

**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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Cernat Victor, dr. hab. șt. med.,
prof. cercet.,

Consultant științific:

Kravets Olga, dr. hab. șt. med.

Autor:

Urechi Virgiliu

CHIȘINĂU, 2020

©Urechi Virgiliu, 2020

DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală ca materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatele propriilor cercetări și realizări științifice efectuate. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Urechi Virgiliu

Semnătura

Data

CUPRINS

DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	3
ADNOTARE	6
LISTA ABREVIERILOR.....	9
INTRODUCERE	11
1. EVOLUȚIA METODELOR DE RADIOTERAPIE EXTERNĂ, BRAHITERAPIE ȘI A RADIOCHIMIOTERAPIEI ÎN CANCERUL DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT.....	20
1.1 Epidemiologia cancerului de col uterin în Republica Moldova	20
1.2 Radioterapia externă în cancerul de col uterin	24
1.3 Radioterapia intracavitară în cancerul de col uterin	31
1.4 Aspecte radiobiologice ale radioterapiei intracavitare în cancerul de col uterin	36
1.5 Radiochimioterapie în cancerul de col uterin local avansat.....	38
1.6 Rezultatele la distanță și cele ale toxicității radiochimioterapiei în cancerul de col uterin local avansat.....	43
1.7 Concluzii la capitolul 1.	48
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	50
2.1 Caracteristica generală a cercetării și proiectarea eșantionului.....	50
2.2 Metode de acumulare a materialului primar și metodele de cercetare aplicate	53
2.3 Pregătirea preradiantă a pacienților pentru radioterapia externă	54
2.3.1 Radioterapia externă la acceleratorul liniar <i>CLINAC DHX</i>	61
2.3.2 Radioterapia intracavitară la aparatul <i>GammaMed Plus HDR ¹⁹²Ir</i>	65
2.3.3 Metodele de tratament și cele de evaluare a tratamentului	69
2.3.4 Definierea rezultatelor tratamentului și a toxicității	72
2.4 Metodele de analiză statistică.....	73
2.5 Concluzii la capitolul 2	75
3. REZULTATELE IMEDIATE ȘI CELE LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI CANCERULUI DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT.....	76
3.1 Analiza clinică a materialului cercetat.....	76
3.2 Analiza metodelor de tratament	83
3.3 Rezultatele imediate ale radioterapiei și ale radiochimioterapiei.....	86
3.4 Rezultatele la distanță ale radioterapiei și ale radiochimioterapiei	88
3.5 Concluzii la capitolul 3	100
4. TOXICITATEA POSTRADICĂ ACUTĂ ȘI CEA TARDIVĂ.....	102
4.1 Toxicitatea postradică acută.....	102

4.2 Toxicitatea postradică tardivă	108
4.3 Concluzii la capitolul 4	111
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	112
CONCLUZII GENERALE.....	124
RECOMANDĂRI PRACTICE	125
BIBLIOGRAFIA	126
ANEXE (1, 2, 3, 4, 5).....	151
CERTIFICATE DE INOVATOR.....	153
ALGORITMUL DE RADIOCHIMIOTERAPIE CANCERULUI DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT	158
CURRICULUM VITAE	159

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 pacienților 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 pacienților cu cancer de col uterin local avansat.
2. Evaluarea rezultatelor la distanță a 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 pacientele 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 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 pacienților cu cancer de col uterin local avansat prin utilizarea tehnologiei moderne de radioterapie. Aceasta a permis îmbunătățirea indicatorilor supraviețuirii pacienților 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 pacienților cu cancer de col uterin local avansat prin introducerea în clinică a brahiterapiei tridimensionale sub controlul vizualizării (brahiterapia 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 внутрисполостной 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)*.

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
CNMS	– Centrul Național de Management în Sănătate
CTV	– clinical target volume (volumul-țintă clinic)
DF	– doza fracției
DT	– doză totală
GTV	– gross tumor volume (tumoarea propriu-zisă)
Gy	– gray
HDV	– histograma doză – volum
ICRU	– Comisia Internațională a Unităților și Măsurărilor Radiologice
IGRT	– radioterapia ghidată de imagini
IMRT	– Intensity Modulated Radiation Therapy (radioterapie cu intensitate modulată)
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)
RDD	– regiune de dezvoltare
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
VMAT	– volumetric arc therapy (arcterapie modulată volumetric)

INTRODUCERE

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 nefiind o excepție [13, 239], rămânând printre cele mai frecvente patologii oncologice ale organelor genitale feminine [95, 98, 254, 255].

Conform unui raport realizat și publicat de OMS, anual se înregistrează circa 500.000 de paciente cu CCU, ceea ce constituie aproximativ 5% din toate bolile oncologice [73, 91]. Aceste date sunt extrem de critice pentru circa 70–80% din statele aflate în curs de dezvoltare, maladia devenind o problemă socială, tendința morbidității fiind în creștere, cauzând o frecvență înaltă de recidivare și metastazare a bolii, după tratamentul specific, ceea ce duce la înrăutățirea calității vieții pacientelor și, ulterior, la decesul lor [249].

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 [72].

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 [185, 223, 237, 240, 267, 269] și reprezintă principala cauză de mortalitate pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 15 și 45 de ani [12, 35, 70, 75, 246, 265].

Conform datelor literaturii de specialitate, supraviețuirea generală (SG) timp de cinci ani ajunge până la 50%, variind de la 15% la 80%, fiind dependentă direct de stadiul bolii; oricum, un procent impunător de paciente decedează din cauza progresării ulterioare a bolii [52, 142, 239, 258, 262]. Spre exemplu, supraviețuirea generală la 5 ani, în stadiul III, variază între 31,0–60,0%, în stadiul IV – între 7,8–10,0% [259-261, 264].

Conform datelor diferitor cercetători, rata cancerului de col uterin local – avansat (CCULA) este cuprinsă între 41,2% și 70% [104, 159, 257].

CCU local – avansat se consideră procesul tumoral care «iese» din limitele uterului, fiind contraindicație pentru tratament chirurgical planic [28, 132]. În aceste cazuri, radioterapia asociată (RTA) reprezintă opțiunea importantă și de elecție în tratamentul acestei maladii [41, 96, 105, 143, 216]. Acest lucru se referă la stadiile IIB – IVA [82, 119, 198, 249, 250], dar în ultimul timp clinicienii atribuie termenul ”local avansat” CCU începând cu stadiul IB2 (tumoare limitată de uter, cu dimensiunile > 4 cm), în acest caz recomandând radioterapie asociată (RTA) în locul tratamentului chirurgical [10, 36, 53, 64, 109, 121, 131, 147].

Secția *Radioginecologie*, ulterior *Oncologie Radiologică IV (Brahiterapie)*, este unica secție din IMSP Institutul Oncologic care prestează servicii de RTA în tratamentul pacienților oncoginecologice – radioterapie externă (RTE) și brahiterapie (BT).

Pentru pacientele cu CCU local – avansat, unica metodă de tratament rămâne RTA cu scop definitiv la aparatul modern, cu garantarea unei calități ulterioare a vieții.

Pe parcursul ultimelor decenii se discută pe larg actualitatea problemelor în radioterapie, principalele fiind:

- creșterea eficacității tratamentului pacienților cu procese tumorale local avansate după un program radical, prin implementarea metodelor moderne de radioterapie, atât ca monoterapie, cât și în combinație cu radiomodificatori;

- îmbunătățirea calității vieții pacienților, după tratamentul radiant, prin scăderea procentului de recidivare și metastazare a maladiei și reducerea toxicității postradice acute și celei tardive;

- elaborarea metodelor noi de brahiterapie și a tehnologiilor de radioterapie externă;

- asigurarea calității tratamentului radiant [249].

Apariția acceleratoarelor liniare cu energii înalte, a sistemului de colimator multilamelar, sistemelor de planificare bazate pe datele tomografiei computerizate, dozimetriei clinice ne permite planificarea individuală cu mai mult succes a RTE după metoda conformațională tridimensională (3D CRT), în funcție de particularitățile individuale ale procesului tumoral și ale anatomiei pacientei, cu generarea câmpurilor de iradiere de forma necesară și concentrarea dozei la adâncimea planificată, totodată cu reducerea toxicității postradice – atât acute, cât și tardive – asupra organelor critice [65, 251].

Sarcina principală în planificarea radioterapiei este alegerea unui astfel de plan dozimetric și a schemei de fracționare a dozei în timp, utilizarea cărora va avea un impact maximal asupra tumorii, cu micșorarea toxicității asupra organelor sănătoase [249].

Posibilitățile radioterapiei se măresc prin aplicarea radioterapiei intracavitare (RTIC) în tratamentul CCU local – avansat, demonstrat a fi factor independent în ceea ce privește îmbunătățirea SG și supraviețuirea fără recidivare (SFR) [71, 197], rămânând cea mai frecventă formă de BT practică în tratamentul acestei maladii [212].

Prin utilizarea izotopilor radioactivi, așa ca ^{60}Co și ^{137}Cs , în ultimele decenii tot mai des fiind utilizat ^{192}Ir [5, 113, 117], avem posibilitatea să aplicăm doze mari de radiație pe un volum mic de țesut, în timp scurt. RTIC deasemenea a trecut prin etape de modernizare – de la «simple afterloading» la «remote afterloading», ceea ce a făcut însuși metoda de iradiere mai simplă, mai

accesibilă și mai eficientă prin îmbunătățirea rezultatelor atât imediate, cât și la distanță în tratamentul CCU local – avansat [77, 99].

Totodată, timpul scurt de iradiere este datorat faptului utilizării radioizotopilor cu doză înaltă de radiație, la care se referă ^{60}Co și ^{192}Ir , ce are o importanță majoră în planificarea RTIC, cu alegerea tipului de fracționare [144, 154, 173].

RTIC, folosind surse cu doză înaltă de iradiere HDR, este utilizată din ce în ce mai des, în diferite clinici ale lumii [7, 84, 174], datorită avantajelor, cum ar fi timpul scurt al tratamentului, fixarea rigidă a endostatelor, oferirea confortului pacienților, dar în unele cazuri și lipsa necesității de spitalizare [29, 76, 160, 188], la moment sursele LDR ^{192}Ir și ^{137}Cs nemaifiind disponibile în clinicile din Europa [6]. Actualmente, RTIC cu doză înaltă de iradiere HDR în asociere cu RTE reprezintă standardul de tratament al pacienților cu CCULA [114].

Deși astăzi în practică în RTIC se utilizează diferite regimuri de fracționare, alegerea regimului optim rămâne încă o chestiune de dezbatere [4, 43, 88, 162, 199].

Conform publicațiilor Societății Americane de Brahiterapie, în ceea ce privește utilizarea surselor cu doză înaltă de iradiere HDR în tratamentul CCU, doza pe fracție (DF) trebuie să fie $< 7,5$ Gy și numărul fracțiilor – de la 4 la 8, în funcție de DF administrată [150].

Succesele radioterapiei moderne în tratamentul CCU se datorează în mare parte realizărilor obținute în radiobiologia clinică, dozimetria clinică și nivelului tehnico-științific înalt în ceea ce privește pregătirea preradiantă și interpretarea rezultatelor tratamentului [249].

În anul 1972, Hall a demonstrat dependența efectului biologic al radiației gamma în funcție de rata dozei, ceea ce ulterior a condus la construirea curbelor fundamentale corespunzătoare pe baza unei analize a multor date radiobiologice. Având în vedere rata dozei folosită în tratament, impactul clinic al acestor variații trebuie să fie evaluat prin luarea în considerare a interacțiunii complexe dintre dinamica administrării dozei și răspunsul biologic al celulelor iradiate. În consecință au fost create diferite modele matematice de planificare radiobiologică, folosite pentru compararea și optimizarea eficacității clinice relative a diferitor scheme de tratament pentru BT, ulterior utilizate cu succes în practica mondială pentru diferite localizări [24, 85, 106].

Totodată, cu ajutorul acestor modele a fost posibilă sumarea radiobiologică a dozelor totale administrate de la RTE și RTIC [209], ceea ce este foarte important în evaluarea eficacității clinice a diferitor scheme de tratament [113].

Așadar, actualitatea problemei privind tratamentul radiant al CCU local – avansat și creșterea eficacității acestuia justifică alegerea schemelor raționale de fracționare în RTIC cu doză înaltă de radiație [249].

Este cunoscut faptul că la diferite paciente cu același stadiu al maladiei, cu aceeași structură morfologică a tumorii, cu aceeași formă de creștere a procesului tumoral, rezultatul tratamentului este diferit. Probabil, acesta depinde și de radiosensibilitatea individuală.

Factorii de prognostic al cancerului de col uterin tot mai des studiați în ultimii ani și cel mai des utilizați sunt: gradul de răspândire a maladiei, gradul de diferențiere a tumorii, tipul histologic, implicarea ganglionilor limfatici, schimbările în indicatorii sangvini, starea aparatului urinar, durata tratamentului, vârsta, statutul de performanță, chimioterapia concurrentă, “boost” de brahiterapie [54, 62, 63, 97, 102, 111, 120, 128, 129, 145, 178, 217, 229].

Analiza acestor indicatori este importantă în pregătirea pacientelor, cu planificarea ulterioară a tratamentului radiant [46]. Oricum, aproximativ 30–40% din pacientele cu aceeași factori de prognostic au răspuns diferit la tratament [146].

Totuși, utilizarea doar a radioterapiei în CCU local – avansat are un prognostic nefavorabil [110, 130]. Recidivarea și metastazarea maladiei după tratamentul specific rămâne la nivelul de 40–52% în stadiile II–III, iar în stadiul IV A, indicatorii supraviețuirii fără recidivare rămân la cifrele de 25–37% [83, 148, 192].

În afara utilizării radioterapiei ca monoterapie, în tratamentul pacientelor cu forme local avansate ale CCU au fost folosite diferite tipuri de combinație a radioterapiei cu radiomodificatori, atât fizici (oxigenarea hiperbarică [81], hipertermia locală și cea generală [27, 31, 157], iradierea în condiții hipoxice [18, 32, 59, 87, 101, 227]), cât și chimici (chimiopreparate, hiperglicemia, inhibitori ai reparației, antioxidanți, imunomodulatoare de producție autohtonă – *BioR* – în tratamentul complex al CCU local – avansat, într-un studiu al cercetătorilor din R. Moldova [239]), dar rezultate promițătoare în tratamentul acestei patologii a avut combinarea radioterapiei cu chimioterapia, reducând riscul mortalității cu 30–50% [110, 167, 180, 222].

Diferite analize sistematice au demonstrat ca efectul terapeutic al radiochimioterapiei este superior celui de radioterapie ca monoterapie în tratamentul acestei maladii [21, 74, 155, 230, 242].

Conform rezultatelor unor studii randomizate, administrarea chimioterapiei pe parcursul efectuării radioterapiei la pacientele cu CCU a redus nivelul de recidivare a maladiei cu 20–30% [266]. În afară de ameliorarea controlului local, administrarea chimioterapiei pe parcursul RTE acționează și asupra micrometastazelor situate în afara pelvisului [23].

Cisplatina este un preparat chimioterapic utilizat pe scară largă în tratamentul CCU, fiind raportat ca unul dintre cei mai eficienți agenți pentru această localizare [118].

În baza datelor literaturii internaționale de specialitate, având în vedere capacitățile tehnice ale IMSP IO, a fost elaborat și ulterior aprobat de Ministerul Sănătății *Protocolul Clinic National (PCN 142) privind cancerul cervical* (Gudima A. și coaut., 2011), ce a permis implementarea pe larg a cisplatinei în calitate de radiosensibilizant în RTA al CCU local – avansat în secția *Radioginecologie* (în prezent *Oncologie Radiologică IV/ Brahiterapie*).

Odată cu implementarea posibilității planificării și realizării RTE după metoda 3D CRT în IMSP IO în anul 2009, treptat au început să se introducă noi metodologii de tratament, ținând cont de tendințele și recomandările mondiale.

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 Republica Moldova.

Cercetarea de față este prima efectuată în Republica Moldova, 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 deasemenea poate să contureze direcțiile și perspectivele dezvoltării ajutorului clinic acordat pacienților cu CCU local – avansat în Republica Moldova.

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că efectuarea RTE după metoda 3D CRT, concomitent cu monochimioterapia bazată pe cisplatină, ulterior cu asocierea RTIC utilizând surse radioactive cu doză înaltă de radiație HDR la pacienții cu CCU local – avansat, va reduce nivelul de recidivare și metastazare a bolii, pe fond de toxicitate tolerabilă. Așadar, efectuarea unui astfel de studiu în prezent este necesară.

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.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare utilizate:

A fost realizat un studiu clinic controlat. În rezultatul utilizării formulei pentru acest tip de studiu, a fost calculat numărul minimal necesar de pacienți pentru fiecare lot, inclus în cercetare. Au fost utilizate metodele de cercetare pentru acest tip de studiu.

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 asocieră 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, frecvența și severitatea toxicității postradice acute și celei tardive în urma tratamentului radiant.

Problema științifică soluționată în domeniu

În studiu este demonstrată prioritatea radiochimioterapiei pacienților cu cancer de col uterin local avansat prin utilizarea tehnologiei moderne de radioterapie. Aceasta a permis îmbunătățirea indicatorilor supraviețuirii pacienților pe fond de 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 pacienților 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 pacienții 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.

Diseminarea rezultatelor științifice

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

- a XVIII-a ediție a Expoziției Internaționale Specializate “MoldMEZIN & MoldDENT” *Managementul modern în diagnosticul, tratamentul și reabilitarea în oncologie* (Chișinău, 2012);
- a XIX-a ediție a Expoziției Internaționale Specializate “MoldMEZIN & MoldDENT” *Managementul chirurgiei miniinvazive în oncologie* (Chișinău, 2013);
- 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 R. Moldova și rolul imunogeneticii în diagnosticul și tratamentul maladiilor oncologice* (Chișinău, 2017);

- Conferințele Institutului Regional de Oncologie din Iași “CONFER 2017” (Iași, 2017).
- Conferința Națională de Demografie Medicală cu participare internațională *Tendențele fenomenelor demografice din Republica Moldova și păstrarea genofondului țării* (Chișinău, 2018).

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 și în cadrul Seminarului Științific de Profil *Oncologie și Radioterapie* al MSMPS din 07 noiembrie 2019 (procesul-verbal № 2).

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, declarația privind asumarea răspunderii, introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie, anexe, algoritm de radiochimioterapie pentru pacientele cu cancer de col uterin local – avansat, CV-ul autorului.

În *Introducere* este prezentată actualitatea și importanța științifico-practică a temei abordate, scopul și obiectivele cercetării, noutatea științifică, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor obținute.

Capitolul 1 – *Evoluția metodelor de radioterapie externă, brahiterapie și a radiochimioterapiei în cancerul de col uterin local avansat* – conține analiza literaturii de specialitate actuale în domeniul de cercetare, fiind specificate metodele de radioterapie utilizate în tratamentul cancerului de col uterin, dar și evoluția radiochimioterapiei pentru această localizare.

În Capitolul 2 – *Materiale și metode de cercetare* – sunt descrise: caracteristica generală a eșantionului, metodele de cercetare, pregătirea preradiantă a pacienților, metodele de tratament și evaluare a rezultatelor tratamentului, definirea toxicității, metodele de analiză statistică.

În Capitolul 3 – *Rezultatele imediate și cele la distanță ale tratamentului cancerului de col uterin local avansat* – este efectuată analiza clinică a materialului cercetat, sunt prezentate rezultatele imediate ale tratamentului radiant, prezentate prin regresul clinic al tumorii din focarul primar; rezultatele la distanță ale terapiei, prezentate prin supraviețuirea generală, supraviețuirea fără recidivare, localizarea recidivelor, incidența și localizarea metastazelor.

Capitolul 4 – **Toxicitatea postradică acută și cea tardivă** – prezintă toxicitatea din partea organelor de risc la pacientele cercetate, care apare atât în timpul tratamentului radiant, cât și după finalizarea lui.

Teza se finalizează cu **Concluzii generale și recomandări**, în care sunt sintetizate rezultatele principale ale tezei și se propun un șir de recomandări privind ameliorarea terapiei pacientelor cu cancer de col uterin local avansat, cu elaborarea unui algoritm optim de tratament.

Bibliografia constă din 269 de titluri.

Compartimentul **Anexe** constă din 5 anexe cu dovezi importante pentru înțelegerea fenomenelor studiate.

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

1.1 Epidemiologia cancerului de col uterin în Republica Moldova

Cancerul de col uterin ocupă unul dintre principalele locuri în structura morbidității și mortalității oncologice în rândul femeilor în țările în curs de dezvoltare, devenind o problemă majoră medicală, socială și economică [9, 56]. 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 [226].

În Statele Unite ale Americii, în 2015 au fost diagnosticate cu CCU peste 12.000 de femei, dintre care mai mult de 4.000 au decedat din cauza acestei maladii.

CCU se întâlnește mai frecvent la femeile de etnie afroamericană sau hispanică și la paciențele cu acces limitat la îngrijirea medicală [225].

Datele cu privire la CCU în cadrul Uniunii Europene sau, în general, pentru statele continentului european sunt prezentate în Tabelul 1.1 [11].

**Tabelul 1.1 Incidența, prevalența și mortalitatea prin CCU la 100.000 populație
(OMS-EUCAN, 2012)**

	Incidența		Prevalența			Mortalitatea	
	abs.	rata	1 an	3 ani	5 ani	abs.	rata
EUROPA	58348	13,4	49276	131802	199817	24397	4,9
Uniunea Europeană (27)	33354	11,3	28008	75132	114136	12996	3,7
Franța	2862	8	2458	6809	10606	1167	2,6
Italia	2918	7,7	2520	6884	10558	1016	2
Germania	4995	9,8	4170	11082	16588	1566	2,4
Marea Britanie	2659	7,9	2056	5609	8699	979	2,3
România	4343	34,9	3700	9831	14834	1909	14,2
Ucraina	5230	19,2	4481	11917	17985	2271	7,9
Rusia	15342	17,7	12907	34289	51767	7371	7,8
Belarus	924	15,8	802	2131	3215	372	6

Conform datelor *Registrului National de Cancer al Republicii Moldova*, în ultimii cinci ani s-a înregistrat o creștere a morbidității cancerului organelor sistemului reproductiv feminin. Analiza statistică a arătat că CCU, în structura maladiei oncologice a populației de sex feminin, ocupă locul al doilea, cu o frecvență de 17,8 la 100.000 femei, cedând primul loc cancerului de corp uterin în rândul femeilor tinere [12].

În anul 2018, în grupa de vârstă de până la 30 de ani s-au depistat 1,6 cazuri la 100.000 de femei, în grupa de vârstă 30–39 de ani – 15 la 100.000 și în grupa de vârstă 40–49 de ani – 36 de cazuri la 100.000 de femei. Astfel, a existat o creștere în detectarea CCU primar la femeile tinere, majoritatea adresându-se la asistență medicală specializată deja în stadiile avansate [12].

Conform datelor *Registrului Național de Cancer anul 2018*, au fost înregistrate 372 de cazuri de CCU primar depistat, dintre care 111 paciente au fost diagnosticate cu stadiul II și 149 – cu stadiul III al maladiei (Tabelul 1.2), ceea ce denotă o adresabilitate tardivă a pacientelor [12].

Tabelul 1.2 Distribuția CCU pe stadii în Republica Moldova, anul 2018 (f35-san)

Cancerul	St. I		St. II		St. III		St. IV		TOTAL
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
de col uterin	64	17,2	111	29,8	149	40,1	11	3,0	372 cazuri

În anul 2016, în secția *Oncologie Radiologică IV* a fost efectuat tratament radiant la 577 de paciente, dintre care 243 cu CCU primar depistat; în anul 2017 – la 501 de bolnave, dintre care 213 cu CCU primar depistat.

Potrivit datelor furnizate de Centrul Național de Management în Sănătate (CNMS) și *Registrului Național de Cancer*, pe parcursul ultimilor 5 ani, CCU a fost cauza deceselor a 959 de femei, cele mai multe cazuri fiind înregistrate în raioanele din centrul Republicii Moldova.

În urma implementării screeningului CCU, se atestă o ușoară descreștere a ratei mortalității în ultimii ani, datorită depistării maladiei în stadiile incipiente. În anul 2015, din cauza cancerului colului uterin au decedat 234 femei, în 2016 –250, în 2017 –168, iar în 2018 – în jur de 158 de femei.

Depistarea cazurilor noi de maladie arămas constantă în ultimii 10 ani, numărul lor variind în limitele de 287 – 331 de femei pe parcursul fiecărui an. În anul 2015 au fost depistate 290 de cazuri noi, majoritatea pacientelor (în număr de 59) având viză de reședință în Chișinău.

Potrivit CNMS, cele mai multe cazuri de CCU au fost depistate în anii 2006 (329) și 2009 (331).

CCU ocupa locul 5 în structura incidenței prin cancer în rândul populației de sex feminin, în anul 2018 fiind înregistrate 26,1 de cazuri noi depistate la 100.000 femei [12] (Figura 1.1).

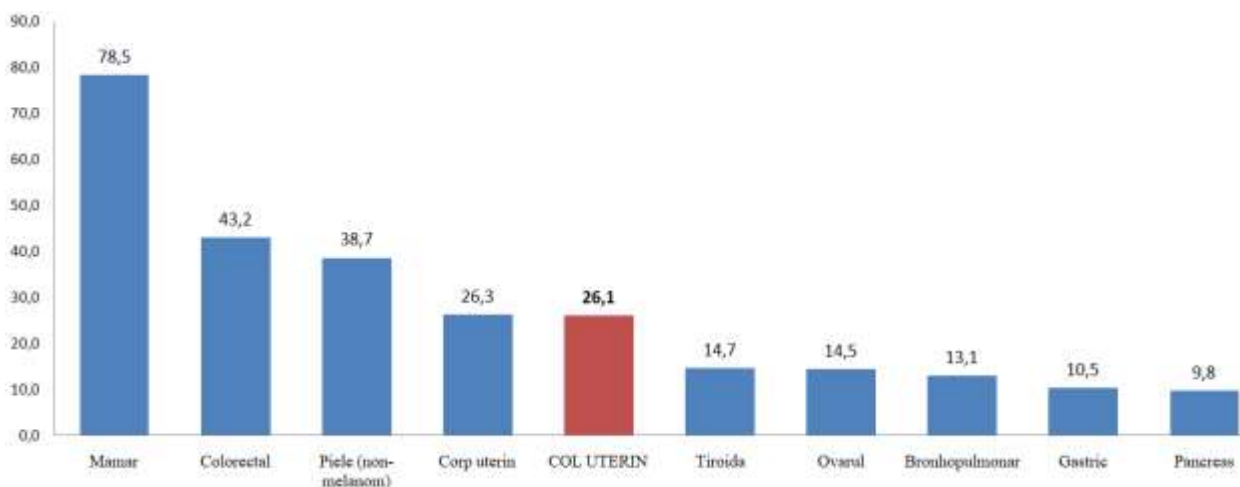


Fig. 1.1 Incidența cancerului în populația de sex feminin, Republica Moldova, 2018 (rata crudă a incidenței la 100 mii femei, CR)

Conform distribuției maladiilor oncoginecologice, CCU este situat pe locul doi, cu 37%, cedând locul întâi cancerului de corp uterin, cu 38% [12] (Figura 1.2).

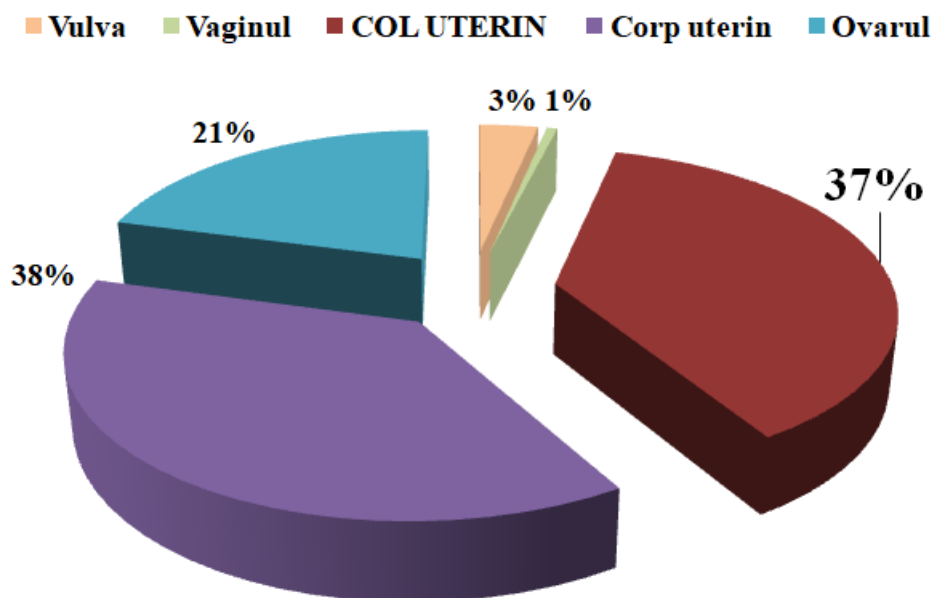


Fig. 1.2 Structura maladiilor oncoginecologice, Republica Moldova, 2018 (% , CR)

Conform datelor prezentate în Tabelul 1.3, cele mai multe cazuri de deces au fost înregistrate în anii 2015 (234 cazuri) și 2016 (250 cazuri), în comparație cu anul 2014 (149 cazuri) și 2018 (158 cazuri), prevalența maladii fiind indirect proporțională cu mortalitatea provocată de CCU.

