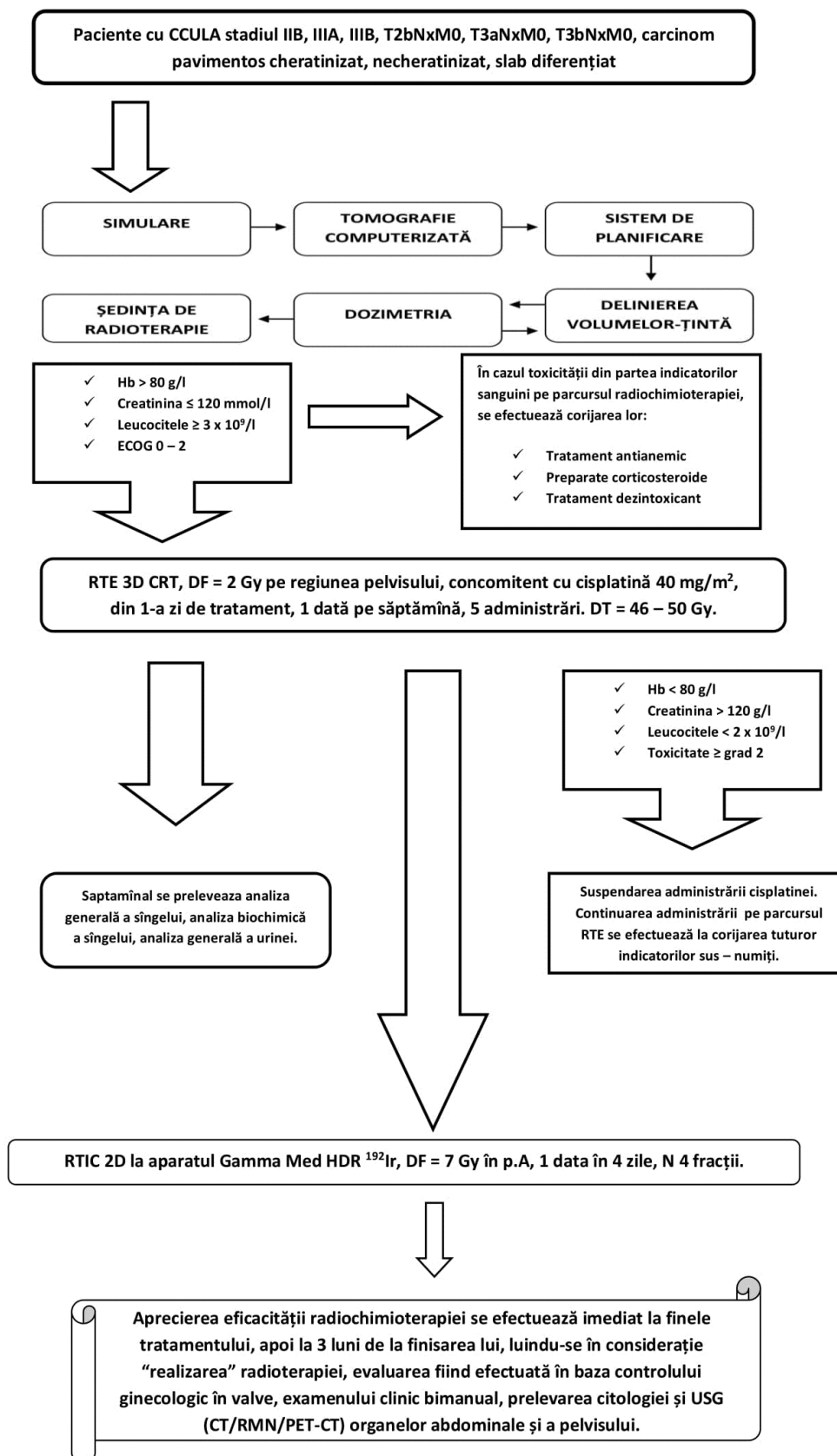
The scientific novelty: have been studied and presented the immediate and long-term outcomes of associated radiotherapy and chemoradiation of locally-advanced cervical cancer, frequency and severity of radiation morbidity using the modern principles of external three-dimensional conformal radiotherapy planning in association with intracavitary radiotherapy using the high-dose rate HDR radiation source.

The scientific problem solved: The study shows the priority of chemoradiation using new radiotherapy technologies in patients with locally-advanced cervical cancer. This allowed improving the survival of patients with moderate toxicity.

The theoretical significance and applicative value of the work: The present study was the first clinical experience in the Republic of Moldova in the study and implementation of modern methods of treatment in this category of patients in clinical practice. This will allow us to continue work on improving the methodological approaches to treating patients with the introduction of brachytherapy under clinical supervision, under the control of three-dimensional visualization (adaptive brachytherapy). The study has allowed us to develop the chemoradiation algorithm for patients with locally-advanced cervical cancer.

The implementation of the scientific results: The study results were applied in everyday practice of the Department *Oncological Radiology IV (Brachytherapy)*.

ALGORITMUL DE RADIOCHIMIOTERAPIE CANCERULUI DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT



LISTA ABREVIERILOR

3D CRT	– Three Dimensional Conformal Radiation Therapy (radioterapie tridimensională conformațională)
BT	– brahiterapie
CCU	– cancer de col uterin
CCULA	– cancer de col uterin local avansat
CTV	– clinical target volume (volumul-țintă clinic)
DF	– doza fracției
DT	– doză totală
GTV	– gross tumor volume (tumoarea propriu-zisă)
Gy	– gray
ICRU	– Comisia Internațională a Unităților și Măsurărilor Radiologice
IMSP IO	– Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic
MeV	– megaelectron-volt
MSMPS	– Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
NNT	– number needed to treat (număr bolnavi necesar de tratat)
OAR	– organe de risc
OMS	– Organizația Mondială a Sănătății
PTV	– planning target volume (volumul-țintă planificat)
RTA	– radioterapie asociată
RTE	– radioterapie externă
RTIC	– radioterapie intracavitară
RTOG	– Radiation Therapy Oncology Group (Grupul Oncologic al Radioterapeuților)
SFR	– supraviețuire fără recidivare
SG	– supraviețuire generală
TDF	– metoda timp – doză – fracție