Supraviețuirea generală la cinci ani rămâne constantă pe parcursul anilor prezentați – în jur de 60%, indicatorul cel mai înalt fiind atestat în anul 2015 – 60,0%, cel mai scăzut – în anul 2014 – 57,2%.

Tabelul 1.3 Prevalența, supraviețuirea generală la cinci ani și mortalitatea prin cancer de col uterin în Republica Moldova, perioada 2014–2018 (f35-san)

Anul	Prevalența		Supraviețuirea generală la cinci ani		Mortalitatea	
	c.a.	la 100.000	c.a.	%	c.a.	la 100 mii
2014	4016	217,5	2297	57,2	149	8,0
2015	3914	212,1	2352	60,0	234	12,7
2016	3967	215,2	2370	59,7	250	13,6
2017	4000	216,9	2350	58,75	168	11,6
2018	4157	225,3	2471	59,4	158	11,1

Așadar, indicatorii înalți de morbiditate și mortalitate prin CCU devin o problemă majoră și actuală [13], ce necesită perfecționarea metodelor de tratament antitumoral. 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 de tratament fiind RTA. Conform datelor *Registrului National de Cancer pentru anul 2018*, RTA, ca metodă de sine stătătoare în tratamentul CCU, a fost efectuată în 48,6% din cazuri [12].

Realizările științifice în domeniul fizicii atomice pe parcursul ultimelor decenii, modernizarea aparaturii utilizat atât în RTE cu trecerea de la metoda convențională de iradiere la metoda conformațională tridimensională, cât și în BT cu trecerea de la metoda «simple afterloading» la «remote afterloading», cu posibilitatea aplicării secvențiale a endostatelor și a surselor de iradiere în două etape, administrarea de preparate radiomodificatoare pe parcursul RTE au lărgit indicațiile pentru utilizarea radioterapiei, rămânând o problemă actuală în tratamentul CCU local – avansat.

1.2 Radioterapia externă în cancerul de col uterin

RTE reprezintă o parte din RTA, cel mai des este aplicată ca primă etapă în tratamentul CCU local – avansat, scopul ei fiind acțiunea asupra focarului primar și a zonelor de metastazare regională și fiind practică în Republica Moldova din anul 1960, când a fost deschisă prima secție de radioterapie. Până în anul 1965 se folosea dispozitivul gamma-terapeutic *ГVT-Co-400*, cu sursă radioactivă de energie înaltă ^{60}Co , cu activitatea nominală de 800–1200 Ci. Acest dispozitiv avea avantaje enorme, datorită parametrilor fizico-tehnici, față de dispozitivele de roentgenterapie folosite anterior. Mai târziu, în locul dispozitivului dat au fost instalate două dispozitive gamma-terapeutice rotaționale *POKYC*, cu sursă radioactivă ^{60}Co , cu activitatea nominală de 6000 Ci. Odată cu acest aparat au fost instalate și două dispozitive de roentgenterapie superficială și semiprofundă – *PYM-7* și *PYM-17*, cu energia de 60–300 kV, și dispozitivul gamma-terapeutic static *ЛVЧ-1* cu sursă radioactivă ^{60}Co , cu activitatea nominală de 4000 Ci, conceput pentru iradierea tumorilor amplasate în adâncime. Ulterior, dispozitivul gamma-terapeutic *POKYC* a fost înlocuit cu dispozitivul *POKYC-M*, ambele fiind rotaționale, convergente și tratarea bolnavelor cu tumori oncoginecologice nu se deosebea de tratamentul actual.

Dispozitivul gamma-terapeutic *POKYC-M* avea adăugător un spectru mai larg de activitate față de dispozitivul *POKYC*, ceea ce permitea aplicarea următoarelor metode de RTE: static, central rotativ, excentric, tangențial, conic și sectorial tangențial, în care maximul dozei de ionizare se creează uniform în corpul pacientei. Dispozitivul gamma-terapeutic *ЛVЧ-1* a fost înlocuit cu unul rotațional – *АГAT-P*, cu sursă radioactivă ^{60}Co , cu activitatea nominală de 4000 Ci. Dispozitivul în cauză permitea iradierea rotativă, sectorială și tangențială a tumorilor profunde, diafragma permitea setarea câmpurilor de iradiere dreptunghiulare cu dimensiuni de la 4x4 cm până la 20x20 cm, precum și a câmpurilor cu 5–8 unghiuri, la distanța de 75 cm de la sursă. Puțin mai târziu a fost instalat acceleratorul *БETATPOH*, care permitea iradierea cu electroni și fotoni de la 6 până la 25 MeV.

De la începutul practicării radioterapiei în Republica Moldova până în anii 1990–2000, nivelul de dotare cu dispozitive, nivelul de pregătire a personalului și, în general, nivelul prestării serviciilor de radioterapie au fost practic aceleași ca și în țările dezvoltate.

În anul 2006 a fost instalat dispozitivul gamma-terapeutic *TERAGAM (UJP-Skoda, Cehia)*, cu sursă radioactivă ^{60}Co , cu activitatea nominală de 6000 Ci, care în 2009 a fost modernizat până la *TERABALT*, fiind schimbate toate părțile electronice și sursa acestuia, a fost instalat sistemul de planificare 3D *PLANW-2000* și sistemul de verificare și control *TERAGIS*, care funcționează până în ziua de astăzi.

Astfel, utilizarea imaginilor tomografice și a sistemului de planificare în tratamentul CCU a devenit ceva obișnuit, dezvoltând RTE tridimensională, care ameliorează semnificativ calitatea și efectul tratamentului prin reducerea dozei de iradiere administrate asupra țesuturilor sănătoase.

În ultimul deceniu, în domeniul RTE s-au înregistrat mari progrese și s-a produs o tranziție de la iradierea volumelor mari, ce includeau și țesuturi sănătoase, la o iradiere țintită pe volumul tumoral, care în prezent poate fi identificat foarte bine prin metodele imagistice moderne, așa ca tomografia computerizată, rezonanța magnetică, tomografia cu emisie de pozitroni [238]. Progrese s-au produs și în renovarea aparatajului – de la cele cu energie joasă la cele cu energie înaltă, crearea sistemelor noi de planificare a RTE precum și controlul calității efectuării acesteia. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, 25% din succesul radioterapiei depind de planificarea computerizată a tratamentului, 25% – de dotarea instituției cu aparataj modern, folosit în tratamentul radiant, și 50% – de factorul medical, adică de calificarea personalului medical implicat în tratament, de radiosensibilitatea tumorii, de nivelul de răspândire a procesului oncologic etc. [247].

Metodele de RTE pot fi împărțite în *convenționale* și *conformaționale*.

Radioterapia convențională (2D RT) se caracterizează prin metode relativ simple de iradiere, câmpurile și blocurile utilizate fiind de formă dreptunghiulară. Dimensiunile câmpurilor și adâncimea izocentrului se stabilesc în etapa de simulare, conform imaginilor create din două proiecții. Tratamentul se efectuează conform distanței *sursă – piele* sau distanței *sursă – focar*. În IMSP IO, acest tip de tratament este realizat la aparatele *Terabalt* cu sursă radioactivă ^{60}Co .

Principiul de bază al 3D CRT este de a delivra doza necesară în volumul-țintă, cu micșorarea ei în țesuturile înconjurătoare sănătoase. Acest tip de RTE se efectuează doar în rezultatul planificării tridimensionale. Aparatul la care este realizat acest tip de tratament în Institutul Oncologic este acceleratorul liniar *CLINAC DHX*, dotat cu sistem colimator multilamelar (MLC). Acest colimator conține multiple plăcuțe cu lățimea mai mică de 10 mm, care se situează strâns una lângă alta, câmpurile de iradiere de forma necesară fiind create în urma combinației acestor plăcuțe cu blocuri de protecție speciale, blocând astfel iradierea țesuturilor sănătoase înconjurătoare. Acceleratoarele liniare de ultimă generație permit efectuarea controlului acestui MLC prin gestionarea lor la distanță, utilizând calculatorul.

Dintre tehnologiile cele mai moderne ale RTE conformaționale menționăm tehnologia de iradiere cu intensitate modulată (IMRT) și radioterapia ghidată de imagini (IGRT). Metoda IMRT se bazează deasemenea pe crearea câmpurilor de iradiere folosind MLC, care se utilizează atât în regim static de iradiere, cât și în cel dinamic.

Regimul static se realizează după tehnologia «step-and-shoot», fiecare câmp de iradiere de forma necesară fiind generat din timp. Regimul dinamic «sliding window» – permite crearea câmpurilor de iradiere de forma necesară în timpul deplasării fasciculului, ceea ce înseamnă că în timpul ședinței de radioterapie externă plăcuțele din MLC sunt în permanentă mișcare. Acest tip de iradiere se consideră ca având nivelul cel mai înalt de conformaționalitate [249].

Odată cu instalarea, în 2009, în IMSP Institutul Oncologic a acceleratorului liniar *CLINAC DHX* (Firma *Varian*, SUA) cu energii fotonice de 6 MeV, 15MeV și energii electronice de 4 MeV, 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV și 16 MeV, cu MLC, a sistemului de planificare *ECLIPSE* și sistemului de înscriere și verificare *ARIA* pentru efectuarea și stocarea planurilor de tratament la dispozitivul în cauză, RTE a cancerului ginecologic s-a mai ridicat cu o treaptă în dezvoltarea sa – de la cea convențională la cea conformațională. În țările dezvoltate, pentru tratamentul cancerului ginecologic, în acești ani deja se foloseau așa tehnici moderne de RTE ca IMRT, care permite, în timpul aceleiași ședințe de radioterapie externă, iradierea volumului-țintă cu diferită intensitate, IGRT și VMAT (volumetric arc therapy) – arcterapie modulată volumetric, tehnică rotațională de radioterapie cu intensitate modulată, în care sursa de iradiere se rotește în jurul pacientului.

În Republica Moldova, la momentul actual există doar un singur accelerator liniar care se folosește activ pentru tratamentul radiant al patologiilor oncologice, precum și pentru CCU, folosind fasciculul de fotoni de energii mari, deoarece tumorile ginecologice sunt amplasate adânc în corpul uman; din această cauză, cel mai frecvent se utilizează energia de 15 MeV, care pătrunde mai adânc în comparație cu 6 MeV, care, de obicei, se folosește în cazul pacientelor suple cu CCU.

Alt avantaj al energiilor mari este protecția pielii: doza la intrare în corpul uman pentru fasciculul de fotoni cu energia de 15 MeV este mai mică față de fasciculul de fotoni cu energia de 6 MeV și cel de radiații γ (Co – 60). Datele privind punctul maxim de ionizare și doza exprimată în procente la adâncimea de 10 cm pentru dispozitivele de RTE utilizate în Republica Moldova sunt prezentate în Tabelul 1.4.

Tabelul 1.4 Datele privind dispozitivele utilizate în radioterapia externă pentru tratarea CCU

Dispozitivul	Energia (MeV)	DSS (cm)	Câmpul (cm x cm)	D_{max} (cm)	Doza la adâncimea 10 cm (%)
Cobalt-60	1,25	100	10 x 10	0,5	58,7
Acceleratorul liniar	6	100	10 x 10	1,5	67,5
	15	100	10 x 10	2,75	76,8

Notă. DSS – distanța sursă – suprafață; D_{max} – doza maximă de ionizare.

Comparând datele distribuției dozei în adâncime (Figura 1.3) a fascicului de fotoni al acceleratoarelor liniare și fascicului γ al dispozitivului de gamma-terapie *Terabalt*, putem spune că acceleratoarele liniare au privilegii față de ultimul, deoarece maximum de ionizare al fascicului Co-60 este de doar 0,5 cm și doza la intrare este mai mare, scăzând mai repede în adâncime, pe când maximum de ionizare al fascicului fonic de 15 MeV este de 2,75 cm, doza la intrare e mult mai mică și la adâncimi mai mari doza nu scade așa brusc.

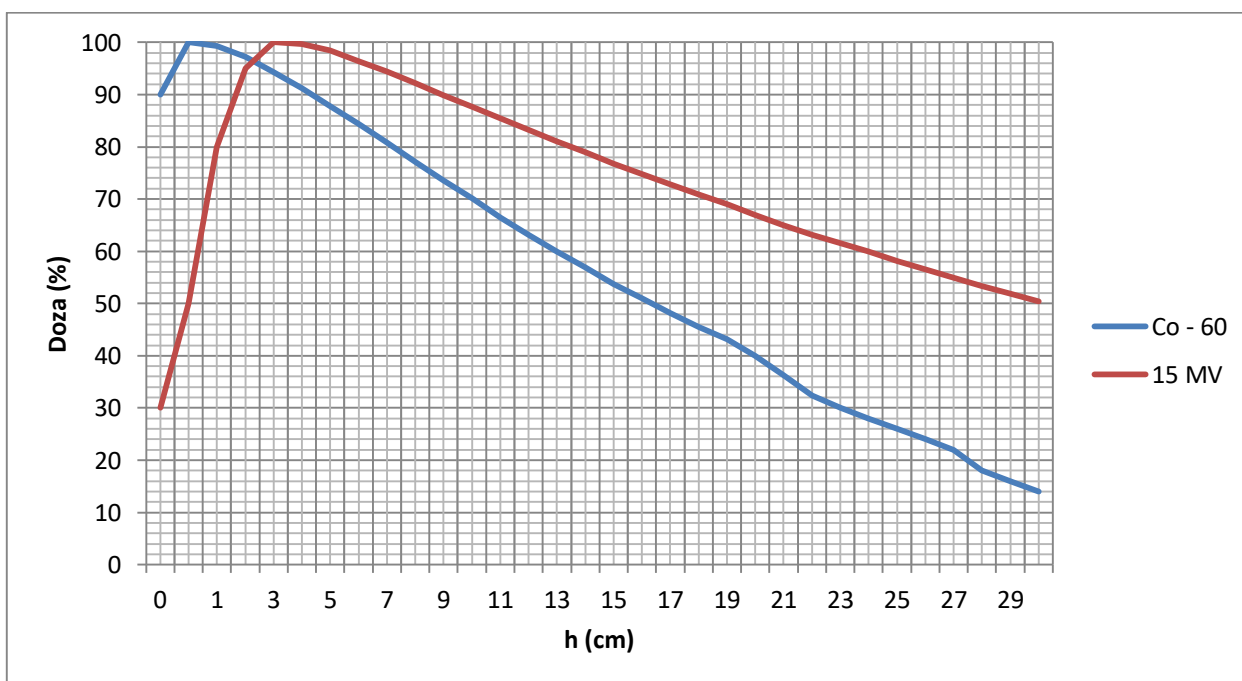


Fig.1.3 Curbele dozelor în adâncime (%)

Conform recomandărilor Societății Americane de Oncologie și Radiologie Terapeutică (ASTRO) și ale Asociației Americane a Fizicienilor Medicali (AAPM) din 2004, pentru utilizarea în clinică a principiilor moderne de planificare a radioterapiei este nevoie de respectat un sir de condiții: prezența imaginii corecte a tumorii primare și a structurilor din jur, care e posibil de efectuat prin tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară; imobilizarea rigidă a pacientei pe masa de iradiere și luarea în considerație a posibilității mișcării fiziologice a volumului-țintă și a organelor înconjurătoare [249]. Conform părerii acestor societăți, iradierea prin tehnologia IMRT reprezintă una dintre cele mai de perspectivă metode de RTE, ce oferă specialiștilor posibilitatea nu numai de a crea câmpuri necesare de diferite forme, ci și de a aplica iradierea cu diferită intensitate în timpul aceleiași sesiuni, cu reducerea dozei asupra țesuturilor sănătoase [26, 47, 57, 252, 253].

Totuși, în pofida existenței tehnicilor moderne de RTE, tehnologia IMRT nu reprezintă standardul de aur în tratamentul CCU local – avansat [213].

În planificarea 3D CRT, conform recomandărilor Comisiei Internaționale a Unităților și Măsurărilor Radiologice (ICRU), este necesar de respectat volumele-țintă și hotarele lor, definiția acestor volume fiind prezentată în Rapoartele nr. 50 și nr. 62 [92, 93] (Figura1.4).

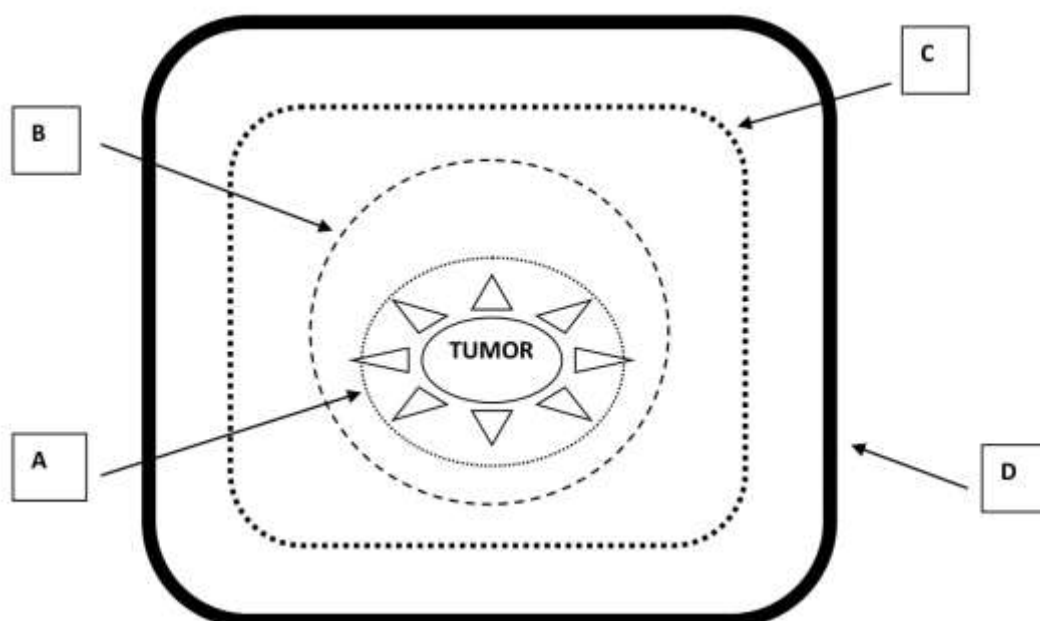


Fig.1.4 Volumele-țintă în radioterapia externă

A: *GTV* (gross tumor volume) – tumoarea propriu-zisă, cu ganglionii limfatici regionali, sau volumul ce include tumoarea vizualizată prin orice metodă. Pentru acest volum este furnizată doza tumoricidă necesară. Este o noțiune clinică.

B:CTV (clinical target volume) – volumul-țintă clinic, ce include nu numai tumoarea propriu-zisă, dar și zonele de răspândire subclinică (microscopică) a tumorii. Este o noțiune clinică.

C:PTV (planning target volume) – volumul-țintă planificat, care este mai mare decât volumul-țintă clinic și asigură expunerea la radiație a tuturor volumelor expuse mai sus. Acest volum a fost elaborat din considerentele mișcării organelor și a tumorii în timpul tratamentului din cauza respirației, umplerii vezicii urinare și a rectului, erorii în poziționarea pacientului. Este o noțiune geometrică.

D:volumul iradiat – reprezintă volumul țesutului iradiat cu o doză considerată semnificativă, luând în calcul toleranța țesutului, și depinde de metoda de tratament utilizată.

OAR (organs at risk) – organele de risc.

PRV (planning organ at risk volume) – volumul plasat pe organele susceptibile la radiație. Ele trebuie să fie expuse maximal în afara fasciculului, toleranța lor fiind dependentă de țesutul din care sunt formate.

Pentru volumele menționate mai sus este nevoie de calcularea dozelor conform histogramei doză – volum (HDV). Distribuția dozei trebuie să respecte următoarele criterii:

- 1) $\leq 5\%$ din OAR primește $\geq 60\%$ din doza planificată;
- 2) $\geq 95\%$ PTV primește $\geq 90\%$ din doza planificată;
- 3) $\leq 10\%$ PTV primește $> 120\%$ din doza planificată;
- 4) Doza maximă apare în interiorul PTV [49, 263].

În planificarea RTE după metoda 3D CRT se mai includ așa noțiuni ca:

Volumul tratat – reprezintă volumul țesutului pentru care este planificată expunerea la doza specificată de iradiere, care este acoperită de suprafața izodozei nu mai puțin de 95% și nu mai mult de 107% de la doza planificată.

Indexul de conformitate – reprezintă raportul PTV la volumul tratat și indică cât de bine este acoperit PTV-ul de radiație în timpul minimizării dozei către țesuturile sănătoase.

Conform Rapoartelor ICRU nr. 50 și nr. 62, doza de radiație trebuie să fie raportată la centrul sau aproape de centrul PTV, sau – după posibilitate – la intersecția axelor fasciculului. Acest punct de referință al ICRU e ales deoarece este: a) relevant clinic; b) situat, de obicei, în locul în care densitatea celulelor tumorale este maximă și deseori pe axa centrală a fasciculului, unde poate fi ușor determinat.

În tratamentul CCU local – avansat, DF recomandată de la RTE este de 1.8 Gy sau 2 Gy pe regiunea pelvisului până la doza totală (DT) de 45–50,4 Gy [132, 172], în funcție de stadiul maladiei, volumul tumorii și regresul acesteia. Metoda conformațională de RTE se efectuează în regim static de iradiere, după metoda “box”, ce reprezintă iradierea pelvisului din patru câmpuri: AP (anteroposterior), PA (posteroanterior) și două laterale (unghiurile 0°, 90°, 180°, 270°) de dimensiuni ce variază între 16x18 cm și 21x23 cm, în funcție de răspândirea procesului tumoral și anatomia pelvisului. Este recomandabilă supraimpresia sau “boost” de RTE de până la 10 Gy pe ganglionii limfatici afectați sau pe restul de tumoare din spațiile parametrale [153, 177].

RTE conformațională poate fi efectuată în deplin volum, precum și cu ecranare centrală, ce reprezintă un bloc format din patru lamele ale MLC a câte 10 milimetri fiecare, utilizat pentru protecția vezicii urinare și a rectului, odată cu ecranarea focarului primar. În IMSP Institutul Oncologic, conform standardelor de tratament al CCU local – avansat, acest bloc se aplică, de obicei, la DT absorbite 20–30 Gy, în funcție de regresia tumorii din focarul primar. Cercetătorii din clinicile din Est descriu această metodă de tratament aplicând ecranarea centrală la DT absorbite 36–40 Gy de la RTE [38, 51, 121, 149, 201, 205, 231].

În metoda cu aplicarea ecranării centrale, RTE continuă din două câmpuri opuse (anteroposterior și posteroanterior), pentru iradierea parametriului distal și a ganglionilor limfatici regionali până la DT = 46–50 Gy în punctul B, în funcție de regresul tumorii din spațiile parametrale.

Utilizarea ecranării centrale este argumentată prin scăderea dozei de radiație asupra vezicii urinare și a rectului și reducerea numărului de zile de internare în staționar, totuși unele cercetări demonstrează că erorile de poziționare a pacientei, insuficiența sistemelor calitative de imobilizare, umplerea fiziologică a organelor de risc în timpul tratamentului, mișcarea pacientei în timpul sesiunii de RTE pot duce la suprainradiera vezicii urinare și a rectului, la subdozaj în regiunile proximale ale parametriului și la supradozaj în punctul A, cu dificultăți ulterioare în calcularea DT absorbite [193].

Utilizarea doar a RTE în tratamentul CCU local – avansat cu mărirea dozei până la 70 Gy ne permite să atingem rezultate terapeutice satisfăcătoare, cu părere de rău însă, nivelul de toxicitate postradică asupra țesuturilor sănătoase este destul de înalt [249].

RTE de sine stătătoare în tratamentul CCU local – avansat poate fi utilizată doar cu scop paliativ, când este imposibil de efectuat radioterapia cu scop definitiv (comorbidități severe, răspândirea locală mare a tumorii) [249].

În funcție de capacitățile tehnice ale instituțiilor medicale, de metodele de planificare și realizare a RTE, fiecare clinică dispune de standardele sale de tratament. Totuși, se consideră că RTE este utilizată ca primă etapă a RTA cu scop definitiv în CCU local – avansat, acționând asupra focarului primar, cu reducerea maximă în volum a acestuia, creând condiții pentru ulterioara aplicare a radioterapiei intracavitare.

1.3 Radioterapia intracavitara în cancerul de col uterin

Brahiterapia (BT) a apărut în anul 1901, la scurt timp după descoperirea radioactivității de către Becquerel, când Pierre Curie i-a sugerat lui Danlos la Spitalul *St. Louis* din Paris că un mic tub de radiu poate fi inserat într-o tumoare; atunci s-a observat faptul că radiația determină tumora să se micșoreze [33]. Brahiterapia (din grecescul *brahy* – „scurt”) este o formă de radioterapie cu energie din radionuclizi, introdusă direct sau lângă tumoare, fiind din ce în ce mai folosită în tratamentul cancerului. Pentru cancerule de col uterin și de piele, aceasta a devenit o terapie standard pentru mai mult de 100 de ani, precum și o parte importantă a ghidurilor de tratament pentru alte afecțiuni maligne, inclusiv cancerule capului, gâtului, glandei mamare și al prostatei.

În comparație cu RTE, BT are potențialul de a elibera o doză de radiație ablativă într-o perioadă scurtă de timp direct în zona țesutului afectat, cu avantajul unei scăderi rapide a dozei și, prin urmare, al protejării organelor adiacente sănătoase. Ca urmare, pacientul este capabil să finalizeze tratamentul mai devreme, iar riscurile de apariție a unui alt cancer sunt mai scăzute decât în tratamentul convențional cu radioterapie [186]. Sursele utilizate sunt materiale radioactive care emit radiații γ cu energii cuprinse între 21 kV și 1,33 MeV. Majoritatea surselor pentru BT emit fotoni, totuși, în literatură întâlnim câteva cazuri speciale ce menționează că în BT sunt utilizate și surse de radiații beta sau chiar surse de neutroni. Aplicarea BT este posibilă prin implant permanent sau temporar și se poate folosi ca metodă unică sau asociată cu RTE [186].

Primele rezultate ale tratamentului prin BT al cancerului pielii au fost publicate în Stockholm, în 1899; ulterior, Robert Abbe, în 1905, a publicat rezultate privind utilizarea BT în tratamentul CCU [249].

Modernizarea tehnico-științifică se producea paralel atât în domeniul RTE, cât și în BT, care a dus la elaborarea principiilor RTA, mai ales cu apariția primelor aplicatoare ginecologice cu posibilitatea utilizării surselor radioactive la începutul anilor '20 ai secolului XX. Tot în acea perioadă, aplicarea RTA în tratamentul cancerului ginecologic a demonstrat o eficacitate înaltă, cu rata mortalității cu mult mai mică față de tratamentele chirurgicale utilizate în acei ani [249].

La mijlocul secolului XX, în BT au început să fie folosite surse radioactive artificiale, așa ca ^{60}Co și ^{137}Cs . Tot în acea perioadă s-au format mai multe școli clasice în tratamentul radiant al CCU în Paris, Stockholm și Manchester, fiecare din ele aducându-și aportul la soluționarea problemei în tratamentul radiant al CCU [103].

Diferența dintre metode constă în: timpul de iradiere intracavitară – de la 22 la 120 de ore; doza administrată în punctul A – de la 50 Gy la 100 Gy; numărul de fracții – de la 1 la 5 și utilizarea diferitor tipuri de aplicatoare. Luând în considerație dozele administrate în punctul A (zona triunghiului paracervical), punctul B (pereții pelvisului), mai târziu punctul V (peretele posterior al vezicii urinare) și punctul R (peretele anterior al rectului), se utilizau diferite metode de iradiere, cu asocierea BT în timpul RTE sau la finalizarea ei [204].

În anii 1970–1973, în Republica Moldova a fost construit blocul radiologic pentru BT, la moment fiind utilizate sursele radioactive ^{137}Cs și ^{60}Co pentru tratarea pacienților oncoginecologice, se foloseau două forme de surse radioactive cu activitate diferită: sursele radioactive de dimensiuni mai mari se foloseau pentru plasarea în uter, iar sursele de dimensiuni mai mici – pentru plasarea în regiunea colului uterin. Calcularea timpului de iradiere se făcea cu ajutorul a două imagini radiografice, frontală și sagitală; pacientele se aflau în sala de proceduri timp îndelungat (în jur de 24 de ore) pentru a i se delivra doza prescrisă.

Mai târziu, în acest bloc radiologic au fost instalate dispozitivele de BT *SELECTRON* și *AFAT-B*, care era dotat cu trei canale de livrare a sursei radioactive, cu șapte surse radioactive ^{60}Co (cinci surse pentru canalul central și câte una pentru canalele laterale) cu activitatea nominală de 1–5 Ci, sistemul de livrare a sursei era unul pneumatic. Calcularea timpului de iradiere la fel se făcea cu ajutorul a două imagini radiografice; astfel, se calcula doza în punctele A și B, doza ce cade pe vezica urinară și rect.

În anii 1980, acest dispozitiv a fost înlocuit cu dispozitivul de BT *AFAT-BV*, care practic era dotat ca și aparatul *AFAT-B*, având în plus dirijarea computerizată a sistemelor dispozitivului (sistem de alarmă, control radiațional, dirijarea la distanță a sistemului de livrare a surselor și sistem de monitorizare a pacienților în timpul tratamentului).

Odată cu îmbunătățirea tehnicilor utilizate în BT, se punea problema posibilității reducerii la maximum a iradierii personalului medical implicat în transportarea surselor și pregătirea pacienților pentru tratamentul radiant, ceea ce a dus la elaborarea unei metode noi de iradiere intracavitară – *afterloading*, care se utiliza după principiul administrării secvențiale în două etape a aplicatoarelor și surselor radioactive, având ca urmare cercetări în acest domeniu în diferite centre radiologice din lume [186].

Evoluția metodei afterloading a avut loc de la *simple afterloading*, ceea ce însemna administrarea secvențială manuală a endostatelor și surselor radioactive, care se utiliza, de obicei, pe baza sursei ^{60}Co cu doză mică de radiații, până la *remote afterloading* – administrarea secvențială automatizată a endostatelor și surselor radioactive, ce include o combinație de aspecte clinice și radiobiologice în iradierea fracționată, care are mai multe priorități față de prima metodă, cum ar fi: posibilitatea formării dozei de distribuție pentru fiecare pacient în parte; abordare diferențială de alegere a metodei de iradiere intracavitară; grad mai înalt de confort prin reducerea duratei sesiunii de iradiere [249]. Sursele radioactive utilizate în BT de obicei sunt încapsulate, capsulele îndeplinind mai multe funcții: asigură rigiditate mecanică sursei, absoarbe radiațiile alfa ale surselor emițătoare de fotoni și radiațiile beta în urma dezintegrărilor nucleare, împiedică împrăștierea materialului radioactiv. De la apariția BT au fost utilizați peste 12 radioizotopi, în prezent numai șase din ei sunt folosiți pe scară largă, ceilalți sunt aplicați în cazuri speciale. Cei mai utilizați radioizotopi în RTIC sunt: ^{60}Co , ^{192}Ir , ^{137}Cs [53]; mai puțin folosiți sunt: ^{106}Ru , ^{252}Cf , ^{198}Au . Radioizotopii ^{226}Ra și ^{222}Rn în prezent nu se mai folosesc, din motive de securitate radiologică. Radioizotopii utilizați în BT sunt reprezentați în Tabelul 1.5. Sursele de radiații din BT sunt disponibile în diferite forme: tuburi ("tubes"), ace ("needles"), granule ("seeds"), fire ("wires"), pelete ("pellets").

Începând cu mijlocul anilor 1990, în țările post-sovietice, au început să apară multe lucrări științifice privind eficacitatea utilizării sursei radioactive ^{192}Ir , aplicând diferite scheme de fracționare, tratamentul fiind administrat și prin intermediul aparatului *Gamma Med* [249], folosit și în alte țări în terapia CCU local – avansat [86, 174, 183, 232]. Majoritatea echipamentelor moderne pentru iradierea intracavitară se bazează pe principiul aprovizionării electromecanice a surselor de activitate ridicată, cum ar fi ^{192}Ir , care a condus la dezvoltarea radioterapiei de contact în condițiile dozei înalte de radiație și a utilizării sistemelor computerizate de planificare până în prezent [249].

Actualmente, în multe țări ale lumii, pentru ședințele de BT se utilizează activ dispozitive cu sistem automat de livrare a surselor radioactive: *MicroSelectron HDR* (^{192}Ir), *VariSource HDR* (^{192}Ir), *Buchler HDR* (^{192}Ir), *GammaMed HDR* (^{192}Ir), *BEBIG MultiSource HDR* (^{192}Ir și ^{60}Co), *Ralston HDR* (^{60}Co). Este de menționat faptul că utilizarea surselor radioactive ^{192}Ir HDR în tratamentul CCU local – avansat reprezintă o direcție de perspectivă.

Tabelul 1.5 Radioizotopi utilizați în brahiterapie

Sursa radioactivă	Forma sursei	Energia	Timpul de înjumătățire	Rata dozei
Cobalt – 60	Tuburi, pelete	1,17–1,33 MV gamma	5,26 ani	HDR
Iridiu – 192	Fire, pelete, granule	0,38 MV gamma	74 zile	LDR, HDR
Cesiu – 137	Tuburi, ace, pelete	0,662 MV gamma	30 ani	LDR
Radiu – 226	Tuburi, ace	2,45 MV gamma	1620 ani	LDR
Iod – 125	Granule	27,4 kV; 31,4 kV; 35,5 kV	60 zile	LDR
Stronțiu – 90	Plăcuțe	0,546 MeV	28,9 ani	HDR
Paladiu -103	Granule	21 kV	17 zile	LDR

În anul 2006, în IMSP IO a fost instalat dispozitivul de BT *GammaMed Plus 3/24 HDR*, la moment fiind unicul aparat pentru BT cu sursa radioactivă ^{192}Ir utilizat în Republica Moldova. Folosirea ^{192}Ir în radioterapie a început în anii 1960, astăzi fiind cel mai popular radioizotop în BT, deoarece rata dozei înalte permite efectuarea procedurilor de tratament într-un timp foarte scurt.

Conform Raportului ICRU nr. 38, după rata dozei de radiație, BT se împarte în cinci tipuri:

- Ultra LDR (granule, implanturi permanente): 0,01 – 0,3 Gy/h;
- LDR (rata de doză mică de radiații): 0,4 – 2,0 Gy/h;
- MDR (rata de doză medie de radiații): 2 – 12 Gy/h;
- HDR (rata de doză înaltă de radiații): > 12 Gy/h;
- PDR (rata de dozare la impuls): 0,5 – 1,0 Gy/h – implică administrarea de impulsuri scurte de radiații, de obicei o dată pe oră, care combină avantajele fizice ale tehnologiei HDR (optimizarea izodozei, flexibilitatea planificării și siguranța radiațiilor) cu avantaje radiobiologice ale ratei dozei mici de radiație (LDR) în BT (avantaje de reparație celulară) [187]. Localizările tipice tumorale ale tratamentului cu BT folosind PDR sunt cele din zona ginecologică.

Diferite studii au demonstrat eficacitatea comparabilă a BT LDR cu cea HDR în termenii controlului local, ultima prezentând și avantajul evitării expunerii personalului medical la iradiere prin scurtarea considerabilă a timpului de iradiere [123, 182]. Pe parcursul ultimului deceniu totuși, HDR este utilizat în tratamentul CCU din ce în ce mai des; spre exemplu, într-un studiu efectuat între anii 2005–2007, a fost demonstrată superioritatea HDR în Statele Unite ale Americii, utilizarea ajungând până la 69% [42], iar în anii 2010 – până la 84% [160].

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 Americană Image-Guided Brachytherapy Working Group au publicat recomandările privind utilizarea rezonanței magnetice nucleare ca bază pentru determinarea volumului-țintă în RTIC [80, 171], ulterior revizuite și publicate în anul 2016 [55, 192, 196].

Aceste recomandări prevăd prescrierea dozei pe volumul “la risc” HR-CTV (high risk clinical target volume) în locul prescrierii dozei pe punctul A, utilizată în RTIC convențională. Beneficiul folosirii RMN în planificarea RTIC reprezintă vizualizarea tumorii reziduale (GTVres) la finalizarea RTE, ceea ce permite delimitarea ei de țesuturile sănătoase, cu definirea volumului-țintă și planificarea ulterioară a tratamentului.

Evaluarea dozei la organele de risc (OAR) s-a deplasat de asemenea de la punctele de referință ICRU №38 la o abordare bazată pe HDV [69, 96].

Odată cu utilizarea pe scară largă a modalităților complexe de imagistică în departamentele de radioterapie în țările dezvoltate, planificarea tridimensională a RTIC este în creștere [163, 210]. Un număr impunător de centre oncologice care practică radioterapia au schimbat modalitatea de planificare a RTIC din bidimensională (2D) în tridimensională (3D) [214, 224].

BT adaptivă ghidată de imagini (IGABT) îmbunătățește rezultatele dozimetrice și clinice ale radiochimioterapiei definitive în CCU local – avansat [114, 168].

În anul 2012, Societatea Americană de Brahiterapie (ABS) a publicat recomandările privind BT interstițială, ce reprezintă o metodă de înaltă performanță, cu utilizarea imagisticii pentru optimizarea dozei [215]. Au fost efectuate studii în care s-a utilizat RTIC ghidată de imagini, care au raportat rezultate impresionante în ceea ce privește controlul local și toxicitatea postradică redusă asupra țesuturilor sănătoase adiacente [37, 68, 100, 133, 176, 207].

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% [78, 122, 170].

Primele studii care au comparat metodele 2D și 3D de RTIC au fost efectuate în Franța sub denumirea *Soutien aux Technologies Innovantes et Couteuses* (STIC), demonstrând superioritatea metodei 3D în ceea ce privește controlul local și toxicitatea redusă [20].

O analiză amplă a rezultatelor clinice la folosirea RTIC după metoda bidimensională în comparație cu cea tridimensională a arătat eficacitatea ultimei metode în ceea ce privește atât controlul local și al supraviețuirii generale, cât și toxicitate mai redusă asupra țesuturilor sănătoase înconjurătoare [139, 152].

Totuși, luând în considerație faptul că planificarea RTIC ghidate de imagini este complexă și consumatoare de timp, ea nu a fost adoptată universal ca unica metoda de planificare și tratament [137, 138].

În concluzie, putem menționa că RTIC este o metodă importantă de tratament al CCU, care permite o terapie de o calitate înaltă, obținând o doză maximă și omogenă în volumul-țintă și o doză minimă în țesuturile sănătoase, jucând un rol esențial în ameliorarea controlului local și în creșterea ratei de supraviețuire a pacienților cu CCU [97, 134, 244, 245, 248], și invers – neutilizarea RTIC demonstrează o rată mai scăzută a supraviețuirii pacienților [82].

Principiile fundamentale ale BT nu s-au schimbat mult în ultimii 100 de ani, fiind o componentă esențială în tratamentul CCU [194, 215], însă tehnologic s-a îmbunătățit considerabil, mai ales prin realizarea sistemelor telecomandate de încărcare a surselor ("remote afterloading systems"). Aceste sisteme au ușurat mult procesul de introducere a surselor în organism și au făcut din BT o tehnică mult mai sigură din punctul de vedere al radioprotecției pacienților și a personalului.

1.4 Aspecte radiobiologice ale radioterapiei intracavitare în cancerul de col uterin

Luând în considerație tendința mondială de utilizare a ratei dozei înalte de iradiere (HDR) în tratamentul cancerului de col uterin [186], una dintre etapele esențiale în planificarea tratamentului radiant intracavitar este alegerea și argumentarea metodei de fracționare a dozei.

Efectul biologic al radiației gamma este diferit în funcție de rata dozei utilizate, fapt demonstrat de către cercetătorul Hall în 1972. La ora actuală, în practica mondială sunt aplicate diferite modele matematice de planificare radiobiologică, unele dintre cele mai recomandate de literatura modernă de specialitate fiind: conceptul de doză nominală standard (NSD), cu modificările ei, și modelul liniar pătratic (LQ model) [58].

Metoda de calcul *timp – doză – fracție* (TDF) a fost propusă de către C. Orton în 1974 pentru iradierea în diapazonul de 0,05–2 Gy/oră. Formula a fost derivată de către

J. Swyngedaw în 1976, pentru izodoza în unitățile TDF, în funcție de rata dozei (de la 0,05 la 2 Gy/oră), utilizând iradierea fracționată [249].

În anul 1983, К.И. Жолкивер a propus tabelul cu factorii de corecție pentru TDF în funcție de rata dozei de la 0,05 la 2 Gy/oră, folosind formula modificată a lui J. Swyngedaw. Anume acest tabel a permis corectarea valorii izodozei pentru radiația gamma la doze mai mici de 12 Gy/oră, deoarece o scădere a efectului biologic comparativ cu valoarea calculată în urma reparației intracelulare a prejudiciilor subletale cauzate de iradiere în timpul ședinței de radioterapie există numai în acest caz.

Unul dintre modele matematice de planificare radiobiologică cel mai frecvent utilizate este *modelul liniar pătratic* (LQ model), care este bazat pe principiul prejudiciilor monocatenare (subletale) și bicatenare (letale) în catenele ADN în urma iradierii, descris în 1973 de către K. Chadwick și H. Leenbouts [15]. Anume acest model matematic a permis elaborarea diferitor formule, asemănătoare TDF și NSD, utilizate în practică la ora actuală.

Gradul de avansare a procesului tumoral, sensibilitatea individuală, tabloul clinic, rezultatul morfologic al tumorii impun alegerea DF și DT pentru atingerea efectului maximal în urma tratamentului radiant [249].

Regimurile de fracționare ale radioterapiei intracavitare în tratamentul radiant al CCU sunt pe larg discutate în literatura internațională de specialitate, arătând utilizarea diverselor regimuri de fracționare în diferite clinici ale lumii, aceasta fiind în dependență directă de rata dozei sursei radioactive și de stadiul maladiei, LDR și HDR fiind cel mai des folosite, DF variind de la 5 Gy la 12 Gy, la fel și numărul de ședințe de brahiterapie.

Diferite scheme de brahiterapie în tratamentul CCU cu utilizarea sursei de iradiere HDR au fost prezentate în publicațiile lui D.G. Petereit, în 1999, unele dintre ele fiind: 8/8,8 Gy a câte 3 ședințe; 6,5/7,2 a câte 4 ședințe și 5,5/6 Gy a câte 5 ședințe [166].

Într-un studiu publicat în anul 2004, A. Mayer a demonstrat că incidența și severitatea complicațiilor din partea rectului și vezicii urinare sunt mai mari la utilizarea a 8 Gy pe fracție, comparativ cu 6 Gy pe fracție în tratamentul CCU pentru stadiile II–III [140].

C.G. Orton, într-un studiu publicat în 1991, a demonstrat o severitate și o incidență crescută ale complicațiilor din partea organelor de risc la folosirea DF mai mari de 7,5 Gy pe fracție, cu sursa radioactivă HDR.

Literatura rusă descrie o varietate largă de regimuri de fracționare a RTIC în CCU local – avansat, unul dintre cele utilizate mai frecvent în clinica ПОИЦ *Н.Н. Блохин* fiind: 5 Gy x 10 fracții, 7 Gy x 7 fracții, 10 Gy x 4 fracții [249].

În anul 2011, clinicienii din Azerbaidjan – Д.А. Алиев și coaut. au publicat un studiu în care a fost demonstrată eficacitatea RTIC la utilizarea sursei radioactive ^{192}Ir HDR, asociată la finalizarea radiochimioterapiei bazate pe cisplatină, cu următorul regim de fracționare: DF = 9 Gy în punctul A, 1 dată pe săptămână, 2 fracții, privind rezultatele imediate după tratament, toxicitatea acceptabilă și rentabilitatea economică [236]. La aceeași concluzie au ajuns și F.D. Patel și coaut. într-un studiu publicat în 2011, cu o diferență nesemnificativă statistic privind toxicitatea ≥ 3 la 36 de luni de monitorizare, utilizând 9 Gy x 2 fracții în locul a 6,8 Gy x 3 fracții [161].

Regimul de fracționare a radioterapiei intracavitare utilizat cel mai frecvent în SUA este de 5–6 Gy x 5 fracții, 7 Gy x 4 fracții, 8 Gy x 3 fracții și 10 Gy x 2 fracții [184, 211].

În pofida varietății largi de regimuri de fracționare a RTIC în tratamentul CCU întâlnită în practica mondială, totuși, până în prezent, alegerea regimului optim de fracționare în funcție de doza pe fracție și rata dozei utilizate rămâne o chestiune de dezbatere [88].

Pentru optimizarea planului de tratament este necesară o metodă care ar permite de a mări doza pe focarul primar, pentru controlul local, cu reducerea ei pe organele sănătoase, cum ar fi planificarea RTIC în baza tomografiei computerizate sau a rezonanței magnetice nucleare.

1.5 Radiochimioterapia în cancerul de col uterin local avansat

Rezultatele raportate în ultimii 25 de ani au arătat că radioterapia este o metodă nu doar efectivă, ci și de perspectivă în tratamentul CCU local – avansat. Cu părere de rău, în aproximativ 50% cazuri, maladia a progresat atât la nivel local, cât și la distanță, cauzând decesul pacientelor și sugerând necesitatea unor modalități terapeutice suplimentare [110]. În primii ani de monitorizare în rezultatul iradierii pelvisului, la 10 – 40% din paciente au apărut recidive ale maladiiei, la 35% – metastaze la distanță [175].

Una dintre direcțiile moderne și de perspectivă în augmentarea efectului radiant este folosirea diferitor metode și mijloace care ar putea lărgi efectul radioterapic cu ajutorul unor agenți radiomodificatori, pentru a mări efectul antitumoral [249].

Pe parcursul multor ani, în practica mondială, în timpul aplicării radioterapiei în CCU au fost utilizați diferiți radiomodificatori, atât fizici, cât și chimici, de exemplu: inhibitori ai reparării postradiaționale a ADN-ului (8-clorcofeina, 8-bromcofeina), metronidazolul, oxigenarea hiperbarică, hiperglicemia artificială, hipertermia locală și chimioterapia [34, 81, 156]. Anume această abordare a facilitat continuarea cercetărilor în acest domeniu, cu scopul de a mări supraviețuirea generală și fără recidivare ale pacientelor după tratamentul radiant [191].

Totuși, reacțiile adverse severe ale radiomodificatorilor (inhibitori ai reparării postradiaționale a ADN-ului), incapacitatea de a determina statutul oxigenării tumorii în timpul inhalării oxigenului (oxigenarea hiperbarică), nesiguranța în utilizarea anumitor metode (hiperglicemia artificială și hipertermia locală) au limitat utilizarea unor agenți radiomodificatori în tratamentul CCU local – avansat [243, 268].

CCU este una dintre tumorile maligne în care posibila utilizare suplimentară a preparatelor chimioterapice este foarte limitată, din cauza eficacității scăzute pentru această patologie (Н.И. Переводчикова, 2005). Anume din aceste considerente, pe parcursul anilor, experții în tratamentul CCU local – avansat au căutat radiomodificatorii optimi pentru sporirea efectului radioterapic, cu efecte adverse minime pe țesuturile sănătoase adiacente.

În anul 1986, L.B. Twigg și R.A. Potish au publicat primele date privind utilizarea cisplatinei concomitent cu radioterapia, ea fiind administrată săptămânal în doza de la 10 mg/m² până la 20 mg/m². La 23% din paciente au fost obținute rezultate obiective [208]. Metodica dată a intrat în componența studiilor randomizate ale GOG (Gynecologic Oncology Group) din anii 1985 și 1989 [8, 203].

După publicarea a cinci studii randomizate în anul 1999, Institutul Național de Cancer (NCI) din SUA a recomandat utilizarea preparatelor bazate pe cisplatină în tratamentul radiant al CCU local – avansat în locul doar a radioterapiei în regim de monotratement [22]. În același an, P.G. Rose și coaut. [180] au prezentat rezultatele GOG a schemelor după trei tipuri de tratament aplicate în cancerul de col uterin local avansat: 1) radioterapie + cisplatină; 2) cisplatină + fluoruracil + hidroxiuree; 3) hidroxiuree (protocol nr. 120). Au fost incluse 526 de paciente în analiza finală cu mediana de urmărire de 35 de luni după tratament. O îmbunătățire semnificativă a indicatorilor generali și creșterea perioadei fără recidivare a maladiei au fost observate la pacientele tratate cu cisplatină concomitent cu radioterapia.

Diferite cercetări randomizate începute încă în anii 1975 – GOG-4, GOG-85/SWOG-8695, RTOG 9001, GOG-165, A. Duenaz-Gonzalez și coaut., F.B. Geara și coaut., GINECO, S. Wang și coaut. – au studiat combinația diferitor preparate chimioterapice cu diverse combinații de radioterapie [39, 40, 50, 67, 219, 222].

În clinicile din Japonia, pe parcursul ultimelor ani, în calitate de radiosensibilizant în tratamentul radiant al CCU local avansat, se utilizează pe larg derivatul cisplatinei – nedaplatina, care s-a arătat eficientă și tolerabilă în ceea ce privește toxicitatea [61, 127, 130, 158].

Cu scop de evaluare a eficacității și toxicității diferitor scheme de chimioterapie în combinație cu radioterapia, în anul 2017 au fost publicate rezultatele metaanalizei a 11 tipuri de scheme de radiochimioterapie, care au fost utilizate cel mai des până în prezent de diferiți

cercetători: cisplatina; vinorelbina; paclitaxelul; hidroxiureea; cisplatină + FU; cisplatină + gemcitabină; cisplatină + docetaxel; cisplatină + paclitaxel; cisplatină + amifostină; cisplatină + FU + hidroxiuree; cisplatină + vincristină + bleomicină. Acest studiu a demonstrat o superioritate a schemei cisplatină + docetaxel în ceea ce privește supraviețuirea generală la cinci ani, în comparație cu alte scheme, totuși în ceea ce privește toxicitatea cea mai redusă, are prioritate schema de radiochimioterapie bazată doar pe cisplatină [60].

Au fost efectuate numeroase studii privind acțiunea cisplatinei la nivel celular. S-a demonstrat că preparatul acționează asupra interfazei ciclului celular, acționând în faza G₀ (perioada de odihnă), unde are loc sincronizarea ciclului celular, cu ieșirea în faza G₁ (presintetică), trecerea prin faza S (de sinteză) și oprirea în faza G₂ (postsintetică) și faza M (mitoza). Anume în fazele G₂/M, în funcție de concentrația preparatului, are loc următoarea fază – mitoza sau apoptoza. Conform datelor S. el Alaoui și coaut. din 1987, anume în faza G₂/M a ciclului celular celulele tumorale sunt mai sensibile la preparatul citostatic (Figura 1.5) [45].

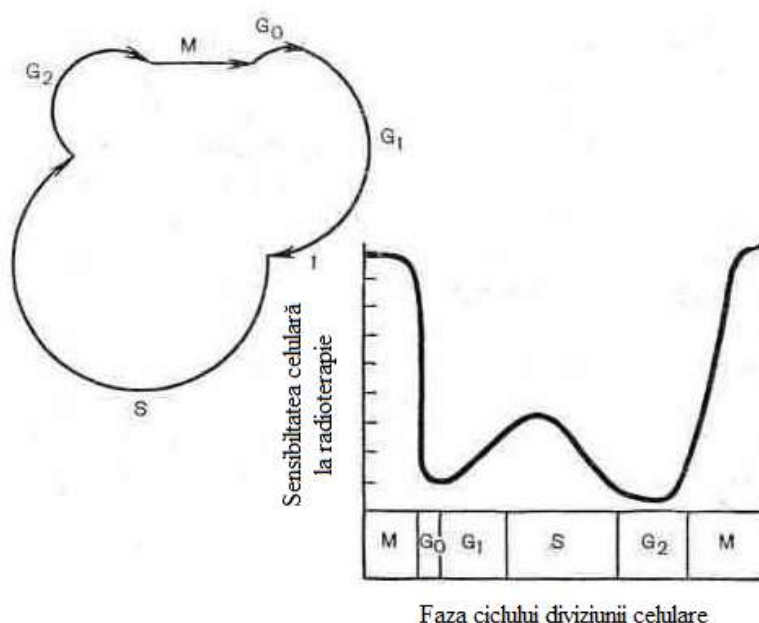


Fig.1.5 Sensibilitatea celulei la radiație în funcție de faza ciclului celular [45]

Cunoscând capacitatea sincronizării ciclului celular și trecerea acestuia în faza cea mai radiosensibilă, precum și efectul citostatic al cisplatinei, prin efectuarea RTE concomitent cu administrarea preparatului au loc două tipuri de acțiuni (noțiuni introduse de Steel și Peckham în anul 1979) (Figura1.6) [190]:

1. *Cooperarea spațială* («out-of-field», în afara terenului, controlul distal), prin care radioterapia acționează locoregional, iar chimioterapia acționează împotriva micrometastazelor îndepărtate, fără interacțiuni între agenți. Prin acest efect de cooperare se subînțelege că agenții (radioterapia și chimioterapia) trebuie să posede doze de toxicitate care nu se suprapun, pentru ca ambele modalități să poată fi utilizate în doze eficiente, fără a crește efectele toxice în țesutul normal. Numeroase studii în care au fost incluse radiochimioterapii concomitente au demonstrat scăderea incidenței metastazelor îndepărtate, comparativ cu radioterapia fără chimiopreparat. Aceste dovezi demonstrează că chimioterapia livrată în doze de radiosensibilizare are un efect de cooperare spațială sistemică și duce la scăderea metastazelor ulterioare.

2. *Cooperarea locală* («in-field», în teren, controlul local). Cea de-a doua interacțiune dintre radiație și chimioterapie este "sensibilizarea" radiației. Interacțiunea în câmpul de radiație conduce la o nimicire crescută a celulelor, datorită sincronizării de către cisplatină a ciclului celular în faza G2/M, care este cea mai radiosensibilă, ceea ce denotă un control local ameliorat al radiochimioterapiei.

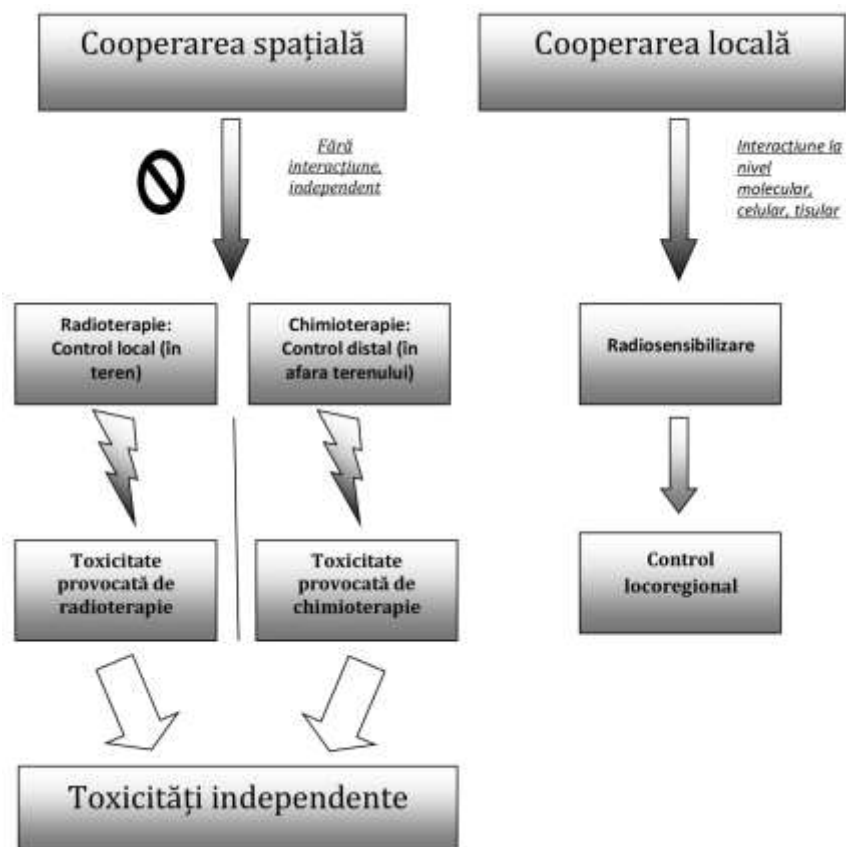


Fig.1.6 Interacțiunea chimiopreparatului cu radioterapia [190]

Utilizarea chimioterapiei bazate pe cisplatină concomitent cu tratamentul radiant a îmbunătățit cu 30% rezultatul tratamentului în primul an de supraveghere, în următorii doi ani – cu 20%; a redus în jumătate numărul metastazelor la distanță [241] și a redus cu 30-50% riscul de mortalitate prin CCU local – avansat [164, 167, 179].

Avantajele radiochimioterapiei sunt: scurtarea timpului de tratament, minimizarea riscului de apariție a rezistenței celulelor tumorale din cauza lipsei intervalului de timp între aceste două tratamente (radioterapia și chimioterapia), efectul radiomodificator al chimioterapiei [256].

Numeroase studii randomizate au demonstrat îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor radioterapiei în asociere cu chimioterapia bazată pe cisplatină, ca urmare acest regim de radiochimioterapie a fost adoptat rapid în practica mondială [3].

Conform recomandărilor Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO – European Society of Medical Oncology) din 2010, tratamentul de bază al CCU local – avansat rămâne radiochimioterapia [28, 46, 79, 135]. În calitate de radiosensibilizator în tratamentul radiant al CCU local – avansat rămâne cisplatină în doza de 40 mg/m², o dată pe săptămână, pe parcursul RTE [66, 234].

Conform unui raport al lui Cetina și coaut. din anul 2006, doar circa 67% din pacientele cu CCU au posibilitatea să primească întreaga doză planificată de cisplatină (40 mg/m²), pe parcursul RTE, din cauza toxicității sale [14].

Un studiu efectuat în anul 2011 de Grupul Coreean de Ginecologice Oncologică (KGOG) și Thai Cooperative Group a comparat tratamentul standard cu cisplatină săptămânală, pe parcursul întregii perioade de radioterapie externă, cu administrarea cisplatinei pe durata a doar trei săptămâni de RTE. Acest pas se bazează pe un studiu anterior în faza II, efectuat deasemenea în cadrul KGOG, care a demonstrat că este eficient și fezabil de administrat cisplatină și pe un termen de doar trei săptămâni. Acest regim poate fi atractiv și pentru țările cu economia slab dezvoltată și resurse reduse, în care nu totdeauna este posibilă administrarea întregii doze planificate de cisplatină [181].

Așadar, este necesar de efectuat în continuare activități clinice și de cercetare, pentru a evalua schemele optime de radiochimioterapie, cu scopul de a îmbunătăți indicatorii pe fond de toxicitate cât mai redusă.

1.6 Rezultatele la distanță și cele ale toxicității radiochimioterapiei în cancerul de col uterin local avansat

Datorită implementării abordărilor moderne în radioterapie, cu trecerea de la RTE convențională la cea conformațională, a RTIC de la *simple afterloading* la *remote afterloading*, mai târziu cu planificarea ei ghidată de imagini tridimensionale, utilizării agenților chimioterapici concomitent cu RTE cu scop de ameliorare a indicatorilor, au fost obținute rezultate bune în tratamentul pacientelor cu CCU local – avansat.

În rezultatul mai multor cercetări, s-a ajuns la concluzia că standardul de tratament pentru CCU local – avansat rămâne radiochimioterapia bazată pe cisplatină, urmată de RTIC cu utilizarea surselor radioactive HDR [61]. Având în vedere nivelul de dotare a clinicilor cu aparatură pentru planificarea și tratamentul radiant al pacientelor, fiecare instituție își creează standarde proprii de tratament, utilizând diferite metode de RTE, RTIC, asocierea acestor metode la diferite DT, dar și diferiți radiosensibilizanți, cu scopul de a ameliora rezultatele și a reduce toxicitatea pe țesuturile sănătoase.

Încă în anul 2010 a fost publicată o metaanaliză a studiilor randomizate care au comparat radioterapia ca monoterapie cu radiochimioterapia bazată pe cisplatină în tratamentul CCU local – avansat, unde s-a demonstrat o îmbunătățire de circa 6% a indicatorilor supraviețuirea generală la cinci ani, o supraviețuire fără recidivare semnificativ mai înaltă în lotul pacientelor cu radiochimioterapie, dar și un nivel mai scăzut de metastazare la distanță, în comparație cu radioterapia ca monoterapie [21].

E. Nugent și coaut., în anul 2010, au publicat rezultatele radiochimioterapiei bazate pe cisplatină 40 mg/m², urmată de RTIC, la pacientele cu CCU local – avansat, dintre care doar la 95% li s-a efectuat BT. Supraviețuirea generală la cinci ani a constituit 75% și supraviețuirea fără recidivare – 63%. Autorii au ajuns la concluzia că stadiul avansat și lipsa BT înrăutățesc semnificativ atât indicatorii supraviețuirea generală, cât și controlul local ($p < 0.05$) [155].

Cu scop de ameliorare a rezultatelor tratamentului pacientelor cu CCU local – avansat, R. Martínez-Monge și coaut. au efectuat un studiu, rezultatele fiind publicate în 2010, unde concomitent cu RTE se administra săptămânal cisplatină în doza de 40 mg/m² și paclitaxel în doza de 50 mg/m², urmate de RTIC cu sursele HDR cu DT = 30 Gy în punctul A. Supraviețuirea generală la opt ani a constituit 75,9%, SFR – 95,7%. La doi ani după finalizarea tratamentului, în 24,1% cazuri s-a înregistrat toxicitate postradică tardivă severă ($\geq G3$). În pofida rezultatelor tratamentului, toxicitatea a fost considerată inacceptabilă, cu ulterioara decizie de a studia alte scheme de dozare a acestor preparate în efectuarea radiochimioterapiei CCULA [136].

În anul 2012, în studiul JGOG1066, s-a ajuns la concluzia că radiochimioterapia CCU local – avansat bazată pe cisplatină 40 mg/m², urmata de RTIC cu sursele radioactive HDR, este fezabilă și are toxicitate acceptabilă pentru pacientele japoneze cu această maladie [206]. Cercetătorii din Australia A. Lim și S. Sia, în anul 2012, au publicat date privind utilizarea radiochimioterapiei bazate pe cisplatină 40 mg/m², urmată de RTIC, la pacientele cu CCU local – avansat, cu un control local de 70,1% la doi ani de supraveghere după tratament [120].

La concluzia că radiochimioterapia ameliorează indicatorii SG au ajuns și Y. Kuroda și coaut. prin rezultatele publicate în 2012, unde pacientele cu CCU stadiul III B au urmat RTE 3D CRT, cu DF = 2 Gy până la DT = 40–60 Gy în 20–30 de fracții, cu ecranare centrală pentru a scurta perioada de tratament, urmată de RTIC cu sursa radioactivă ¹⁹²Ir HDR [112].

Rezultatele radiochimioterapiei au fost prezentate și de către T.W. Kong și coaut. în anul 2012, unde pacientele cu CCU local – avansat au primit RTE cu doze radicale, urmată de RTIC cu DT = 30 Gy în punctul A. SG la cinci ani a constituit 78%, SFR – 74,6% [110].

H.J.Lee, în anul 2012, a raportat rezultatele la distanță în ceea ce privește SG și SFR la pacientele cu CCU în stadiile IB2–IVA, tratate cu radiochimioterapie cu scop definitiv. Pacientele cu stadiile IB2–IIB au primit 41,4 Gy de la RTE pe regiunea pelvisului, urmată de RTIC cu sursele HDR 7 fracții a câte 5 Gy pe fracție (35 Gy în punctul A), pacientele cu stadiile IIIA–IVA au primit 50,4 Gy pe regiunea pelvisului de la RTE, urmată de RTIC cu sursele HDR 6 fracții a câte 5 Gy pe fracție (30 Gy în punctul A). Supraviețuirea generală la cinci ani a fost de 74%, supraviețuirea fără recidivare – de 67% [115].

W.Y. Koh și coaut., în anul 2013, au efectuat RTE pe regiunea pelvisului pacientelor cu CCU local – avansat, cu DF = 1,8 Gy pe fracție până la DT = 45–50,4 Gy concomitent cu monochimioterapie, urmată de RTIC cu sursele radioactive HDR cu 6 fracții câte 5,3 Gy pe fracție, supraviețuirea generală la cinci ani fiind de 75% și supraviețuirea fără recidivare – de 68,5%, înregistrând și o rată scăzută de toxicitate [108].

E.J. Nam și coaut., în 2013, au prezentat rezultatele radiochimioterapiei CCU local – avansat bazate pe cisplatină 40 mg/m². RTE a fost efectuată cu DF = 1,8 Gy pe regiunea pelvisului, până la DT absorbită 27–36 Gy, ulterior cu ecranare centrală. RTE a continuat din două câmpuri opuse până la DT = 45–50,4 Gy. RTIC a fost efectuată până la DT = 30 Gy în punctul A (6 fracții x 5 Gy pe fracție). SG la trei ani a constituit 94%, SFR – 80% [151].

Un studiu publicat în 2014 a evaluat rezultatele radiochimioterapiei în ceea ce privește toxicitatea hematologică între două loturi de paciente, < 65 ani și ≥ 65 ani, cu CCULA, unde s-a utilizat tehnologia RapidARC de RTE. Un număr cu mult mai mic din lotul cu vârsta ≥ 65 ani au suportat toată cura de radiochimioterapie (98% versus 65%, p < 0,001), vârsta înaintată (mediana

fiind de 75 ani) fiind cauza principală a intolerabilității tratamentului agresiv, atât toxicitatea hematologică (26,7% vs 16,7%), cât și cea gastrointestinală (16,7% vs 13,3%) au fost tolerate satisfăcător [17].

A.C. Zuliani și coaut., în 2014, au comparat rezultatele radiochimioterapiei bazate pe cisplatină cu radioterapia ca monoterapie în ceea ce privește supraviețuirea generală a pacienților cu stadiul IIIB, unde s-a înregistrat o ameliorare a indicatorilor supraviețuirii [235].

Tot în anul 2014, B. Hui și coaut. au publicat rezultatele studiului lor privind toxicitatea hematologică la pacientele cu CCU tratate cu radiochimioterapie bazată pe cisplatină, unde au comparat metoda 3D CRT de RTE cu tehnologia IMRT. Neutropenia și leucopenia \geq G2 au fost semnificativ mai scăzute la pacientele tratate conform tehnologiei IMRT [90].

Grupul Ginecologic Oncologic Asiatic (AGOG), în anul 2015, a prezentat date privind radiochimioterapia definitivă bazată pe cisplatină a pacienților cu CCU local – avansat, cu supraviețuire generală la trei ani de 74,1% și supraviețuire fără recidivare de 65,1%. Totodată, acest grup de studiu a comparat această schemă de tratament radiant bazată doar pe cisplatină cu schema în care se asociază și gemcitabina. Nu au fost obținute diferențe statistice semnificative, supraviețuirea generală fiind de 74,1% vs 85,9% ($p = 0,89$) și supraviețuirea fără recidivare de 65,1% vs 71,0%, ($p = 0,71$), dar cu o toxicitate hematologică semnificativ mai înaltă în lotul cu cisplatină + gemcitabină ($p = 0,001$). Luând în considerație aceste rezultate, s-a ajuns la concluzia că gemcitabina adăugată la schema-standard de radiochimioterapie bazată pe cisplatină nu îmbunătățește semnificativ rezultatele tratamentului, dar mărește evident toxicitatea hematologică [218].

E. Tharavichitkul și coaut., în anul 2016, au prezentat date privind supraviețuirea generală și fără recidivare la pacientele cu CCU local – avansat tratate radiochimioterapic cu scop definitiv. RTE a fost efectuată pe regiunea pelvisului până la DT = 50 Gy în 25 de fracții a câte 2 Gy pe fracție concomitent cu monochimioterapia bazată pe cisplatină 40 mg/m². La DT = 44 Gy a fost aplicată ecranarea centrală, RTE pe parametrium fiind continuată din două câmpuri opuse. RTIC a fost planificată până la DT = 24–28 Gy în punctul A, 4 fracții, controlul local la trei ani ajungând până la 93% [200].

Aceleași metode au fost comparate de către S. Qian și coaut., cu publicarea datelor în 2017, RTE fiind efectuată pe regiunea pelvisului în volum de 45–50 Gy, câte 2 Gy pe fracție; în lotul cu monochimioterapie cisplatina a fost administrată săptămânal 40 mg/m², urmată de RTIC cu DT = 30 Gy în punctul A. Echivalentul radiobiologic în punctul A de la RTA a constituit 85 Gy, în punctul B – aproximativ 60 Gy. Supraviețuirea generală și cea fără recidivare, la 3 ani după finalizarea tratamentului a ajuns până la 84%, deasemenea cu toxicitate tolerabilă [172].

A. Sturdza și coaut., în 2016, au publicat rezultatele radiochimioterapiei cu ulterioara RTIC ghidată de imagini (3D), cu un control local la trei ani pentru stadiul IIB – 93%, pentru stadiul IIIB – 79%, toxicitatea de gradul 3 (G3) fiind de 5% pentru vezica urinară, de 7% pentru tractul gastrointestinal și de 5% pentru mucoasa vaginului [192].

Tot în anul 2016, K. Tanderup și coaut. au raportat rezultatele radiochimioterapiei urmate de RTIC cu planificarea pe bază de RMN. Mediana supravegherii pacientelor cu CCU după tratament a constituit 46 luni, cu o supraviețuire fără recidivare de 88,6% (43 din 488 paciente). Autorii au ajuns la concluzia că incidența recidivării maladiei depinde și de volumul tumorii din focarul primar [195].

Un alt studiu, realizat de către Y. Chang și coaut. și publicat în 2016, a comparat RTE după metoda 3D CRT, cu utilizarea tehnologiile IMRT și RapidARC concomitent cu monochimioterapia bazată pe cisplatină, în ceea ce privește toxicitatea hematologică la pacientele cu CCU. S-a ajuns la concluzia că dintre cele trei metode de RTE, cel mai scăzut nivel de toxicitate hematologică s-a înregistrat la folosirea IMRT [19].

În vederea ameliorării rezultatelor tratamentului și reducerii toxicității radioterapiei, J. Lee și coaut. au publicat rezultatele cercetării efectuate în anul 2017, unde pacientele cu CCU local – avansat au fost tratate conform tehnologiei IMRT din 6 și 9 câmpuri, cu DF = 1,8 Gy până la DT absorbită 50,4 Gy, concomitent cu radiosensibilizantul bazat pe cisplatină 40 mg/m², urmată de RTIC cu 6 fracții a câte 5 Gy pe fracție. DT absorbită în punctul A de la RTA a fost de 80,8–87,1 Gy în echivalentul radiobiologic. Rezultatele studiului sunt foarte promițătoare, cu indicatorii supraviețuirii generale la cinci ani de 85,0% și un control local de 96,0%, cu toxicitate tolerabilă [116].

Cu scopul de a reduce toxicitatea hematologică și a tractului gastrointestinal, L.K. Mell și coaut., între anii 2011 – 2015, au efectuat un studiu în care pacientele cu CCU local – avansat au fost tratate cu RTE utilizând tehnologia IMRT concomitent cu monochimioterapia, urmată de RTIC. Rezultatele studiului publicate în 2017 au arătat că atât toxicitatea hematologică, cât și cea gastrointestinală severă (\geq G3) au fost semnificativ mai scăzute decât la pacientele tratate conform tehnologiei IMRT [141].

W. Wang și coaut. au efectuat un studiu, rezultatele lui fiind publicate în 2017, unde a fost comparată RTA de sinestătătoare la pacientele vârstnice cu CCU local – avansat cu radiochimioterapia. RTE a fost efectuată după metoda 3D CRT, 50 Gy / 25 fracții sau 50,4 Gy / 28 fracții, concomitent cu cisplatină 40 mg/m², urmata de RTIC cu sursa radioactivă ¹⁹²Ir HDR 30–36 Gy în 5–7 fracții în punctul A. SFR a fost semnificativ mai joasă în lotul doar cu RT – 57,6% versus lotul cu radiosensibilizant – 83,3% (p < 0,01), toxicitatea fiind tolerabilă [220].

În 2017, Y.M.Wang și coaut. au publicat rezultatele studiului în care au fost comparate diferența dintre supraviețuirea generală, fără recidivare, metastazarea la distanță, toxicitatea postradică tardivă din partea vezicii urinare și a rectului la pacientele cu CCU, tratate cu radioterapie/radiochimioterapie, cu vârsta ≥ 75 ani și cu vârsta < 60 ani, care au arătat o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea generală la cinci ani (49,2% vs 71,5%; $p < 0,001$), fără diferențe semnificative ale supraviețuirii fără recidivare și metastazării la distanță. O diferență mare a fost înregistrată comparând între loturi rectite tardive, de G2 fiind 39,7% vs 17,2% ($p = 0,015$) și de G3 fiind 18,1% vs 6,2% ($p = 0,040$). Luând în considerație supraviețuirea generală semnificativ mai joasă la pacientele vârstnice și toxicitatea mai înaltă postradică tardivă din partea rectului, autorii au ajuns la concluzia că tratamentul radiant la pacientele de așa vârstă trebuie să fie mai conservativ [221].

1.7 Concluzii la capitolul 1.

1. Cancerul de col uterin rămâne o problemă majoră medicală, socială și economică, indicatorii morbidității și mortalității fiind înalți, numărul pacienților tinere afectate de această maladie este în creștere, depistarea maladiei, de cele mai multe ori, are loc în stadiile local avansate. Metoda optimă de tratament rămâne a fi radioterapia asociată, care constă din asocierea radioterapiei externe și radioterapiei intracavitare, în diferite combinații.
2. Actualmente se cunosc două tipuri de radioterapie externă utilizată în tratamentul cancerului de col uterin local avansat: *convențională* și *conformațională*. Deși diferite tipuri tehnologice de radioterapie externă conformațională (IMRT, IGRT, VMAT, RapidARC) din cele existente asigură doza maximă în PTV cu iradiere minimă a țesuturilor sănătoase, totuși ele sunt folosite rar în tratamentul pacienților cu cancer de col uterin local avansat. Radioterapia externă conformațională tridimensională (3D CRT) rămâne metoda utilizată cel mai frecvent în cancerul de col uterin.
3. Radioterapia intracavitară reprezintă cea utilizată formă de brahiterapie în maladiile oncologice, fiind parte indispensabilă în tratamentul pacienților cu cancer de col uterin local avansat. Pe parcursul ultimilor 100 de ani a fost modernizată de la *simple afterloading* la *remote afterloading* și a fost efectuată utilizând diferite surse radioactive, cele mai frecvente fiind ^{60}Co , ^{137}Cs , în ultimele decenii ^{192}Ir fiind pe larg folosită în majoritatea clinicilor lumii. La momentul actual, în tratamentul cancerului de col uterin se folosește rata de doză înaltă de radiație (HDR), avantajele fiind reducerea timpului de tratament, fixarea rigidă a aplicatoarelor, confortul pacientei, dar și lipsa uneori a necesității de spitalizare a pacientei. De altfel, rata dozei mici și rata dozei medii de radiație (LDR și MDR) în prezent nu se folosesc în practica mondială. Țările dezvoltate trec de la metoda 2D de planificare a radioterapiei intracavitare (bazate pe punctele de referință) la metoda 3D de planificare, pe tumora restantă, vizualizată în urma imagisticii prin TC sau RMN, ameliorând indicatorii supraviețuirii generale și fără recidivare.
4. Există diferite modele matematice de planificare radiobiologică utilizate pe larg în practica mondială, cele mai recomandate fiind conceptul de *doză nominală standard* (NSD) în modificările ei diferite și *modelul liniar pătratic* (LQ model), în baza căruia, în Republica Moldova, se utilizează modelul radiobiologic de planificare *timp – doză – fracție* (TDF). Literatura de specialitate prezintă o varietate largă de regimuri în planificarea radioterapiei intracavitare pentru tratamentul cancerului de col uterin local avansat, în funcție de rata de doză a radiației, doza pe fracție și numărul de ședințe. Chiar și la utilizarea surselor radioactive HDR, regimul optim de fracționare rămâne o chestiune de dezbateri.

5. Pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului radiant al pacientelor cu cancer de col uterin, pe parcursul deceniilor s-a utilizat combinarea radioterapiei cu diferiți agenți, atât fizici, cât și chimici, rezultate promițătoare arătând cisplatina în asocieri cu radioterapia externă, ameliorând indicatorii supraviețuirii generale, supraviețuirii fără recidivare, dar și micșorând incidența metastazării la distanță. Se efectuează diferite studii privind utilizarea altor agenți chimioterapici, dupleți și tripleți radiomodificatori, cu scopul de a ameliora rezultatele tratamentului și a minimiza toxicitatea asupra țesuturilor sănătoase. La momentul actual, tratamentul electiv al cancerului de col uterin local avansat rămâne radiochimioterapia bazată pe cisplatină, care reprezintă cea mai eficientă schemă în ceea ce privește rezultatele tratamentului și toxicitatea tolerabilă.

6. Datele literaturii de specialitate prezintă o varietate de regimuri în radioterapia pacientelor cu cancer de col uterin local avansat, unde radioterapia intracavitară poate fi asociată în timpul radioterapiei externe sau la finalizarea ei, cu sau fără ecranare centrală, doza pe fracție fiind diferită, în funcție de instituția medicală. Totuși, în general, indiferent de metodele de asociere a radioterapiei externe cu cea intracavitară, rezultatele radiochimioterapiei comparativ cu cele ale radioterapiei ca monoterapie sunt net superioare.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Caracteristica generală a cercetării și proiectarea eșantionului

Cercetarea a fost efectuată în secția *Radioginecologie*, cu implicarea Laboratorului științific *Diagnostic și Management* din cadrul IMSP Institutul Oncologic în comun cu CNCMO a MS FR *N.N. Blokhin*, Federația Rusă în perioada anilor 2012 – 2018.

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

Volumul eșantionului a fost apreciat prin aplicarea formulei:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

$$n = \frac{1}{1-0.2} \times \frac{2(1,96 * 0,84)^2 * 0,725(1-0,725)}{(0,6-0,85)^2}$$

$$n = 63$$

unde:

P_0 – proporția pacientelor cu CCU local – avansat, conform datelor bibliografice [107, 124, 220, 249], perioada de supraviețuire fără recidivare la 36 de luni după tratamentul specific cunoscut constituie în medie 60,0% ($P_0 = 0,6$);

P_1 – proporția pacientelor cu CCU local – avansat în lotul de cercetare. Presupunem, după aplicarea tratamentului modificat, perioada de supraviețuire fără recidivare la 36 luni de la tratamentul specific va constitui 85,0% ($P_1 = 0,85$);

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,725;$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație – este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$;

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației – este de 80,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$;

f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din diferite motive $q = 1/(1-f)$, $f = 20,0\%$ (0,2).

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

➤ L₁ – lotul de cercetare, în care au fost incluse 74 de paciente cu CCU local – avansat, la care a fost aplicată metoda de tratament modificată (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, 1 dată în 4 zile, până la DT absorbită 21 – 28 Gy în punctul A.

➤ L₀ – lotul de control, în care au fost incluse 78 de paciente cu CCU local – avansat, la care a fost aplicată metoda de tratament cunoscută (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, 1 dată în 4 zile, 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.

Toate pacientele incluse în cercetare au participat benevol, exprimându-și acordul de participare implicit odată cu completarea acordului informat; nici un caz inclus în studiu nu a fost remunerat financiar sau motivat suplimentar pentru a participa în cercetare.

Criteriile de includere în studiu:

1. Paciente cu cancer de col uterin, st. IIB, IIIA, IIIB, T2bNxM0; T3aNxM0; T3bNxM0;
2. Confirmarea histologică a maladii;
3. Carcinom pavimentos cheratinizat, necheratinizat, slab diferențiat;
4. Confirmarea stadiului maladii 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.

Cercetarea a fost abandonată de 8 paciente din L₁ și de 11 din L₀ din motive necunoscute.

Luând în considerație posibilitățile de diagnostic și de evaluare ulterioară a răspunsului tumoral la tratamentul specific, un sistem de planificare a RTE după metoda 3D CRT pentru medicii-radioterapeuți și fizicienii medicali, parcul de aparataj al Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic, la momentul efectuării studiului, toate pacientele din lotul de cercetare au trecut etapele clinice și cele paraclinice pentru diagnosticarea maladii.

A fost colectată anamneza, a fost efectuat examenul ginecologic în valve, cu controlul bimanual și rectovaginal. Diagnosticul a fost confirmat histologic, stadializarea a fost efectuată în baza clasificării CCU conform *TNM* (a 7-a ediție) și clasificării *FIGO* din 2009 [165], în baza examenului clinic și celui paraclinic (analiza generală și biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, ultrasonografia organelor abdominale și a pelvisului, roentgenografia cutiei toracice, la indicații s-a efectuat scintigrafia osoasă). În secția *Radioginecologie* (ulterior *Oncologie Radiologică IV/ Brahiterapie*) s-a calculat suprafața corporală a fiecărei paciente incluse în lotul de cercetare conform formulei lui Mosteller.

Tuturor pacientelor cu CCU local – avansat li s-a efectuat RTA definitivă, ce presupune asocierea a două metode de radioterapie – RTE și RTIC.

Indiferent de metodele de asociere a RTIC cu RTE, de regimurile de fracționare a RTIC, DT absorbită recomandată în punctul A, de la RTA definitivă în tratamentul CCU local – avansat, trebuie să constituie 80–90 Gy, în echivalentul radiobiologic (EQD2) a câte 2 Gy pe fracție, zilnic, 5 zile pe săptămână [25, 28, 211].

2.2 Metode de acumulare a materialului primar și metodele de cercetare aplicate

În vederea acumulării materialului primar, care a servit ca bază a cercetării, s-au efectuat un șir de operații, care sunt descrise în ordine cronologică după cum urmează:

1. Selectarea pentru studiu a pacienților cu cancer de col uterin local avansat conform criteriilor de includere și de excludere.
2. Introducerea informației privind analiza clinică a materialului primar și a informației despre tratament și monitorizarea post-tratament în baza de date *Microsoft Excel*.
3. Compararea rezultatelor acumulate cu rezultatele publicate în literatura de specialitate la nivel internațional.

Metodele de cercetare aplicate în studiu trebuie să permită realizarea completă a scopului și a obiectivelor trasate, fiind următoarele:

✓ **Metoda istorică**, definită drept o metodă uzuală, a permis analiza complexă a problemei din punctul de vedere al datelor publicate anterior, cu valoare istorică, în care se includ metodele de tratament al cancerului de col uterin local avansat, precum și monitorizarea pacienților post-tratament. Cunoscând datele cu valoare istorică, avem avantajul de a înțelege relațiile existente între eveniment și rezultat și de a obține un tablou dinamic, care este net superior celui static, toate acestea fiind raportate la timp, ceea ce incontestabil controlează calitatea oricărui fenomen.

✓ **Metoda biostatistică** a permis structurarea și acumularea datelor statistice care implică problema tratamentului cancerului de col uterin local avansat și totalitatea informației necesare pentru realizarea cu succes a unei cercetări științifice. Metoda biostatistică aplicată asupra eșantionului a asigurat obținerea unor rezultate comparabile, coerente și unanim acceptate.

✓ **Metoda sociologică** utilizată în cadrul studiului ne-a permis să acumulăm informație despre fenomenul cercetat și relațiile acestuia (cancer de col uterin) cu rezultatele sociologice. Astfel, totalitatea variațiilor cercetate trec de la date teoretice aplicate asupra unităților simple de cercetare (paciențele diagnosticate cu cancer de col uterin local – avansat) la date determinate ca o cauzalitate ce variază specific în interrelație cu tratamentul aplicat și rezultatele înregistrate în plan sociologic.

✓ **Metoda matematică** a indicat explicit un tablou general complet cu privire la rezultatele expuse în valori numerice ale fenomenului cercetat – rezultatul obținut. Această metodă aplicată în cercetarea științifică a permis definirea mai exactă a ipotezelor/previziunilor lansate în etapa preliminară, respectând cu strictețe legile generale, care au un conținut exact și sunt prezentate respectând întru totul condițiile modelului și metodei matematice.

✓ **Metoda circumstanțială** a fost utilizată în scopul evaluării fiecărui indicator matematic obținut ca fiind asociat sau nu unui factor analizat anterior (spre exemplu, metodei de tratament al pacientelor cu cancer de col uterin și perioadei de supraviețuire fără recidivare). Aplicarea metode analitice de cercetare a permis compararea directă între datele obținute, indiferent de aspectul calitativ sau cantitativ al datelor și criteriilor folosite în studiu.

✓ **Metoda clasică** a fost utilizată pentru compararea rezultatelor obținute în urma tratamentului pacientelor din două loturi cu diferite metode de tratament.

✓ **Metoda clinică** a permis studierea materialului clinic acumulat în baza anamnezei, datelor din fișele medicale și de ambulatoriu ale pacientelor.

✓ **Metoda paraclinică** a permis cercetarea materialului paraclinic acumulat în baza rezultatelor analizei generale și celei biochimice a sângelui, analizei urinei, USG organelor pelvisului și abdomenului, roentgenografiei cutiei toracice, analizei citologice și celei histologice.

2.3 Pregătirea preradiantă a pacientelor pentru radioterapia externă

După stabilirea diagnosticului și confirmarea morfologică a prezenței procesului malign și a nivelului de răspândire, cu ulterioara decizie de a supune pacienta tratamentului radiant, este necesară parcurgerea mai multor pași înaintea inițierii RTE, care se fac succesiv.

Aplicarea metodelor moderne de RTE, cum ar fi metoda 3D CRT (three-dimensional conformal radiotherapy), în tratamentul CCU local – avansat necesită o pregătire preradiantă, care include mai multe etape, una dintre ele fiind simularea, cu stabilirea izocentrului. În cadrul IMSP IO, simularea pacientelor s-a efectuat la simulatorul cu raze X – aparatul *Simulex* (Figura 2.1). El reprezintă o construcție cu aparat cu raze X, necesar pentru selectarea conturilor câmpului de iradiere, prin modelarea geometrică a fasciculelor de radiație, cu setări de dimensiuni, poziții (unghiuri) și distanță de la emițătorul de raze până la suprafața corpului sau până la centrul focarului implicat.

După construcție și parametrii dispozitivelor de suport, simulatorul se aseamănă foarte mult cu aparatele pentru radioterapie. În simulator, emițătorul de raze X și intensificatorul de imagini sunt montate la capetele opuse ale arcului în formă de litera Π, care poate efectua o mișcare circulară în jurul unei axe orizontale. Simulatorul este echipat cu un marcator al câmpului de iradiere și un telemetru. Structura marcatorului include un proiector de lumină și fire de molibden, formând o grilă vizibilă, care ulterior este proiectată pe corpul pacientei. Imaginile de lumină și al razelor X coincid în spațiu.

Pacientele se aflau în decubit dorsal pe masa simulatorului, cu mâinile deasupra capului, cu suporturi speciale sub genunchi și sub cap (Figura 2.2), folosite pentru imobilizarea maximal posibilă a pacientei, ceea ce este foarte important în tratamentul RTE pentru posibilitatea aplicării dozei necesare pe focarul primar și focarele regionale de metastazare, cu iradierea minimă a țesuturilor înconjurătoare sănătoase, care depinde și de erorile de poziționare.

În procesul de simulare, se efectuează vizualizarea regiunii vizate (Figura 2.1).

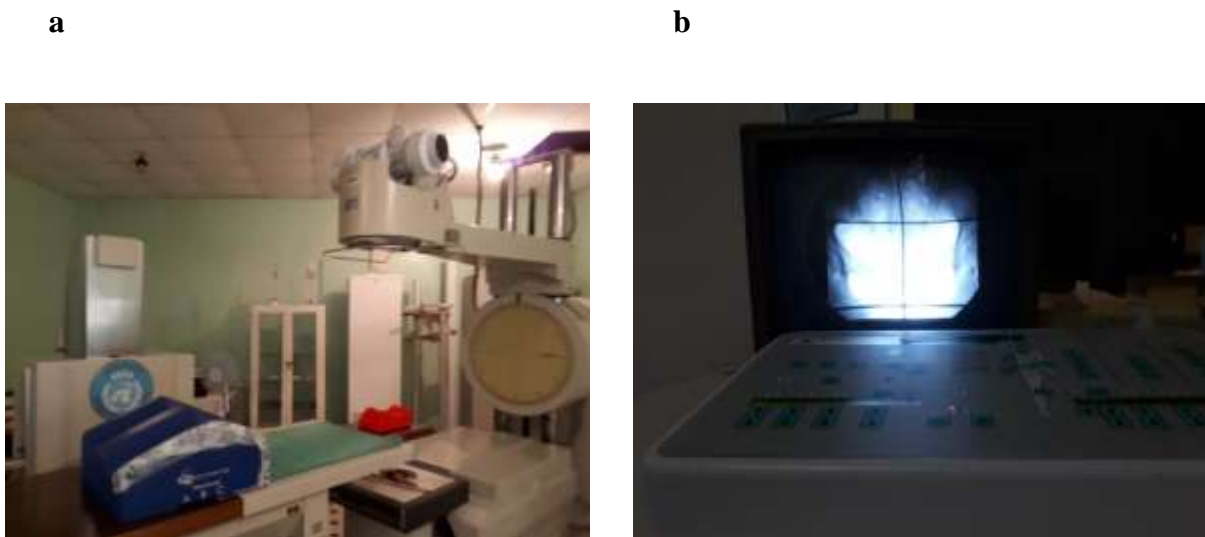


Fig. 2.1 a) aparatul *Simulex*, utilizat pentru procesul simulării la pacientele cu CCU, cu sistemele de imobilizare (albastru – suport sub genunchi, roșu – suport sub cap); b) efectuarea roentgenografiei zonei implicate, cu ulterioara stabilire a punctelor de referință

Conform imaginii obținute, în prima etapă se determină nivelul aproximativ al focarului primar (de obicei, cu 8 cm mai sus de marginea inferioară a simfizei pubiene) și, cu ajutorul sistemului cu laser instalat în cabinetul de simulare, se stabilesc marcaje pe corpul pacientei (anterior și două laterale) la intersecția liniilor de laser, cu ajutorul unui marcator, ulterior pe aceste marcaje se aplică corpuri de metal (biluțe cu diametrul de 1 mm). În așa mod se efectuează centrarea punctelor de referință, stabilirea izocentrului, după care în viitor se va conduce în poziționarea pacientei pentru ședințele de fotonoterapie.



Fig. 2.2 Poziționarea pacientei în procesul de simulare, cu punctele de referință stabilite

La finalizarea simulării, pacientele urmau a doua etapă în pregătirea preradiantă—scanarea abdomenului și pelvisului prin tomografie computerizată (Figura 2.3), cu ulterioara obținere a datelor. Atât prezența marcajelor pe corpul pacientei în formă de biluțe metalice, cât și respectarea aceleiași poziționări ca și în timpul simulării sunt obligatorii pentru procesul de scanare a regiunii implicate. În rezultatul scanării se obțineau secțiuni transversale ale abdomenului și pelvisului cu pasul de 5 mm. Secțiunile trebuie să includă porțiunea corpului pacientei de la vertebra L1 până la regiunea aflată cu 5 cm mai jos de intrarea în vagin (conform structurilor osoase, se include 1/3 superioară a femurului).



Fig 2.3 Scanarea abdomenului și pelvisului prin intermediul tomografului computerizat

Efectuarea tomografiei computerizate este un pas obligatoriu în pregătirea pacientei pentru planificarea tratamentului RTE după metoda 3D CRT, unica metodă modernă de RTE disponibilă în IMSP IO la momentul cercetării.

Următorul pas în planificarea RTE este transmiterea datelor pacientei (secțiunile transversale ale abdomenului și pelvisului), obținute în rezultatul scanării, de la tomograful computerizat, în sistemul de planificare *Eclipse*, ce reprezintă un sistem integrat de planificare a tratamentului tridimensional conformațional, care personalizează tratamentul radiant prin planificare volumetrică, cu posibilitatea creării distribuției dorite a dozei în jurul volumului-țintă cu o doză maximă în zona tumorii și minimizarea dozei în țesuturile înconjurătoare sănătoase (Figura 2.4).

Cu acest sistem multifuncțional, atât medicii, cât și fizicienii medicali pot crea și verifica într-un mod eficient planul de tratament pentru pacienții lor. Sistemul *Eclipse* oferă tehnicienilor posibilitatea de a adapta planurile într-un mod rapid pentru fiecare pacient în parte.

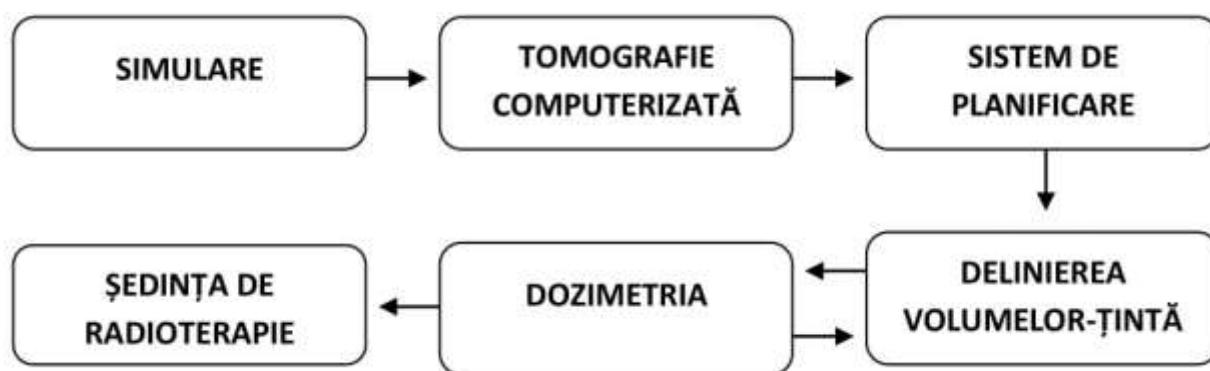


Fig. 2.4 Lanțul tehnologic în RTE în IMSP Institutul Oncologic cu sistem de verificare ARIA

În urma transferului datelor pacientei și vizualizării prin intermediul sistemului de planificare *Eclipse*, se inițiază însăși planificarea tratamentului RTE, care consta în definirea și conturarea atât a volumului-țintă necesar de iradiat (GTV + CTV), conform recomandărilor și *Raportului ICRU nr. 50*, cât și a organelor de risc, ceea ce reprezintă sarcina principală a medicului oncolog radiolog.

În IMSP Institutul Oncologic, pentru planificarea RTE după metoda 3D CRT, la momentul efectuării cercetării exista doar un sistem de planificare, ceea ce îi permitea medicului-radioterapeut să delinieze volumele-țintă pentru o pacientă în maximum 30 de minute. Același volum de timp era acordat și fizicianului medical pentru planificarea dozimetrică, ceea ce este insuficient pentru crearea unui plan de calitate înaltă (spre exemplu, în țările dezvoltate există câte un sistem de planificare pentru fiecare oncolog radiolog și pentru fiecare fizician medical, planul de tratament uneori fiind elaborat și în decurs de câteva zile sau săptămâni).

Pentru CCU local – avansat, CTV-T reprezintă GTV + 0,5 cm (infiltrația canceroasă microscopică lângă focarul primar), care include: focarul primar sau tumoarea de pe colul uterin, uterul, spațiile parametrale, 1/3 superioară a vaginului și ligamentele sacrouterine. CTV-N include ganglionii limfatici pelvieni, care sunt: paracervicali, parametrali, obturatori, presacrali, iliaci interni, externi și comuni.

Organele de risc (OAR) au inclus: vezica urinară, rectul și capurile femurale (Figura 2.5).

Limita superioară, în planificarea RTE, include marginea inferioară a vertebrei L4, pentru a cuprinde ganglionii limfatici iliaci comuni. Limita inferioară a fost localizată pe marginea de jos a orificiului obturator sau a tuberozității ischiatice. Marginea anterioară a câmpurilor laterale a inclus ganglionii limfatici iliaci externi, iar marginea posterioară – ganglionii limfatici presacrali. Marginile laterale au constituit 1,5–2 cm în afara părților laterale ale oaselor pelviene. CTV-ul vaginului se conturează în funcție de răspândirea procesului tumoral.



Fig. 2.5 Organele de risc în RTE a pacientelor cu cancer de col uterin

În cazul în care este afectată treimea superioară a vaginului, marginea de jos a CTV include jumătate din vagin, iar atunci când este afectată treimea medie și/sau inferioară a vaginului, în CTV se conturează vaginul în întregime (Figura 2.6).

După conturarea CTV, are loc ajustarea marginilor PTV, care constituie 10 mm de la CTV, luând în considerație respirația pacientei și mișcarea fiziologică a organelor pelvisului.

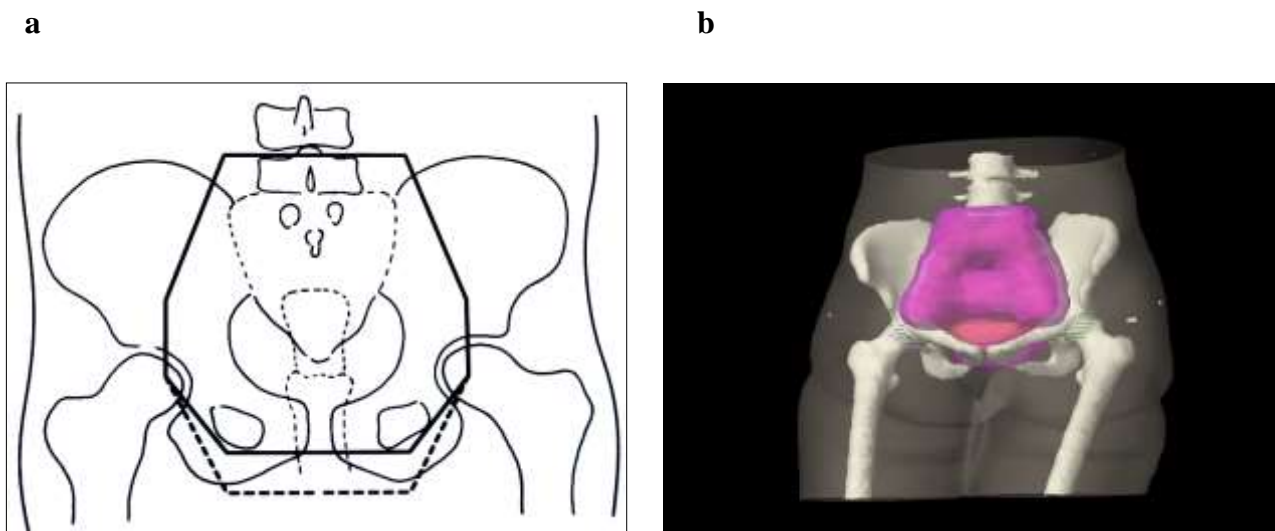


Fig. 2.6 Hotarele-standard pentru iradierea externă a pelvisului pacienților cu cancer de col uterin la acceleratorul liniar: a) imagine schematică (linia întreruptă arată limita de jos a câmpului de iradiere în cazul răspândirii procesului tumoral pe ½ inferioară a vaginului); b) selectarea hotarelor câmpului de iradiere (PTV) în planificarea 3D CRT (galben – vezica urinară; cafeniu – rectul; albastru – capul femurului drept; verde – capul femurului stâng)

După procesul de conturare a volumelor implicate, care se efectuează de către medicul curant, se invită fizicianul medical, care continuă procesul prin planificarea dozimetrică, ce reprezintă un actor foarte important în tot procesul de planificare și în tratamentul ulterior, unele din rolurile lui fiind următoarele: formarea distribuției dozelor în spațiu conform metodei de planificare utilizate; planificarea dozimetrică a iradierii; calcularea perioadei de expunere la radiație; determinarea poziției centrului volumului ce trebuie iradiat (punctul central) în raport cu punctele de referință, care indică distanța dintre ele în trei dimensiuni, în centimetri; formarea câmpurilor de iradiere având în vedere PTV, care include maximal volumul implicat și exclude maximal din zona de iradiere organele expuse la risc; crearea histogramei doză – volum (HDV) (Figura 2.7), ce reprezintă un mijloc suplimentar de evaluare a calității planului de iradiere și indică dozele minimă, medie și maximă, precum și deviația-standard în volumul planificat (PTV) și organele expuse la risc; poziționarea pacientei la prima ședință de radioterapie conform planului discutat și aprobat de către medicul curant.

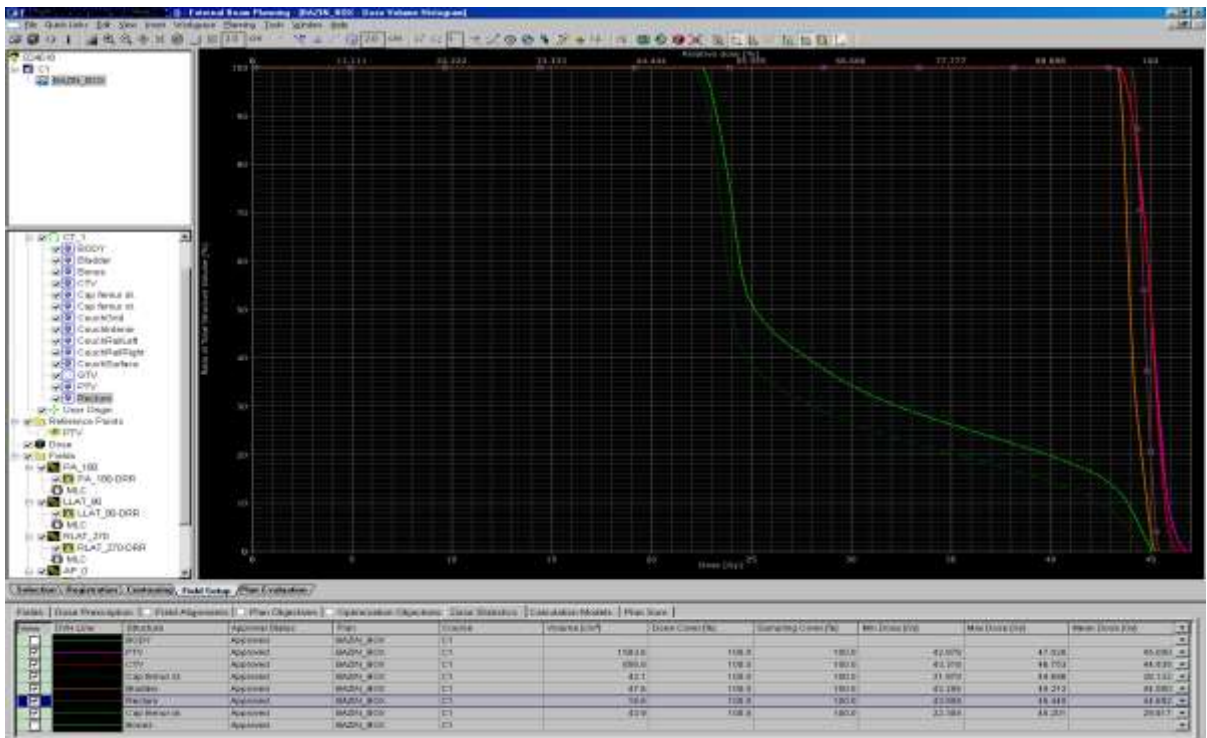
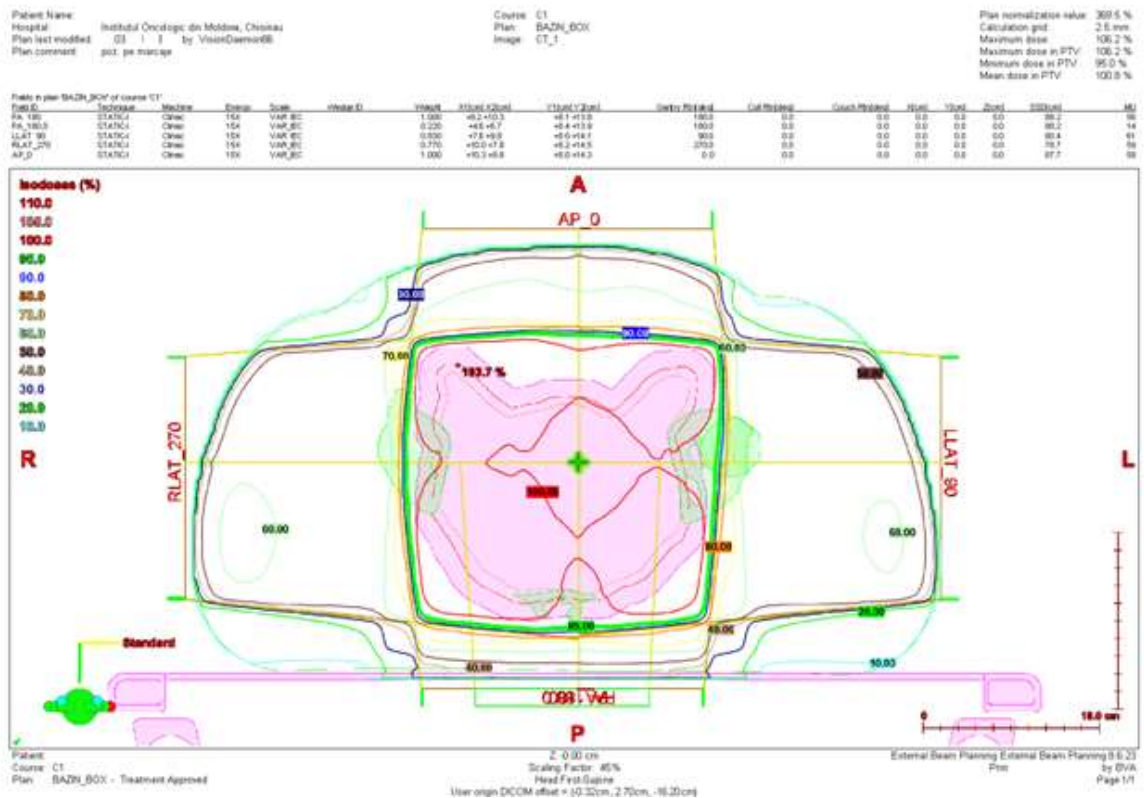


Fig. 2.7 Histograma doză – volum utilizată pentru evaluarea calității planului de tratament

La necesitate, se creează un consiliu medical din specialiști de profil, pentru discutarea și aprobarea planului de tratament (Figura 2.8 a, b).



a

RAPORTUL PLANULUI DE TRATAMENT

Pacient

NUME: _____ ID: _____
 DATA NASTERII: _____ SEX: Female
 MEDIC CURATIV: VAU

PLAN

Plan ID: BAZN_BOX
 COMENTARIU DESPRE PLAN: poz. pe masaj
 CURS ID: C1 Scopul tratamentului: Unknown
 POZITIONAREA PACIENTULUI: Head First-Supine

PRESCRIPȚIA DOZEI

VOLUMUL TINTA: PTV PUNCTUL REFERENT PRIMAR: F1
 FRACTIONAREA: F1
 DOZA PRESCRISA: 48.000 Gy (2.000 Gy / fracțiune)
 NUMARUL DE FRACTII: 24

CAMPURI

#1	APARATUL	ENERGIE SCARA	APORTUL CAMPULUI	DIMENSIUNE	GANTY	CILINDRUL	MASA	X	Y	Z	SSD	MLI	CLIN
FA_180	Clinac	15X	Varian BC	1.000	15.4 cm x 21.3 cm(Axym)	180.0 deg	0.0 deg	0.0 cm	0.0 cm	0.0 cm	80.2 cm	88 MU	
FA_180	Clinac	15X	Varian BC	0.220	17.3 cm x 22.3 cm(Axym)	180.0 deg	0.0 deg	0.0 cm	0.0 cm	0.0 cm	80.2 cm	14 MU	
LLAT_30	Clinac	15X	Varian BC	0.800	17.4 cm x 22.3 cm(Axym)	90.0 deg	0.0 deg	0.0 cm	0.0 cm	0.0 cm	80.4 cm	81 MU	
RLAT_30	Clinac	15X	Varian BC	0.770	17.8 cm x 22.3 cm(Axym)	270.0 deg	0.0 deg	0.0 cm	0.0 cm	0.0 cm	79.7 cm	79 MU	
AP_0	Clinac	15X	Varian BC	1.000	18.8 cm x 22.3 cm(Axym)	0.0 deg	0.0 deg	0.0 cm	0.0 cm	0.0 cm	87.7 cm	81 MU	

APROBAREA

PLANUL A CREAT: 07.11.20 14.1 y BVA
 PLANUL A APROBAT: 07.11.20 14.18 dy BVA
 TRATAMENTUL A FOST APROBAT: 12.11.20 11.04 y VAU

Pacient: C1
 Plan: BAZN_BOX - Treatment Approved

Printed: 15.20 14:11 by BVA

Page: 1/1

b

Fig. 2.8 a) partea anterioară a planului de tratament; b) partea posterioară a planului de tratament

2.3.1 Radioterapia externă la acceleratorul liniar *CLINAC DHX*

Metoda de RTE a fost efectuată după metoda 3D CRT la acceleratorul liniar *CLINAC DHX* (Figura 2.9 a), cu următoarele caracteristici generale:

- Model: *CLINAC DHX*;
- Alte variații: *Trilogy STX, Novalis, Trilogy Silhouette*;
- Anul fabricării: 2005;
- Sursa de putere: *Klystron*;
- Energie cu fotoni: 6/15 MeV;
- Energie cu electroni: Da;
- Colimator multilamelar (MLC): 80 MLC (dimensiunea câmpului 40x40 cm, cu lățimea lamelei de 10 mm);
- Sistem de imagini portale: *aSi500*;
- Tipul de tratament livrat: 3D CRT.

Acceleratorul liniar formează câmpuri de radiație dreptunghiulare de dimensiuni diferite, folosind MLC încorporat în dispozitiv (Figura 2.9 b). De obicei, un MLC tipic are circa 20-80 de

lame. Aceste lame formează câmpurile necesare pentru volumul-țintă, protejând țesuturile sănătoase din afara țintei. Dimensiunea și forma câmpurilor se schimbă în funcție de unghiul de iradiere, și acest fapt se datorează prezenței acestui MLC.

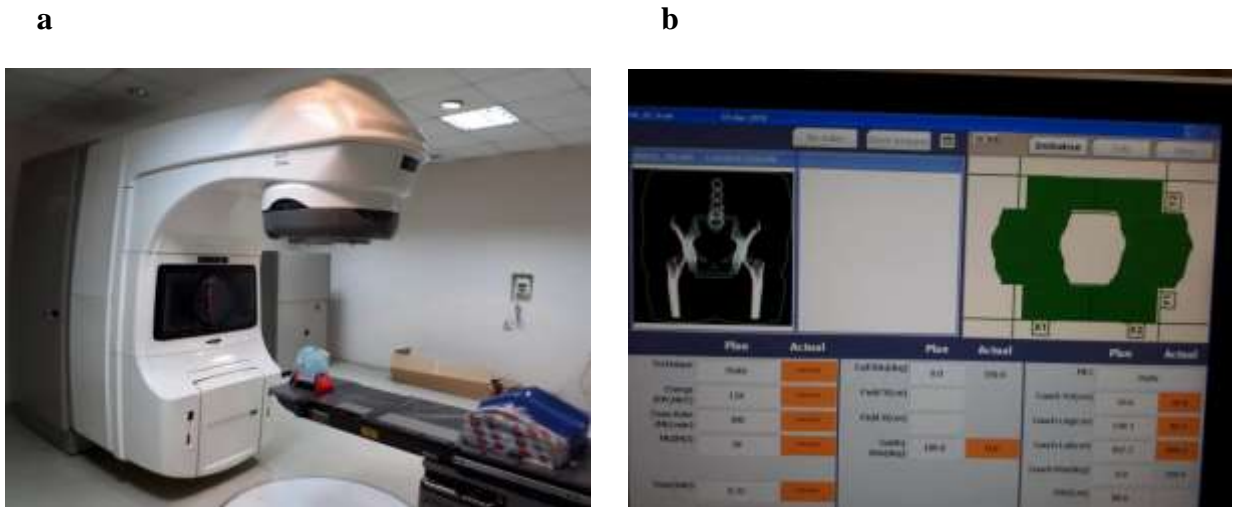


Fig. 2.9 a) acceleratorul linear CLINAX DHX, utilizat pentru RTE după metoda 3D CRT la paciențele cu CCULA; b) formarea câmpului de iradiere cu MLC (culoare verde)

În metoda 3D CRT de RTE, iradierea pelvisului pacienților cu CCULA a fost efectuată după metoda “box”, constituită din patru câmpuri (Figura 2.10). Cu ajutorul reconstrucției digitale tridimensionale, putem vizualiza planul de tratament în volum (Figura 2.11).

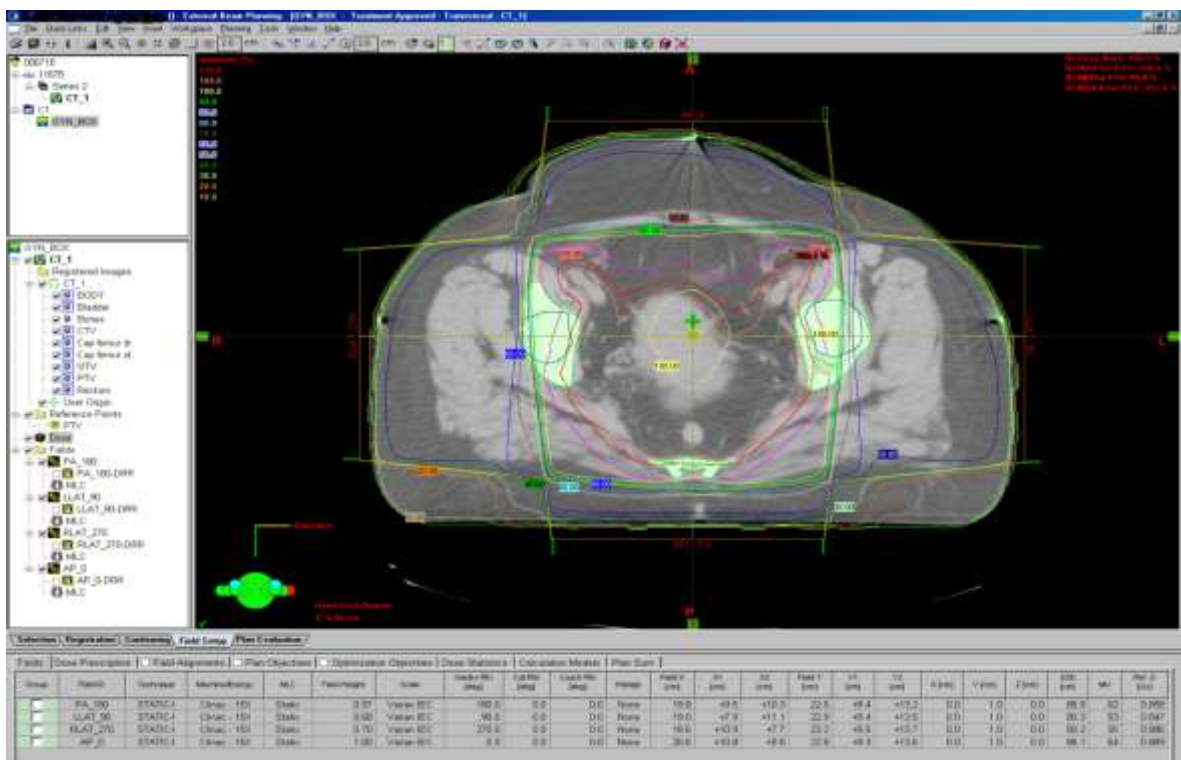


Fig. 2.10 Metoda conformațională “box” de iradiere a pacienților cu cancer de col uterin, din patru câmpuri (AP – anterioposterior, PA – posteroanterior și două câmpuri laterale)

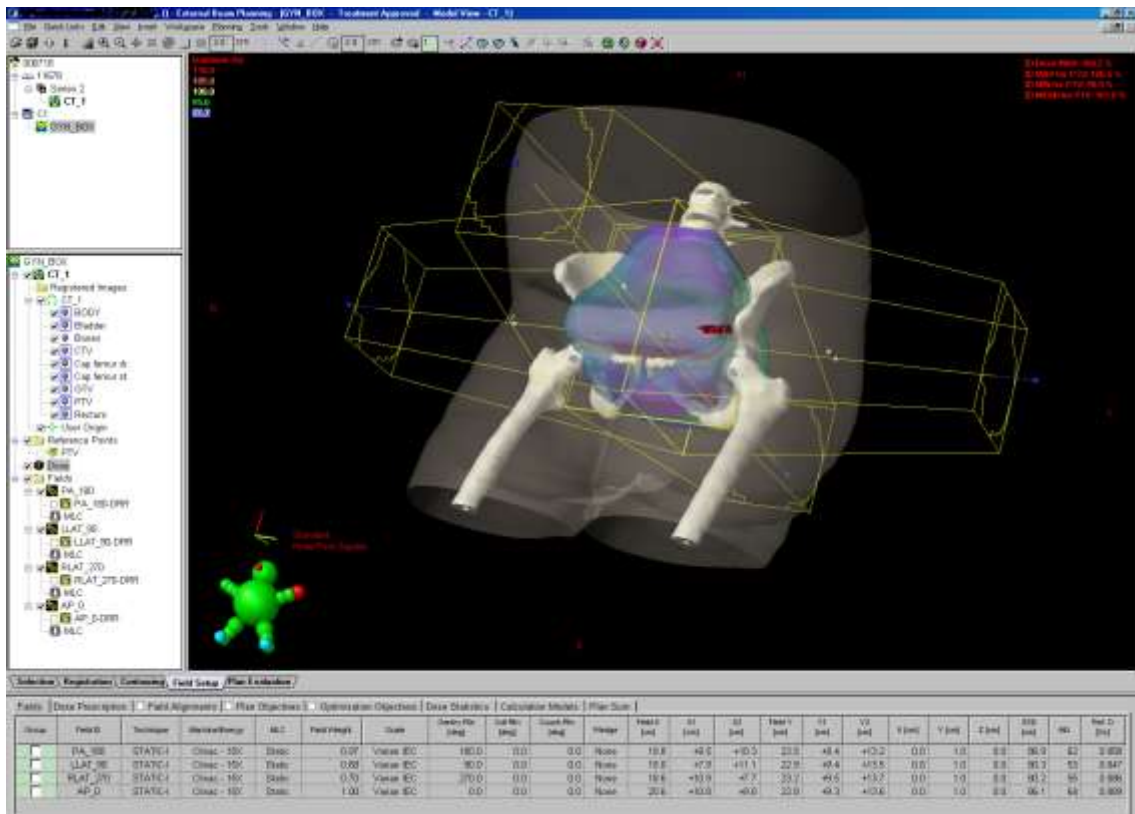


Fig. 2.11 Reconstrucția digitală tridimensională a planului de tratament

Energia folosită pentru iradierea pelvisului a fost de 15 MeV, avantajul tratamentului cu astfel de energie fiind reducerea efectelor toxice ale radiației asupra pielii, cu păstrarea ei, maximul de ionizare fiind la 2,7 cm sub piele. Această energie înaltă le permite fasciculelor de fotoni să pătrundă mai adânc, ceea ce este oportun pentru așa localizări ca în cancerul de col uterin.

A fost folosită fracționarea clasică, DF fiind de 2 Gy, o dată pe zi, timp de cinci zile pe săptămână [48, 126, 172]. Conform recomandărilor Societății Americane de Brahiterapie (ABS), protocoalelor RTOG și GOG, durata ideală de tratament al acestor paciente este de până la 49 de zile, dar nu mai mult de 56 de zile, în acest termen incluzându-se și RTIC [1, 2, 169, 202]. Durata timpului de tratament duce la regenerarea tumorii prin repopularea celulelor tumorale care au supraviețuit pe perioada radioterapiei, ceea ce scade rata controlului local cu 1% cu fiecare zi în plus de tratament [189, 228].

Acest mecanism radiobiologic este esențial în tratamentul radiant al CCU și demonstrează că repopularea accelerată se produce în timp scurt, fapt care argumentează importanța reducerii perioadei de tratament în această maladie [89].

După pregătirea preradiantă urmând succesiv toate etapele – simularea cu scanarea prin tomografia computerizată, delimitarea volumelor-țintă, a organelor de risc, planificarea dozimetrică de către fizicianul medical și aprobarea de către medicul curant – are loc poziționarea pacientei la acceleratorul liniar, care este similară celei de la simulare și TC (cu prezența suporturilor de imobilizare și a marcajului pe corpul pacientei), la prima ședință de fotonoterapie, care se efectuează în comun de: medicul curant, fizicianul medical și laborantul-tehnician (Figura 2.12 a).

Specificul poziționării pacientei constă în utilizarea, de către fizicianul medical, a poziției cunoscute a punctului central în trei planuri în raport cu punctul de referință pe piele (pentru direcționarea fasciculului de radiație la centrul tumorii), marcajului sau tatuajului de pe suprafețele laterale ale corpului. După poziționarea pacientei, parametrii obținuți ai tratamentului individualizat erau confirmați de către fizicianul medical și rămâneau neschimbați pe tot parcursul terapiei. Revizuirea planului de iradiere se face la solicitarea medicului curant.

Laborantul-tehnician este persoana care, ulterior, invită pacienta pentru următoarele ședințe de RTE, pe tot parcursul tratamentului. Inițierea RTE se efectua din camera de supraveghere, de la panoul de control (Figura 2.12 b).

Scopul RTE este de a micșora maximal volumul tumorii din focarul primar pentru posibilitatea aplicării ulterioare a RTIC pe tumoarea restantă.

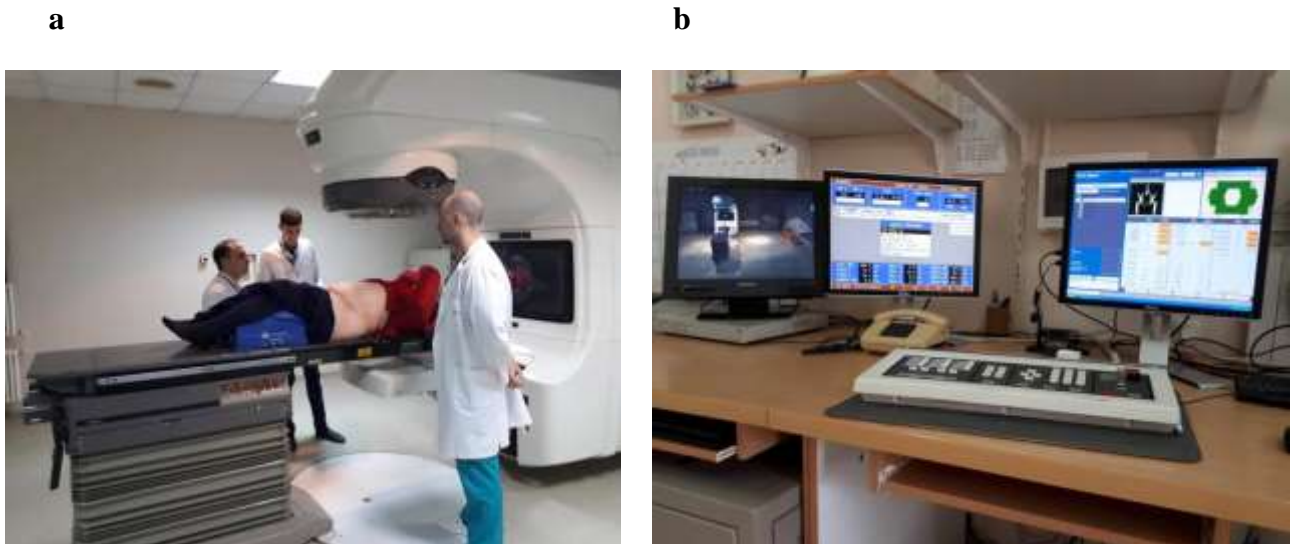


Fig. 2.12 a) Poziționarea pacientei la prima ședință de fotonoterapie de către medicul curant, fizicianul medical, laborantul-tehnician, b) panoul de control al aparatului CLINAC, de unde laborantul-tehnician inițiază ședința de radioterapie

2.3.2 Radioterapia intracavitară la aparatul *GammaMed Plus HDR* ^{192}Ir

RTIC joacă un rol primordial în tratamentul radiant al CCU local – avansat. Materialul radioactiv este inserat direct în tumoare, undese și concentrează doza de iradiere, pentru obținerea controlului local. Doza scade foarte repede și țesuturile sănătoase adiacente se expun cu mult mai puțin la iradiere decât tumoarea. RTIC cu doză înaltă de radiație HDR (>de 12Gy/oră) trebuie să fie fracționată, pentru evitarea afectării țesuturilor normale. Este rezonabilă utilizarea ei pentru tumori de dimensiuni mici. În CCU local – avansat este aplicată în calitate de «boost» (adaus de doză) la finalizarea RTE sau în timpul ei, când tumora din focarul primar are dimensiuni mici [215].

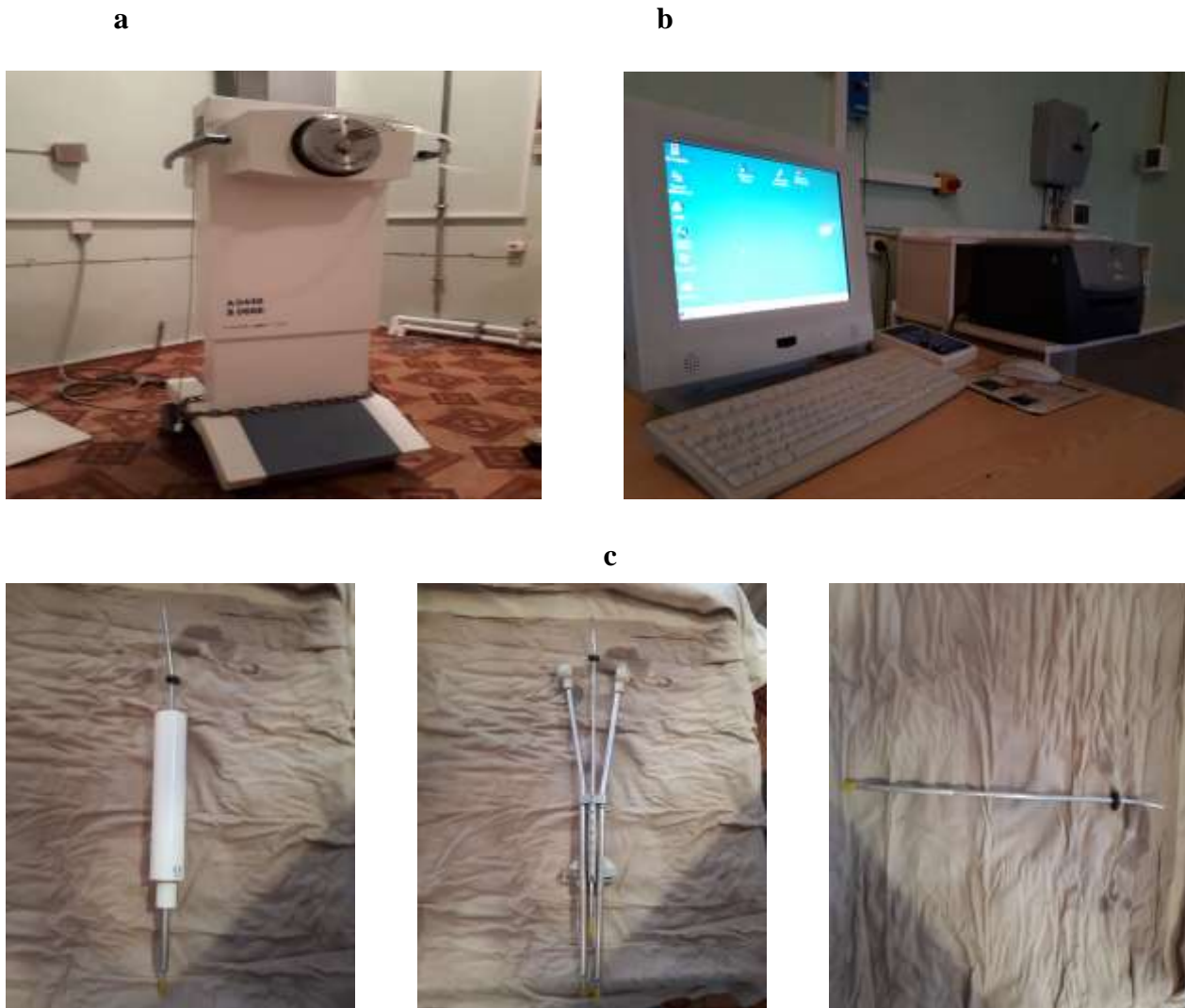
În IMSP IO, *GammaMed Plus HDR* ^{192}Ir , cu sistem de planificare, a fost unicul aparat folosit pentru BT la momentul cercetării (Figura 2.13a), cu următoarele caracteristici generale ale aparatului și ale sursei de iradiere:

- Producător: *Varian Medical Systems*;
- Software pentru planificarea sesiunii de radioterapie: *Abacus*;
- Software de coordonare: *GammaWin*;
- Sursa: ^{192}Ir ;
- Doza de radiație: doza înaltă de radiație HDR (High Dose Rate);
- Nucleul activ: lungimea = 3,5 mm, diametrul = 0,7 mm;
- Sursa fizică: lungimea = 4,52 mm, diametrul = 0,9 mm;
- Distanța de la vârful fizic al sursei până la porțiunea distală a sursei nucleului: 0,62 mm.

Ședința de RTIC la pacienta cu CCU local – avansat necesită respectarea unor pași care se fac succesiv. Este de menționat faptul că implementarea sistemelor computerizate în planificarea BT necesită obținerea informației sub formă de imagini roentgenografice, care va face posibilă determinarea poziționării reale a surselor de iradiere în corpul pacientei.

Planul de iradiere a fost elaborat pentru fiecare pacientă individual, în funcție de răspândirea procesului tumoral și de particularitățile anatomice.

După administrarea premedicației, cu 30 de minute înainte de ședința de RTIC, se sonda cavitatea uterină, ulterior se determina tipul endostatului ce va fi aplicat și numărul surselor de iradiere. În funcție de forma creșterii tumorii, de volumul tumorii și de anatomia organelor genitale interne, se alegea endostatul necesar, reprezentat prin metrastat, metrastat combinat cu cilindru vaginal sau sistem *Manchester* (fiind cel mai des utilizat) (Figura 2.13c). Sistemul *Manchester* este format dintr-un endostat central și ovoizi, care pot fi atașați de endostat.



**Fig. 2.13 a) aparatul GammaMed Plus HDR ^{192}Ir cu: b) panou de planificare și control;
c) set de aplicatoare**

Acest sistem se bazează pe dozele prescrise pentru punctele de referință definite – punctul A și punctul B (Figura 2.14) [94, 204].

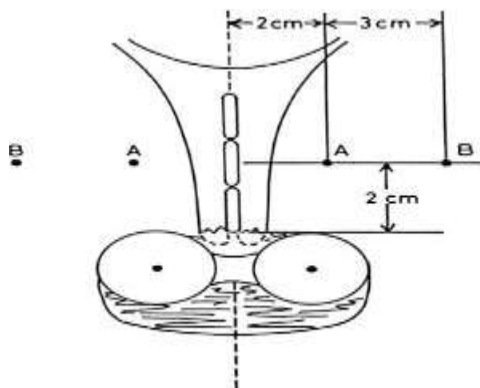


Fig. 2.14 Specificarea punctelor de referință A și B după sistemul Manchester

- Punctul *A* este definit ca punct ce se află la 2 cm lateral de centrul canalului uterin și la 2 cm deasupra fornixului lateral. Se află în țesutul paracervical, în mod ideal fiind la intersecția ureterului cu artera uterină. Anume în acest punct se prescrie și se raportează doza de iradiere pe tumora primară și țesutul paracervical; în literatură de profil este numit și „punct de toleranță”.

- Punctul *B* este definit ca punct ce se află la 3 cm lateral de la punctul *A*; utilizând acest punct, se determină doza pe parametriumul distal și pe ganglionii limfatici pelvieni.

După alegerea și aplicarea metrastatului necesar, se tampona, strâmt, vaginul cu tifon, ceea ce asigură o poziție stabilă a sistemului și o distanță mai mare între sursele de iradiere și vezica urinară și rect.

Se efectuează simularea la brațul *C-Arm*, cu radiografia regiunii implicate, pacienta fiind în decubit dorsal, pe masă (Figura 2.15). După efectuarea radiografiei, se invită fizicianul medical și, conform informației obținute, se calculează în centimetri numărul surselor de iradiere amplasate în canalul cervical și uter, distanța dintre ovoizi și endostatul central și poziția față de endostat (Figura 2.16).

Acest tip de acumulare a datelor permite individualizarea tratamentului pentru fiecare pacientă în parte, având în vedere volumul tumorii restante, forma creșterii tumorii și anatomia organelor genitale interne.



Fig. 2.15 Simularea la brațul C-Arm

Ulterior se efectuează planificarea dozimetrică a RTIC, ce constă în crearea câmpului de iradiere luând în calcul datele imaginii frontale, tipul endostatelor și poziția lor cu ajutorul sistemului de planificare *Abacus* (Figura 2.17). Se calculează timpul de expunere în fiecare poziție a

sursei, pentru obținerea dozei necesare planificate în punctul de referință. După introducerea datelor personale ale pacientei, în sistemul de planificare se alegea tipul endostatului, se introduceau datele privind numărul surselor de iradiere necesare, poziția ovoizilor față de endostat și se prescria doza de iradiere în punctul A.



Fig. 2.16 Roentgenografie în plan frontal



Fig. 2.17 Sistem de planificare Abacus

În urma planificării dozimetrice, se crea imaginea distribuției dozei în proiecție frontală (Figura 2.18). Se efectua verificarea conform fișei de date obținute (Figura 2.19), apoi informația necesară se imprima pe foaie de format A4, care ulterior se anexa în fișa medicală a pacientei.

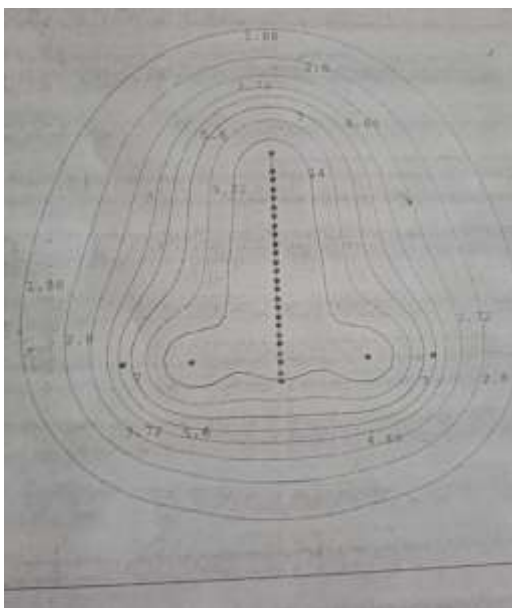


Fig. 2.18 Distribuția izodozei în proiecție frontală

 A screenshot of a data sheet for the treatment plan. It contains a table with columns for 'path no.', 'time (s)', 'x (cm)', 'y (cm)', and 'z (cm)'. The data is organized into sections, including a header 'data shell position', a table of shell positions, a section 'sum of shell times: 157 seconds', and a section 'data reference point: 000'. The table contains numerical values for each parameter across multiple rows.

Fig. 2.19 Fișa de date ale planului de tratament

Personalul medical mediu transporta pacienta în camera de iradiere, aplicatorul se conecta la aparatul *GammaMed Plus HDR* ^{192}Ir prin sistemul de tuburi speciale, după care personalul medical părăsea încăperea, se închidea ușa și, cu ajutorul butonului „start” de pe panoul de control (Figura 2.13b), se iniția tratamentul radiant, sub supravegherea medicului (Figura 2.20).



Fig. 2.20 Ședința de radioterapie intracavitară la aparatul *GammaMed Plus HDR* ^{192}Ir

2.3.3 Metodele de tratament și cele de evaluare a tratamentului

La momentul efectuării cercetării privind rezultatele tratamentului pacientelor cu CCU local – avansat, în ambele loturi a fost utilizată metoda 3D CRT de fotonoterapie la acceleratorul liniar, în asociere cu RTIC la aparatul *GammaMed Plus HDR* ^{192}Ir .

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) (Figura 2.21) se efectua până la DT = 46–50 Gy. La finalizarea RTE se asocia a 2-a etapă a tratamentului.

În L_1 , administrarea chimioteraputului 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 cisplatinii 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.

Paralel cu tratamentul radiochimioterapic, în cazul apariției unora dintre aceste criterii, pacientei se aplica tratament simptomatic cu scopul:

- corijării indicatorilor hemodinamici; în caz de anemie – tratament antianemic sub formă de comprimate sau, la necesitate, hemotransfuzie; preparate din grupa corticosteroizilor (prednisolon, dexametazon) în caz de leucopenie;
- corijării indicatorilor biochimici, la creșterea nivelului creatininei – tratament dezintoxicant sub formă de picurători;
- tratamentului toxicității postradice și profilaxiei toxicității severe (de gradul ≥ 3).

■ 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 (Figura 2.22). A II-a etapă a terapiei se asocia pe parcursul fotonoterapiei.

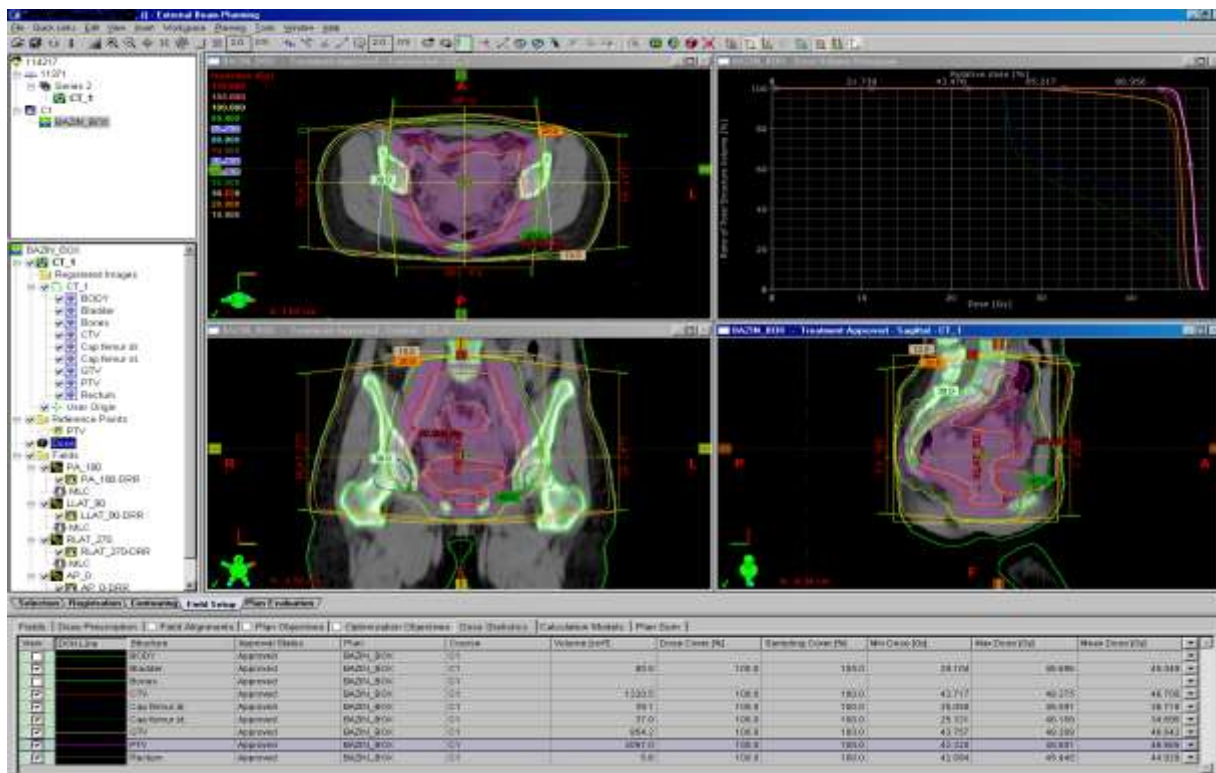


Fig. 2.21 Distribuția izodozei în L_1 în secțiunile transversală, frontală și sagitală

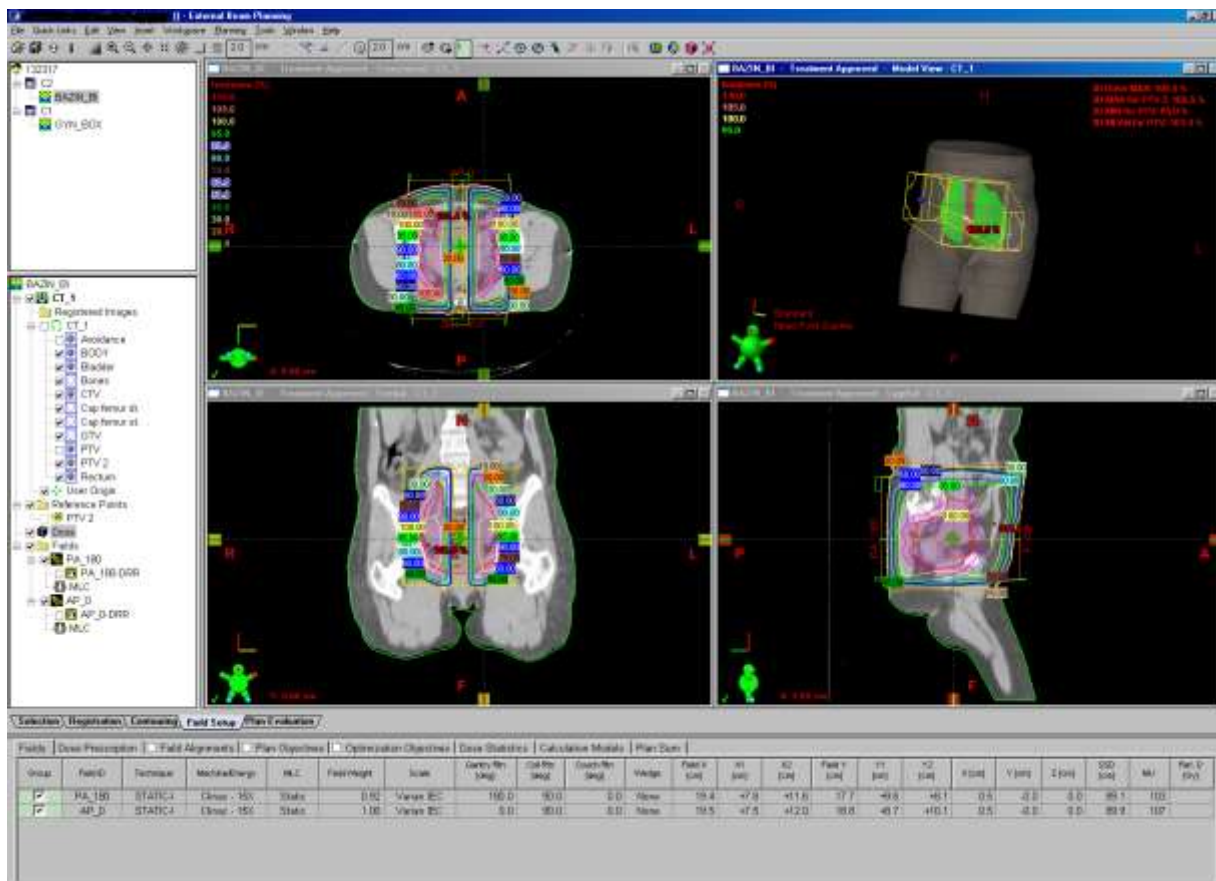


Fig. 2.22 Distribuția izodozei în L_0 în secțiunile transversală, frontală și sagitală

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.

Răspunsul la tratamentul specific a fost evaluat pe baza criteriilor *RECIST*, confirmat prin examinare în valve și bimanuală, cu palparea ganglionilor limfatici supraclaviculari, pe baza rezultatului USG a organelor abdomenului și pelvisului, rezultatului citologic, la necesitate – morfologic. Pacientele erau examinate la fiecare trei luni, în primul an după finalizarea tratamentului, și la fiecare șase luni în următorii doi ani. Ultrasonografia pelvisului și a organelor abdominale era prezentată la fiecare examinare. Metastazele în ganglionii limfatici se considerau la dimensiunea lor mai mare de 1 cm. Roentgenografia cutiei toracice se efectua anual sau la suspectarea progresării maladiei în regiunea afectată. Scintigrafia osoasă se efectua la suspectarea metastazării în oase. La necesitate, a fost realizată tomografia computerizată a cutiei craniene [16, 44, 125].

Pacientele au fost monitorizate timp de 36 de luni după finalizarea tratamentului.

2.3.4 Definirea rezultatelor tratamentului și a toxicității

Toate pacientele au fost monitorizate după tratamentul radiant în termenele stabilite.

A fost cercetată supraviețuirea generală, aceasta fiind definită ca intervalul de timp de la prima zi a inițierii tratamentului radiant până la decesul pacientei cauzat de CCU, precum și supraviețuirea fără recidivare definită ca “supraviețuire fără eveniment”. Apariția recidivei sau a metastazei se caracteriza prin “eveniment”.

Pacientele care au decedat din altă cauză au fost raportate la supraviețuirea generală.

Recidivele au fost definite ca focare ce au apărut pe colul uterin, în vagin sau în spațiile parametrale.

Metastazele au fost definite ca focare apărute în ganglionii limfatici și în organele din afara pelvisului.

Efectele adverse care au apărut în 90 de zile de la inițierea tratamentului primar au fost definite ca toxicitate postradică acută, iar cele ce au apărut la 90 de zile sau mai târziu de la finalizarea terapiei au fost definite ca toxicitate postradică tardivă. Efectele adverse legate de iradiere includ suprimarea măduvei osoase, reacții gastrointestinale, enterită și cistită ca urmare a iradierii, schimbări în mucoasa vaginului, fistule rectovaginale și vezicovaginale [233].

Verificarea dozelor tolerabile pentru organele de risc, de la RTE, se efectua în baza extrasului din Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC, 2010), reprezentat în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1 Evaluarea dozei tolerabile pentru organele de risc conform QUANTEC, 2010

Organul critic	Tehnica de iradiere	Doza (Gy) / volum (%)
Rectul (organul în întregime)	3D CRT	V50<50%
	3D CRT	V60<35%
	3D CRT	V65<25%
	3D CRT	V70<20%
	3D CRT	V75<15%
Vezica urinară (organul în întregime)	3D CRT	D _{max} <65%
	3D CRT	V65<50%
	3D CRT	V70<35%
	3D CRT	V75<25%
	3D CRT	V80<15%
Capurile femurale	3D CRT	V50<50%

Severitatea toxicității a fost descrisă conform criteriilor Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) din anul 1995, în urma examenelor clinic și paraclinic, pe baza rezultatelor analizei generale a sângelui și analizei generale a urinei. Toxicitatea clasificată ca grad 3 sau mai înaltă a fost raportată ca severă [30].

2.4 Metodele de analiză statistică

Pentru prelucrarea materialului cercetat a fost elaborată o bază de date utilizând programul *Microsoft Excel*, cu introducerea parametrilor ce caracterizează fiecare pacientă. Caracteristica loturilor studiate și rezultatele analizei sunt prezentate sub formă de tabele și diagrame.

Au fost aplicate metodele biostatistice testul *Chi-Square* (χ^2) și testul *t-Student*, care au fost aplicate pentru a compara semnificația diferenței statistice a variabilelor continue între grupuri. O valoare p mai mică de 0,05 a fost considerată ca semnificație statistică pentru aceste două teste. O valoare p mai mare de 0,05 a fost considerată ca statistic ne semnificativă. Supraviețuirea generală și fără recidivare a fost obținută prin metoda grafică de prezentare, iar diferențele dintre grupuri au fost comparate prin testul *log-rank*.

Informația despre data și cauza decesului pacientei a fost furnizată de Centrul Național de Management în Sănătate și *Registrul Național de Cancer*.

Indicatorii au fost calculați utilizând softul specializat *IBM SPSS Statistics* sau, după caz, pachetul *Office Microsoft Excel 2010* cu *Data Analysis ToolPak* add-in.

Procesarea grafică a datelor a fost efectuată cu ajutorul *Office Microsoft Excel 2010*.

2.5 Concluzii la capitolul 2

1. Radioterapia externă a fost efectuată după metoda 3D CRT la acceleratorul liniar *CLINAC DHX*, radioterapia intracavitară – prin intermediul aparatului *GammaMed Plus HDR ¹⁹²Ir*.
2. A fost realizată pregătirea preradiantă a pacientelor cu CCU local – avansat pentru fotonoterapie: simularea, scanarea pelvisului și abdomenului prin tomografie computerizată; delinierea volumelor-țintă conform recomandărilor *ICRU №50*, planificarea dozimetrică.
3. A fost efectuată pregătirea preradiantă a pacientelor cu CCU local – avansat pentru radioterapia intracavitară: premedicație, sondarea cavității uterine, cu alegerea tipului de aplicator, simularea la brațul *C-Arm*, specificarea dozei pe punctul de referință, planificarea dozimetrică.
4. În lotul de cercetare, radioterapia externă a fost efectuată concomitent cu monochimioterapie (cisplatină 40 mg/m²), urmată de radioterapia intracavitară. În lotul de control, radioterapia intracavitară a fost asociată în timpul fotonoterapiei, ulterior RTE a fost continuată cu ecranare centrală, din două câmpuri opuse.
5. Au fost definite toxicitatea postradică acută și cea tardivă, rezultatele tratamentului. Au fost specificate metodele de evaluare a tratamentului radiant.
6. Datele obținute au fost prelucrate cu ajutorul softului IBM *SPSS*, pachetul *Office Microsoft Excel 2010* cu *Data Analysis ToolPak* add-in.

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

În cercetare a fost efectuată evaluarea comparativă a eficacității a două tipuri de RTA a pacienților suferinde de CCU local – avansat cu stadiile IIB, IIIA și IIIB.

3.1 Analiza clinică a materialului cercetat

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

În L_1 , după categoria de vârstă au predominat pacientele aflate în intervalul de 40 – 49 de ani – $36,5 \pm 5,6\%$ ($n=27$) persoane, urmate de pacientele din intervalul 30 – 39 de ani – $29,7 \pm 5,3\%$ ($n=22$), din intervalul 50 – 59 de ani – $21,6 \pm 4,8\%$ ($n=16$) paciente; un număr mai mic de paciente se aflau în intervalul de 20 – 29 de ani – $6,8 \pm 2,9\%$ ($n=5$) persoane și cele mai puține din ele făceau parte din intervalul de vârstă 60 – 69 de ani – $5,4 \pm 2,6\%$ ($n=4$).

Aproximativ aceeași tendință pe categorii de vârstă o observăm și în L_0 , unde numărul cel mai mare de paciente se aflau în intervalul 40 – 49 de ani – $38,5 \pm 5,5\%$ ($n=30$) persoane, în intervalul 30 – 39 de ani – $26,9 \pm 5,0\%$ ($n=21$), urmat de intervalul 50 – 59 de ani – $19,2 \pm 4,5\%$ ($n=15$) paciente. În comparație cu L_1 , pe penultima poziție, după numărul de bolnave, s-a aflat intervalul 60 – 69 de ani – $12,8 \pm 3,8\%$ ($n=10$) persoane, urmat de intervalul 20 – 29 de ani cu $2,6 \pm 1,8\%$ ($n=2$) paciente.

Analizând distribuția pacienților 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 pacienților din grupele de vârstă 60 – 69 și 20 – 29 de ani.

Acest tablou în distribuția pacienților conform vârstei nu contrazice datele statistice din literatura de specialitate, confirmând tendința de creștere a frecvenței depistării CCU la pacientele tinere [75, 185, 223, 249].

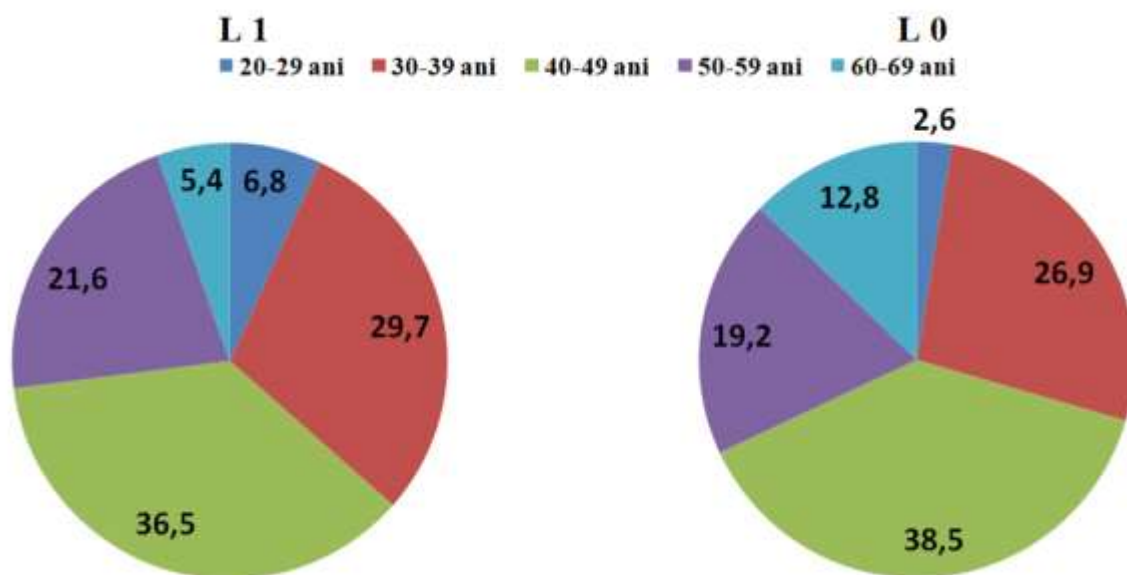


Fig. 3.1 Structura după vârstă a pacientelor pe loturi (%)

Repartizarea pacientelor cu CCU din studiu a fost efectuată conform regiunilor de dezvoltare ale Republicii Moldova: Nord, Centru și Sud (Figura 3.2).

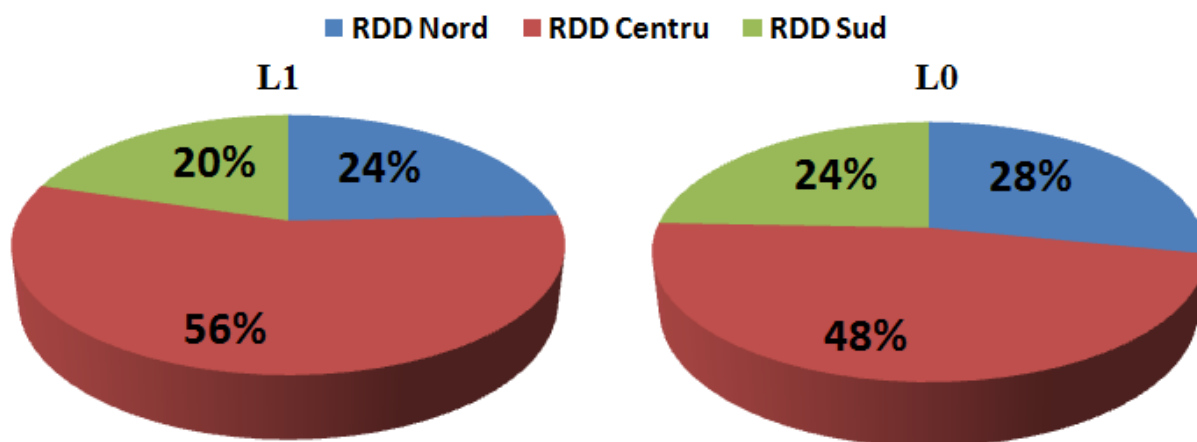


Fig. 3.2 Structura conform RDD a pacientelor cu cancer de col uterin (%)

Analizând datele obținute, concluzionăm că majoritatea pacientelor din ambele loturi dețin viză de reședință în regiunea de dezvoltare Centru.

L₁ este format din 55,4±5,8% (n=41) paciente din regiunea de dezvoltare Centru, în comparație cu 47,4±5,7% (n=37) bolnave din L₀ (p>0,05); poziția următoare este ocupată de 24,3±5,0% (n=18) paciente din regiunea de dezvoltare Nord în L₁ versus 28,2±5,1% (n=22) în L₀ (p>0,05), pe ultimul loc fiind situată regiunea de dezvoltare Sud, cu 20,3±4,7% (n=15) paciente din L₁, în comparație cu 24,4±4,7% (n=19) persoane din L₀ (p>0,05).

Aceste valori pot fi explicate prin accesul mai facil al femeilor din regiunea de dezvoltare Centru la asistența medicală oncologică specializată, IMSP Institutul Oncologic fiind amplasat geografic în zona centrală a Republicii Moldova.

Tendința înregistrată în cadrul cercetării reprezintă, la modul general, distribuția cancerului cervical în totalitatea generală, conform datelor oficiale prezentate de *Registrul de Cancer* al IMSP Institutul Oncologic din Moldova.

Analiza datelor privind mediul de proveniență a pacientelor incluse în studiu a arătat o prevalență a persoanelor din mediul rural cu $52,7 \pm 5,8\%$ ($n=39$) paciente din L_1 , în comparație cu $53,8 \pm 5,6\%$ ($n=42$) din L_0 ($p > 0,05$), și $47,3 \pm 5,8\%$ ($n=35$) paciente din L_1 versus $46,2 \pm 5,6\%$ ($n=36$) din L_0 ($p > 0,05$) (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1 Structura loturilor conform mediului de proveniență a pacientelor

Mediul de proveniență	Lotul L_1 , $n=74$		Lotul L_0 , $n=78$		p
	Abs.	P \pm ES (%)	Abs.	P \pm ES (%)	
Rural	39	$52,7 \pm 5,8$	42	$53,8 \pm 5,6$	$>0,05$
Urban	35	$47,3 \pm 5,8$	36	$46,2 \pm 5,6$	$>0,05$

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 3.3) și TNM (ediția a 7-a) (Tabelul 3.2).

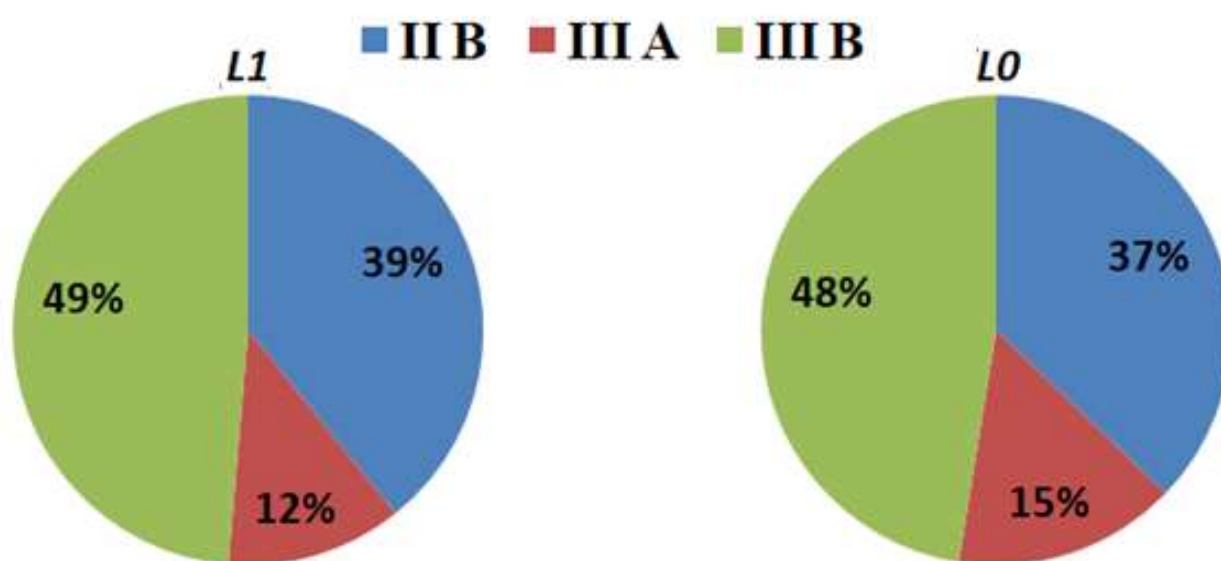


Fig. 3.3 Structura pacientelor cu CCU pe stadii conform clasificării FIGO (2009)

Contingentul principal al pacientelor incluse în studiu a fost diagnosticat cu stadiul IIIB (T3bNxM0) al maladei, 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 3.2 Structura pacientelor 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 3.4) 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).

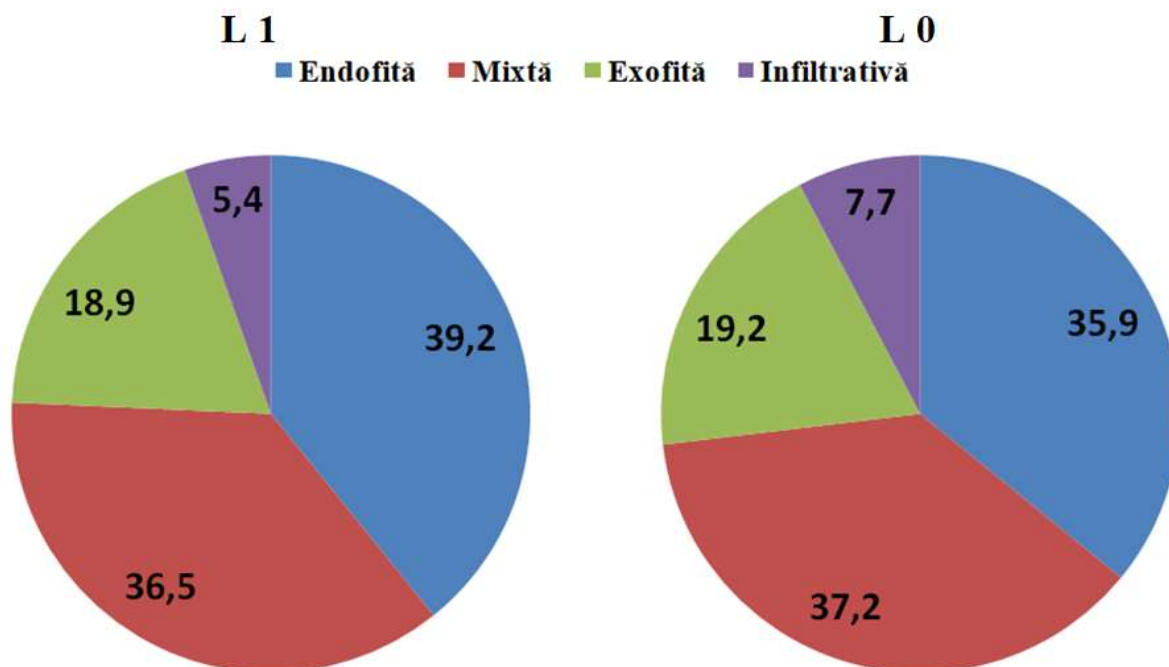


Fig. 3.4 Structura pacientelor cu CCU, pe loturi, conform formei de creștere a procesului tumoral (%)

În L₁, forma endofită de creștere s-a înregistrat la 39,2±5,7% (n=29) paciente, în comparație cu 35,9±5,4% (n=28) în L₀ (p>0,05); forma mixtă – la 36,5±5,6% (n=27) paciente din L₁ versus 37,2±5,5% (n=29) din L₀ (p>0,05); forma exofită a fost diagnosticată la 18,9±4,6% (n=14) bolnave din L₁, comparativ cu 19,2±4,5% (n=15) din L₀ (p>0,05), iar forma infiltrativă de creștere a tumorii – la 5,4±2,6% (n=4) paciente din L₁ versus 7,7±3,0% (n=6) din L₀ (p>0,05).

Fără diferență semnificativă statistic a fost și distribuția pacientelor 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 parametrale bilateral la 51,4±5,8% (n=38) paciente, versus 52,6±5,7% (n=41) în L₀ (p>0,05), urmată de infiltrația parametriului 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 parametriului stâng a fost diagnosticată la 18,9±4,6% (n=14) persoane din L₁, versus 20,5±4,6% (n=16) din L₀ (p>0,05) (Figura 3.5).

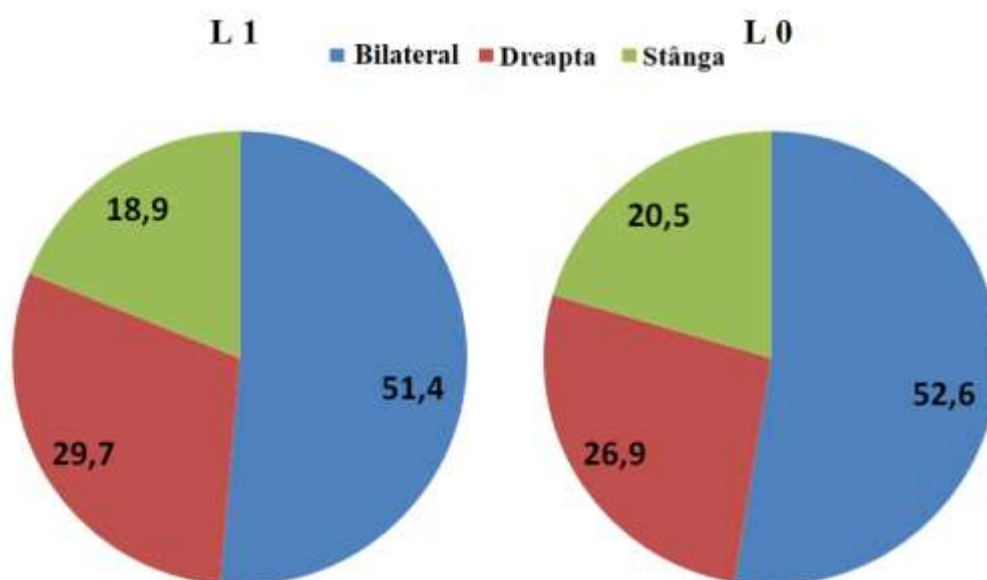


Fig. 3.5 Structura pacientelor conform răspândirii procesului tumoral (%)

Luând în considerație analiza datelor expuse, putem concluziona că majoritatea pacientelor erau diagnosticate cu CCU stadiul IIIB, forma endofită de creștere a procesului tumoral, cu răspândirea procesului bilateral în spațiile parametrale.

Diagnosticul clinic a fost confirmat prin examenul histologic. La majoritatea pacientelor a fost depistat carcinom pavimentos cheratinizat – 44,6±5,8% (n=33) cazuri în L₁ și 47,4±5,7% (n=37) în L₀ (p>0,05), urmat de carcinomul pavimentos necheratinizat – 36,5±5,6% (n=27) paciente din L₁ versus 38,5±5,5% (n=30) din L₀ (p>0,05), apoi de carcinomul pavimentos slab

diferențiat – $18,9 \pm 4,6\%$ (n=14) paciente din L₁ în comparație cu $14,1 \pm 3,9\%$ (n=11) din L₀ (p>0,05) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3 Structura pacientelor 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

Pe lângă diagnosticul de bază, la majoritatea pacientelor erau prezente comorbidități ale diferitor organe și sisteme de organe. Informația respectivă era prelevată din anamneză, cartela de ambulatoriu de la locul de trai, precum și din investigațiile pe care pacienta le făcea – atât în condiții de ambulatoriu, cât și în staționar – înainte de a începe tratamentul radiant: analiza generală și cea biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, ultrasonografia organelor abdominale și a pelvisului, electrocardiograma, roentgenografia cutiei toracice.

În urma analizei datelor obținute, s-a depistat prezența unei sau mai multor comorbidități asociate diagnosticului de bază, diferența dintre loturi fiind ne semnificativă statistic (p>0,05) (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4 Structura cazurilor, pe loturi, conform comorbidităților asociate

Comorbidități asociate	Lotul L ₁		Lotul L ₀		P
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	
Obezitate	25	33,8±4,2	22	28,2±3,7	>0,05
Afecțiuni cardiovasculare	18	24,3±3,7	21	26,9±3,7	>0,05
Afecțiuni bronhopulmonare	14	18,9±3,3	20	25,6±3,6	>0,05
Boli ale TGI	8	10,8±2,6	12	15,4±2,9	>0,05
Afecțiuni urogenitale	8	10,8±2,6	9	11,5±2,5	>0,05
Altele	2	2,7±1,3	4	5,1±1,7	>0,05
Fără patologii asociate	30	40,5±4,4	25	32,1±3,9	>0,05

În L₁, primul loc îl ocupa obezitatea, fiind prezentă în $33,8 \pm 4,2\%$ (n=25) cazuri, urmată de afecțiunile tractului gastrointestinal (TGI) în $24,3 \pm 3,7\%$ (n=18) cazuri, afecțiunile cardiovasculare – la $18,9 \pm 3,3\%$ (n=14) paciente, maladiile tractului urogenital – la $10,8 \pm 2,6\%$

(n=8), afecțiunile bronhopulmonare – în $10,8\pm 2,6\%$ (n=8) cazuri; alte tipuri de comorbidități au fost prezente în $2,7\pm 1,3\%$ (n=2) cazuri și $40,5\pm 4,4\%$ (n=30) au fost fără patologie asociată.

În L₀, obezitatea a predominat în $28,2\pm 3,7\%$ (n=22) cazuri, urmată de afecțiunile tractului gastrointestinal în $26,9\pm 3,7\%$ (n=21) cazuri, afecțiunile cardiovasculare – $25,6\pm 3,6\%$ (n=20), afecțiunile bronhopulmonare – $15,4\pm 2,9\%$ (n=12), bolile tractului urogenital la $11,5\pm 2,5\%$ (n=9) paciente, alte comorbidități – $5,1\pm 1,7\%$ (n=4) cazuri și, respectiv, fără patologie concomitentă – $32,1\pm 3,9\%$ (n=25) cazuri.

Predominarea afecțiunilor cardiovasculare în L₀, în comparație cu L₁, este cauzată de numărul mai mare de persoane vârstnice în lotul de control.

Colectarea minuțioasă a anamnezei și ulterioara analiză a datelor privind simptomele ce au servit ca bază pentru adresarea pacientei la medic (Tabelul 3.5), înregistrând o diferență ne semnificativă statistic între loturi ($p > 0,05$), au arătat că în L₁ sindromul algic în regiunea inferioară a abdomenului s-a situat pe primul loc și a fost prezent în $70,3\pm 4,9\%$ (n=52) cazuri, urmat de eliminările patologice, caracterizate de obicei prin leucoree, eliminări seroase, eliminări sangvinolente în $29,7\pm 4,0\%$ (n=22) cazuri; dereglări ale tractului genitourinar, cu incontinență de urină sau urinare frecventă la $16,2\pm 3,1\%$ (n=12) paciente, hemoragie în repaus sau în post-coitus – la $14,9\pm 3,0\%$ (n=11); dereglări ale tractului gastrointestinal, caracterizate prin inapetență, grețuri – în $5,4\pm 1,9\%$ (n=4) cazuri și simptome generale – în $4,1\pm 1,6\%$ (n=3).

L₀ s-a caracterizat prin prezența sindromului algic în $76,9\pm 4,6\%$ (n=60) cazuri, urmat de eliminări patologice în $32,1\pm 3,8\%$ (n=25), hemoragie – $16,7\pm 2,9\%$ (n=13), dereglări ale tractului genitourinar la $10,3\pm 2,3\%$ (n=8) paciente, dereglări ale tractului gastrointestinal la $7,7\pm 2,0\%$ (n=6) și, respectiv, simptome generale la $6,4\pm 1,9\%$ (n=5) bolnave.

Tabelul 3.5 Analiza simptomelor pacientelor cu CCULA, pe loturi

Simptome	Lotul L ₁		Lotul L ₀		p
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	
Sindrom algic	52	70,3±4,9	60	76,9±4,6	>0,05
Eliminări patologice	22	29,7±4,0	25	32,1±3,8	>0,05
Dereglări genitourinare	12	16,2±3,1	13	16,7±2,9	>0,05
Hemoragie	11	14,9±3,0	8	10,3±2,3	>0,05
Dereglări ale TGI	4	5,4±1,9	6	7,7±2,0	>0,05
Simptome generale	3	4,1±1,6	5	6,4±1,9	>0,05

Analizând datele din tabelul 3.5, concluzionăm că, în majoritatea cazurilor, pacientele sufereau de obezitate de diferit grad, sindromul algic fiind factorul principal care le-a determinat să se adreseze la medic, ceea ce are legătură directă cu răspândirea locală a procesului tumoral.

3.2 Analiza metodelor de tratament

Tuturor pacientelor cu CCU local – avansat li s-a efectuat RTA cu scop definitiv. În ambele loturi, metoda era identică – atât RTE, cea conformațională după metoda tridimensională la acceleratorul linear *CLINAC DHX* cu energia 15 MeV, cât și metoda de RTIC efectuată la aparatul *GammaMed Plus HDR* cu sursa radioactivă ^{192}Ir . Diferența dintre loturi a constituit-o concomitența cu monochimioterapia bazată pe cisplatină în L_1 și asocierea RTIC, la diferită DT absorbită de la RTE.

Numărul mediu de administrări de citostatic era de $4,46 \pm 0,09$ (Î95%: 4,284-4,636) (Tabelul 3.6), 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 toate pacientele au primit cele cinci doze planificate de radiosensibilizant.

Tabelul 3.6 Numărul de administrări de preparat citostatic pe parcursul RTE în L_1

Nr. administrări	Valori absolute	P (%)	Î 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
$4,46 \pm 0,09$ Î95% : 4,284-4,636			

Au fost analizate datele privind durata tratamentului pacientelor din ambele loturi, care era calculată de la prima zi a inițierii radioterapiei până în ziua în carea fost efectuată ultima ședință (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7 Durata medie a radioterapiei în funcție de stadiul și tratamentul aplicat (zile)

Stadiul	Lotul L_1 , n=74	Lotul L_0 , n=78	X^2 , gl=1	p	Î 95%
IIB	$44,8 \pm 0,4$ (42–48)	$33,4 \pm 0,3$ (32–39)	2,062	0,1510	-4,0303-26,1478
IIIA	$47,1 \pm 0,5$ (46–50)	$36,5 \pm 0,4$ (34–40)	1,744	0,1866	-4,9776-25,5173
IIIB	$50,6 \pm 0,5$ (46–54)	$39,9 \pm 0,5$ (37–45)	1,744	0,1866	-5,0191-25,7212

Durata medie a tratamentului pacientelor din L₁ aflate în stadiul IIB a fost de 44,8±0,4 (42–48) zile, versus 33,4±0,3 (32–39) zile în L₀ (II95,0% : 4,0303-26,1478, p=0,1510); pentru stadiul IIIA – 47,1±0,5 (46–50) zile în L₁, în comparație cu 36,5±0,5 (34–40) zile în L₀ (II95,0% : 4,9776-25,5173, p=0,1866); respectiv, pentru stadiul IIIB – 50,6±0,5 (46–54) zile în L₁ versus 39,9±0,4 (37–45) zile în L₀ (II95,0% : 5,0191-25,7212, p=0,1866)

Analizând datele duratei tratamentului radiant al pacientelor cu CCU local – avansat pe loturi, putem concluziona că diferența dintre stadii nu a fost semnificativă statistic, durata terapiei pacientelor din L₁ fiind mai mare, dar s-a inclus în limitele recomandate în literatura de specialitate [1, 2, 169, 202].

Succesul planificării individuale și RTE a pacientelor cu CCU se constituie din combinația parametrilor dozimetrice ai volumelor-ținte selectate cu informația clinico-roentgenologică despre răspândirea procesului tumoral, respectarea tehnicii centrării cu orientarea câmpurilor de iradiere și controlul îndeplinirii planului de tratament.

A fost evaluată DT absorbită în punctul A, calculată după modelul matematic de planificare radiobiologică timp – doză – fracție (TDF), de la RTE și RTA, în funcție de stadiul maladiei și tipul de tratament aplicat (Tabelul 3.8).

DT absorbită în punctul A de la RTA a înregistrat o diferență între loturi ne semnificativă statistic, pe stadii (p>0,05).

Pentru L₁, în stadiul IIB – 76±0,06 TDF; în IIIA – 76±0,06 TDF; IIIB – 77,2±0,06 (76–82) TDF; pentru L₀, de la RTE, DT absorbită în punctul A în stadiul IIB a constituit 42,7±0,01 (40–49) TDF; în IIIA – 49±0,02 (46–54) TDF; IIIB – 52,2±0,03 (46–54) TDF.

Pentru L₁, în stadiul IIB – 144,3±0,1 (130–148) TDF; în IIIA – 148±0,2 TDF; IIIB – 149,1±0,2 (148–154) TDF; pentru L₀, de la RTA, DT absorbită în punctul A în stadiul IIB a fost 140,6±0,1 (130–157) TDF; în IIIA – 139,5±0,1 (133–144) TDF; IIIB – 147,4±0,1 (139–157) TDF.

Tabelul 3.8 Doza totală absorbită în punctul A, pe stadii, în funcție de tratament (TDF)

Stadiul	Lotul L ₁ , n=74		Lotul L ₀ , n=78		p ^{1,2}
	RTE în p.A	RTA în p.A ¹	RTE în p.A	RTA în p.A ²	
IIB	76,0 ± 0,06	144,3 ± 0,1	42,7 ± 0,01	140,6 ± 0,1	>0,05
IIIA	76,0 ± 0,06	148,0 ± 0,2	49,0 ± 0,02	139,5 ± 0,1	>0,05
IIIB	77,2 ± 0,06	149,1 ± 0,2	52,2 ± 0,03	147,4 ± 0,1	>0,05

A fost evaluată DT absorbită în punctul *B*, de la RTE și RTA, în funcție de stadiul maladiei și tipul de tratament, exprimată în Gy, care deasemenea a înregistrat o diferență ne semnificativă statistic între loturi ($p > 0,05$) (Tabelul 3.9).

Pentru L_1 , în stadiul IIB – $46 \pm 0,02$ Gy; în IIIA – $46 \pm 0,02$ Gy; IIIB – $46,8 \pm 0,02$ (46–50) Gy; pentru L_0 , de la RTE, DT absorbită în punctul *B* în stadiul IIB a fost $42,6 \pm 0,01$ (40–44) Gy; în IIIA – $42,3 \pm 0,01$ (40–44) Gy; IIIB – $44,8 \pm 0,02$ (42–46) Gy.

Pentru L_1 , în stadiul IIB – $54,5 \pm 0,03$ (52,9–55,2) Gy; în IIIA – $54 \pm 0,03$ (53,5–55,2) Gy; IIIB – $55,6 \pm 0,03$ (53,5–59,2) Gy; pentru L_0 , de la RTA, DT absorbită în punctul *B* în stadiul IIB a constituit $53,2 \pm 0,03$ (51,2–59,8) Gy; în IIIA – $56,2 \pm 0,03$ (53,2–59,8) Gy; IIIB – $58 \pm 0,04$ (51,2–59,8) Gy.

Tabelul 3.9 Doza totală absorbită în punctul *B*, pe stadii, în funcție de tratament (Gy)

Stadiul	Lotul L_1 , n=74		Lotul L_0 , n=78		$p^{1,2}$
	RTE în p. <i>B</i>	RTA în p. <i>B</i> ¹	RTE în p. <i>B</i>	RTA în p. <i>B</i> ²	
IIB	$46,0 \pm 0,02$	$54,5 \pm 0,03$	$42,6 \pm 0,01$	$53,2 \pm 0,03$	$>0,05$
IIIA	$46,0 \pm 0,02$	$54,0 \pm 0,03$	$42,3 \pm 0,01$	$56,2 \pm 0,03$	$>0,05$
IIIB	$46,8 \pm 0,02$	$55,6 \pm 0,03$	$44,8 \pm 0,02$	$58,0 \pm 0,04$	$>0,05$

DT medie absorbită de la RTA a constituit $89,3$ (79-93) Gy în p.*A* și $57,2$ (52,3–59,6) Gy în p.*B* la pacientele din L_1 și $84,7$ (79-95) Gy în p.*A* și $56,7$ (51,2–59,8) Gy în p.*B* la cele din L_0 , datele fiind prezentate în Tabelul 3.10.

Tabelul 3.10 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. <i>A</i>	$89,3$ (79–93)	$84,7$ (79–95)	$>0,05$
DT medie absorbită de la RTA în p. <i>B</i>	$57,2$ (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.

3.3 Rezultatele imediate ale radioterapiei și ale radiochimioterapiei

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.

Prin analiza rezultatelor imediate ale RTA se ia în considerație regresul tumorii atât din focarul primar, cât și din regiunile de metastazare regională. Vizualizarea tumorii prin inspecția în valve, pe fotoliul ginecologic, cu examenul ulterior bimanual și, la necesitate, rectovaginal ne permitea să analizăm dinamica răspunsului tumoral în timpul tratamentului și să evaluăm răspunsul tumoral locoregional la finele lui, inclusiv prin rezultatul USG.

La 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.

În lotul cu monochimioterapie, acest efect era observat deja după a 3-a administrare de cisplatină, DT absorbită de la RTE constituind 20 – 24 Gy pe regiunea pelvisului, care a fost evaluat clinic.

Dinamica regresiei tumorale din focarul primar deasemenea era mai evidentă în L₁ în urma evaluării clinice, pe baza examenului ginecologic în valve și bimanual.

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% (n=7) cazuri, ceea ce era caracteristic pentru pacientele diagnosticate cu stadiul IIIB, cu răspândirea bilaterală în spațiile parametrale a procesului, până la oasele bazinului mic.

La asocierea RTIC în L₀, la DT = 14–21 Gy aplicată în p.A se observa resorbția de până la 50–60% a tumorii din focarul primar. La DT = 35 Gy în p.A de la RTIC – în 80,7% (n=63) cazuri din L₀ s-a raportat regresul clinic total al tumorii din focarul primar.

În 83,3% (n=65) cazuri a fost consemnat regresul clinic tumoral de pe colul uterin, doza totală absorbită de la RTIC ajungând la 42 Gy în punctul A.

La finalizarea RTE, în L₁, regresul tumorii din focarul primar a constituit circa 70–80%.

La DT = 14 Gy în p.A, de la RTIC, la pacientele cu forma exofită de creștere a tumorii regresul a constituit circa 80–90%. Aproximativ aceeași dinamică s-a observat și la restul formelor de creștere tumorală, DT absorbită de la RTIC ajungând până la 21 Gy în p.A, în această etapă, în 75,7% (n=56) cazuri s-a raportat regresul clinic total de pe focarul primar. La DT absorbită de 28 Gy în punctul A de la RTIC, în L₁ clinic s-a constatat regresul total al tumorii din focarul primar în 90,5% (n=67) cazuri.

Este de menționat că dinamica regresului tumoral a fost în dependență și de forma creșterii procesului tumoral malign, o dinamică mai evidentă înregistrându-se pentru forma de creștere exofită, urmată de forma mixtă, ultimele două poziții fiind ocupate de forma infiltrativă și de cea endofită de creștere a procesului malign.

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.

Conform criteriului *RECIST*, regres 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, Î 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, Î 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 3.11).

Tabelul 3.11 Regresul tumorii din focarul primar și din spațiile parametrale imediat la finalizarea tratamentului radiant

	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 parametrale	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.

Așadar, analizând datele privind rezultatele imediate finale ale tratamentului radiant, s-a constatat ca în lotul cu monochimioterapie, conform criteriului *RECIST*, 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, ÎÎ 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.

Regresul clinic din spațiile parametrale 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, ÎÎ 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 3.12).

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

Tabelul 3.12 Regresul tumorii din focarul primar și spațiile parametrale la trei luni de la finalizarea tratamentului radiant

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

Analizând rezultatele imediate ale tratamentului specific, având în vedere DT absorbită în punctele A și B de la RTA, concluzionăm că este argumentată mărirea DT până la 50 Gy pe spațiile parametrale în caz de rest de tumoare și desigur administrarea citostaticului pe parcursul radioterapiei externe, reieșind din datele obținute privind regresul clinic total din focarul primar și din spațiile parametrale în lotul de cercetare.

3.4 Rezultatele la distanță ale radioterapiei și ale radiochimioterapiei

În RTA a pacientelor cu CCU local – avansat, rezultatele la distanță reprezintă indicatorul principal de eficacitate a tratamentului, în cercetarea noastră fiind prezentate prin supraviețuirea generală și fără recidivare, precum și prin incidența metastazelor după tratamentul specific.

Materialul clinic a fost studiat utilizând metoda dinamică de calculare și prelucrare statistică a indicatorilor pe intervalele de monitorizare, cu ulterioara prezentare a lor sub formă de tabele și figuri.

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

Supraviețuirea generală a fost analizată pe intervale de monitorizare, fiind mai înaltă în L₁, dar fără diferență semnificativă statistic între loturi ($p = 0,2547$) (Figura 3.6).

Perioadele de monitorizare de la 3 la 6 luni, de la 6 la 9 luni și de la 9 la 12 luni au decurs fără “eveniment” în L₁, înregistrând 100% în ceea ce privește supraviețuirea generală; în L₀, perioada de la 3 la 6 luni a decurs fără “eveniment”, intervalul 6–9 luni a constituit $98,7 \pm 1,3\%$ și, respectiv, 9–12 luni – $97,4 \pm 1,8\%$. În perioada 12–18 luni, supraviețuirea generală a constituit $97,3 \pm 1,9\%$ în L₁, în comparație cu $91,0 \pm 3,2\%$ în L₀; 18–24 luni – $95,9 \pm 2,3\%$ în L₁ versus $87,2 \pm 3,8\%$ în L₀; 24–30 de luni – $87,8 \pm 3,8\%$ în L₁, în comparație cu $78,2 \pm 4,7\%$ în L₀; în perioada 30–36 de luni, supraviețuirea generală a constituit $79,7 \pm 4,7\%$ în L₁ și $71,8 \pm 5,1\%$ în L₀.

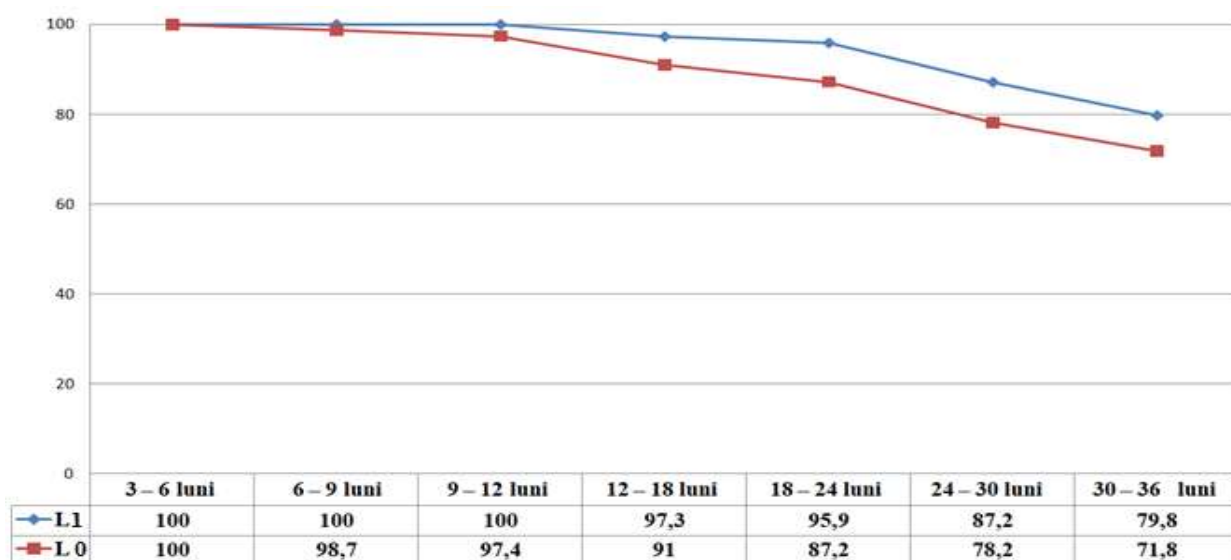


Fig. 3.6 Supraviețuirea generală a pacienților cu CCULA în funcție de lot, $p = 0,2547$

A fost analizată supraviețuirea generală pe stadii, în funcție de tratamentul aplicat, pe perioadele până la 12, 24 și 36 de luni (Tabelul 3.13).

În perioada de până la 12 luni, supraviețuirea generală pentru stadiul IIB a constituit 29 cazuri în L₁, comparativ cu 29 cazuri în L₀, fiind de 100% în ambele loturi, cu diferență nesemnificativă statistic ($p > 0,05$). Aceeași concluzie o putem face analizând datele pentru stadiul IIIA, cu 9 cazuri în L₁ versus 12 în L₀ ($p > 0,05$), și, respectiv, pentru stadiul IIIB, cu 36 cazuri în L₁ versus 37 în L₀ ($p > 0,05$).

În perioada de până la 24 de luni, supraviețuirea generală pentru stadiul IIB a constituit 27 cazuri în L₁, comparativ cu 25 în L₀, fiind de 1,1 ori mai frecventă în lotul de cercetare ($RR = 1,1$, $Î\ 95\%: 0,7322-1,7699$, $p = 0.5649$); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să

fie tratate 23 de paciente (NNT=23). Pentru stadiul IIIA, supraviețuirea generală a constituit 9 cazuri în L₁ versus 11 în L₀, fiind de 1,1 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1,1, ÎÎ 95%: 0,9398–1,2938, p = 0.3175); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 12 paciente (NNT=12). Pentru stadiul IIIB, SG a constituit 33 de cazuri în L₁ versus 30 în L₀, fiind de 1,1 ori mai des întâlnită în lotul de cercetare (RR = 1,1, ÎÎ 95%: 0,9404–1,3592, p = 0.1916); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 9 bolnave (NNT=9).

În perioada de până la 36 de luni, supraviețuirea generală pentru stadiul IIB a constituit 27 de cazuri în L₁, față de 25 în L₀, fiind de 1,1 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1,1, ÎÎ 95%: 0,7322–1,7699, p = 0.5649); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 23 de paciente (NNT=23). Pentru stadiul IIIA, supraviețuirea generală a constituit 8 cazuri în L₁, comparativ cu 10 în L₀, fiind de 0,8 ori mai des întâlnită în lotul de cercetare (RR = 0,8, ÎÎ 95%: 0,3520–2,0200, p = 0.7021); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 50 de paciente (NNT=50). Pentru stadiul IIIB –24 cazuri în L₁ versus 21 în L₀, fiind de 1,2 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1,2, ÎÎ 95%: 0,7367–1,9698, p = 0.4581); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 18 paciente (NNT=18).

Luând în calcul datele expuse mai sus, facem concluzia că indicatorii supraviețuirea generală sunt mai scăzuți la pacientele cu stadiul IIIB al maladiiei, condiționată de răspândirea locală a procesului, ceea ce reprezintă un factor de prognostic nefavorabil în lotul fără administrarea agentului citostatic.

Tabelul 3.13 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	ÎÎ 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

Analizând datele indicatorilor supraviețuirea generală la 36 de luni în funcție de lot, obținem 59 cazuri în L₁, comparativ cu 56 în L₀, fiind de 1,1 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1,1, ÎI 95%: 0,9272–1,3301, p = 0.2547); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 12 pacienți (NNT=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.

Supraviețuirea fără recidivare a pacienților, în rezultatul tratamentului radiant, a fost semnificativ mai înaltă în lotul cu monochimioterapie, comparativ cu lotul fără citostatic (p = 0,0138) (Figura 3.7).

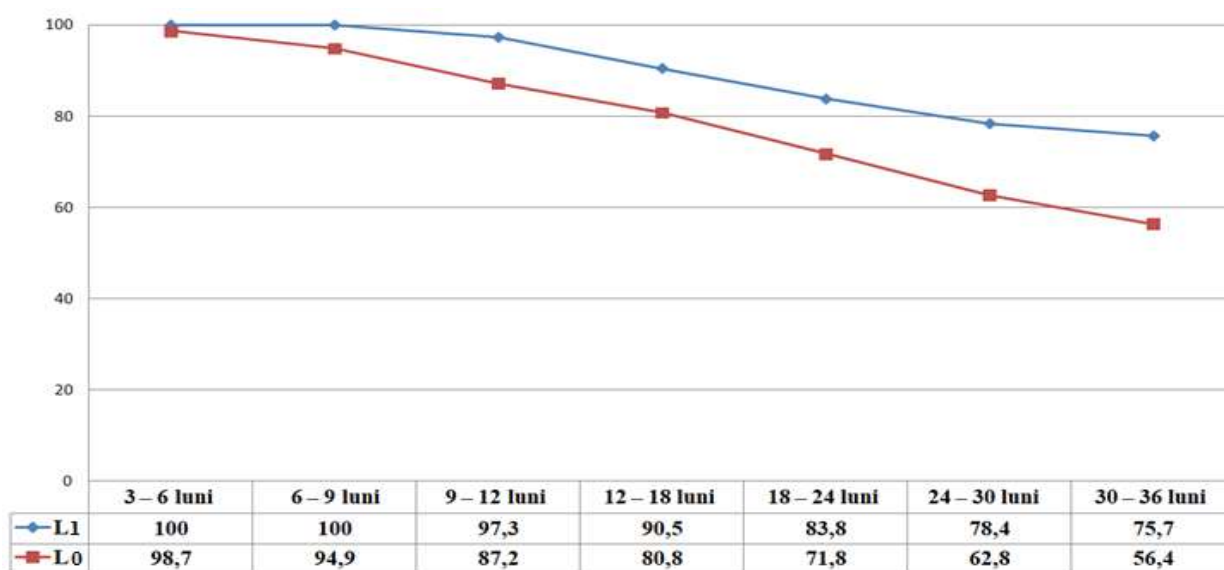


Fig. 3.7 Supraviețuirea fără recidivare a pacienților cu CCULA în funcție de lot, p = 0,0138

A fost analizată progresarea și dinamica apariției recidivelor pe loturi, datele fiind prezentate în Tabelul 3.14, diferență semnificativă statistic între loturi fiind înregistrată în perioadele 24–30 și 30–36 de luni (p<0,05).

Astfel, în L₀, în intervalul 3–6 luni s-a atestat progresarea locală a maladii în 1,3±1,3% (n=1) cazuri; În intervalul 6–9 luni, recidivarea s-a înregistrat în 5,1±2,5% (n=4) cazuri, în perioada 9–12 luni – 12,8±3,8% (n=10) cazuri; 12–18 luni – 19,2±4,5% (n=15) cazuri; 18–24 de luni – 28,2±5,1% (n=22) cazuri; în intervalul 24–30 de luni – 37,1±6,0% (n=29) cazuri; în perioada 30–36 de luni – 43,6±6,5% (n=34) cazuri în total.

Tabelul 3.14 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

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% (n=2) cazuri; în intervalul 12–18 luni – 9,5±3,4% (n=7) cazuri; 18–24 de luni – 16,2±4,3% (n=12) cazuri; 24–30 de luni – 21,6±4,8% (n=16) și în intervalul 30–36 de luni, în total au fost atestate 24,3±5,0% (n=18) cazuri de recidivare a maladiei.

A fost efectuată analiza progresării maladiei în intervalele de monitorizare sub formă de apariție a metastazelor în ganglionii limfatici pelvieni și la distanță, diferența dintre loturi, în funcție de tratamentul aplicat, fiind deasemenea semnificativă statistic (p = 0,0457) (Tabelul 3.15).

La monitorizarea în dinamică a pacientelor în intervalul 3–6 luni, progresarea maladiei s-a înregistrat la 1,3±1,3% (n=1) pacientă din L₀, diagnosticată cu stadiul IIIB cu infiltrații în spațiile parametrale bilateral până la oasele bazinului mic, fiind atestat regres parțial al infiltrației tumorale din spațiile parametrale la finele RTA. Progresarea maladiei se caracteriza prin persistarea sindromului algic în regiunea afectată, cu iradiere în porțiunile sacrală și lombară ale coloanei vertebrale, la examenul bimanual fiind atestată indurație parametrală în zona progresării maladiei. Tot în L₀, în acest interval de monitorizare, în urma examenului ultrasonografic au fost depistate metastaze în ganglionii pelvisului la 1,3±1,3% (n=1) pacientă.

În L₁ nu a fost înregistrată progresarea maladiei local și nici sub formă de metastazare.

Analizând datele pentru intervalul de monitorizare 6–9 luni, am constatat ca la 3 paciente din lotul fără agent citostatic au apărut recidive ale procesului malign, dintre care la 2 paciente s-au înregistrat în spațiile parametrale, la una în vagin, în total – 5,1±2,5% (n=3) cazuri. La 3,8±2,2% (n=3) paciente din L₀ s-a atestat progresarea procesului prin depistarea metastazelor,

dintre care: în ganglionii limfatici paraaortali –2 cazuri, în plămâni –1 caz, confirmat prin rezultatul roentgenografiei cutiei toracice. În lotul cu agent citostatic, progresarea maladiei s-a manifestat prin apariția metastazei în ganglionii limfatici paraaortali la $1,4\pm 1,3\%$ (n=1) pacientă. Recidivarea maladiei, în acest interval, în L₁ nu s-a înregistrat.

Intervalul de monitorizare între 9 și 12 luni s-a caracterizat prin depistarea recidivei maladiei în lotul fără cisplatină la 6 paciente, dintre care: în vagin – la 2 paciente; în spațiile parametrale – la 4, totalul recidivelor constituind $12,8\pm 3,8\%$ cazuri. Tot în acest lot, progresarea maladiei prin apariția metastazelor s-a înregistrat la $3,8\pm 2,2\%$ (n=3) paciente, dintre care: în ganglionii limfatici ai pelvisului – la 1 pacientă; în ganglionii limfatici paraaortali – la 1 bolnavă și în regiunea lombară a coloanei vertebrale – de asemenea la 1 pacientă, proces confirmat prin scintigrafie osoasă, pacienta acuzând prezența sindromului algic în această regiune.

În lotul cu cisplatină, acest interval de monitorizare s-a caracterizat prin apariția recidivei procesului malign la 2 paciente, ambele fiind depistate în spațiile parametrale, cu prezența acuzelor specifice, în total fiind înregistrate $2,7\pm 1,9\%$ (n=2) cazuri de recidivă pentru acest interval. Metastazarea maladiei s-a înregistrat la $4,1\pm 2,3\%$ (n=3) paciente, dintre care: în plămâni – la 1 bolnavă, în ganglionii limfatici ai pelvisului – la două.

Tabelul 3.15 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	$1,3\pm 1,3$	>0,05
6–9 luni	1	$1,4\pm 1,3$	3	$3,8\pm 2,2$	>0,05
9–12 luni	3	$4,1\pm 2,3$	3	$3,8\pm 2,2$	>0,05
12–18 luni	4	$5,4\pm 2,6$	6	$7,7\pm 3,0$	>0,05
18–24 luni	2	$2,7\pm 1,9$	5	$6,4\pm 2,8$	>0,05
24–30 luni	2	$2,7\pm 1,9$	4	$5,1\pm 2,4$	>0,05
30–36 luni	1	$1,4\pm 1,3$	3	$3,8\pm 2,2$	>0,05

În intervalul de monitorizare dintre 12 și 18 luni a pacientelor din L₀, recidivarea maladiei s-a consemnat la 5 paciente, dintre care: pe colul uterin –1 caz, confirmat citologic și în urma examenului ginecologic în valve; în vagin – la 2 paciente; în spațiile parametrale – la 2, în total de $19,2\pm 4,5\%$ cazuri. Metastazarea procesului malign s-a înregistrat la $7,7\pm 3,0\%$ (n=6) paciente, dintre care: în ficat – la 1 bolnavă, în ganglionii limfatici paraaortali – la 2, în regiunea toracală a coloanei vertebrale – la 2 și în ganglionii limfatici ai pelvisului – la 1 pacientă.

În L₁, recidivarea maladiei s-a atestat la 5 paciente, dintre care: în vagin – la 1 pacientă; în spațiile parametrale ale bazinului mic – la 4, în total – $9,5 \pm 3,4\%$ cazuri pe acest interval. Metastazarea procesului malign s-a înregistrat la $5,4 \pm 2,6\%$ (n=4) paciente, dintre care: în ficat – la una; în regiunea lombară a coloanei vertebrale – de asemenea la una; în ganglionii limfatici paraaortali – la 2 paciente.

Analizând datele intervalului de monitorizare 18–24 de luni a pacientelor din L₀, am constatat faptul că maladia oncologică a recidivat la $28,2 \pm 5,1\%$ (n=7) din ele, și anume: în spațiile parametrale – 4 paciente; în vagin – 1 pacientă și pe colul uterin – 2. La $6,4 \pm 2,8\%$ (n=5) paciente au fost depistate metastaze: în ganglionii pelvieni – 2 cazuri; în creier – unul, confirmat prin tomografie computerizată; în plămâni – 1 caz și în regiunea lombară a coloanei vertebrale – 1 caz.

În L₁, recidivarea maladiei a fost diagnosticată la 5 paciente, dintre care: în spațiile parametrale – la 3, în vagin – la 1 pacientă și pe colul uterin – la 1; în total pentru această perioadă – $16,2 \pm 4,3\%$ cazuri. Metastaze ale maladiei de bază au fost diagnosticate la $2,7 \pm 1,9\%$ (n=2) paciente: în ganglionii limfatici pelvieni – la 1 pacientă și în plămâni – la 1 pacientă.

În urma analizei datelor, am constatat că majoritatea recidivelor, în urma tratamentului specific al CCU local – avansat, au apărut în timp de 24 de luni de la finalizarea acestuia, ceea ce nu contrazice datele literaturii de specialitate.

Intervalul 24–30 luni de monitorizare a pacientelor din L₀ s-a caracterizat prin recidivarea maladiei la 7 paciente, dintre care: în vagin – la 1, pe colul uterin – la 1; în spațiile parametrale – la 5 paciente, total înregistrate – $37,1 \pm 6,0\%$. Metastaze au fost diagnosticate la $5,1 \pm 2,4\%$ (n=4) paciente: în ganglionii limfatici paraaortali – la 3 și în ficat – la 1 pacientă.

L₁ s-a caracterizat prin recidivarea maladiei la 4 paciente, dintre care: în colul uterin – la 1 pacientă; în vagin – la 2 și în spațiile parametrale – la 1 bolnavă, total înregistrate – $21,6 \pm 4,8\%$ pentru acest interval. Metastazare a fost atestată la $2,7 \pm 1,9\%$ (n=2) paciente: la 1 pacientă în plămâni și la 1 pacientă în regiunea toracală a coloanei vertebrale.

Ultimul interval de monitorizarea pacientelor cu CCU local – avansat, după tratamentul specific aplicat, a fost între 30 și 36 de luni.

Recidivarea maladiei în L₀ a fost consemnată la femei, cu următoarele localizări: în vagin – 1 pacientă; în spațiile parametrale – 2 paciente; pe colul uterin – 2, în total – $43,6 \pm 6,5\%$. Metastazarea maladiei s-a înregistrat la $3,8 \pm 2,2\%$ (n=3) bolnave, și anume: la 1 – în ganglionii limfatici pelvieni, la 1 – în plămâni; la 1 – în regiunea lombară a coloanei vertebrale.

L₁ s-a caracterizat prin recidivarea maladiei la 2 paciente, ambele procese maligne fiind depistate în spațiile parametrale, total înregistrat – 24,3±5,0%. Metastazarea procesului malign, localizată în regiunea lombară a coloanei vertebrale, a fost înregistrată la 1,4±1,3% (n=1) pacientă.

Analizând datele finale privind localizarea recidivelor (Tabelul 3.16), 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 – recidivarea maladiei pe colul uterin la 7,6±3,1% (n=6) paciente din L₀ versus 2,7±1,9% (n=2) din L₁ (p>0,05).

Tabelul 3.16 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 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 3.17).

Tabelul 3.17 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

Supraviețuirea fără recidivare a fost analizată și în funcție de tratamentul aplicat, pe perioadele până la 12, 24 și 36 de luni (Tabelul 3.18).

În perioada de până la 12 luni, supraviețuirea fără recidivare pentru stadiul IIB a fost atinsă în 29 de cazuri în L₁, comparativ cu 27 în L₀, fiind de 1,1 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1.1, Î 95%: 0,9728–1,1859, p = 0,1574); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 14.5 paciente (NNT=14.5). Pentru stadiul IIIA, supraviețuirea fără recidivare a fost atinsă în 9 cazuri în L₁ versus 11 cazuri în L₀, fiind de 1,1 ori mai des întâlnită în lotul de cercetare (RR = 1.1, Î 95%: 0,9398–1,2938, p = 0,3175); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 12 paciente (NNT=12). Pentru stadiul IIIB – 34 de cazuri în L₁ versus 30 în L₀, fiind de 1,2 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1.2, Î 95%: 0,9782–1,3870, p = 0,0869), iar pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie tratate 7 paciente (NNT=7).

În perioada de până la 24 de luni, supraviețuirea fără recidivare pentru stadiul IIB a fost atinsă în 27 cazuri în L₁, comparativ cu 23 în L₀, fiind de 1,2 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1.2, Î 95%: 0,9509–1,4492, p = 0,1357); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 7 paciente (NNT=7). Pentru stadiul IIIA, supraviețuirea fără recidivare a fost atinsă în 8 cazuri în L₁ versus 8 cazuri în L₀, fiind de 1,3 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1.1, Î 95%: 0,8400–2,1102, p = 0,2223); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 5 paciente (NNT=5). Pentru stadiul IIIB – 27 cazuri în L₁ față de 20 cazuri în L₀, fiind de 1,4 ori mai des întâlnită în lotul de cercetare (RR = 1.4, Î 95%: 0,9759–1,9727, p = 0,0681); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 5 paciente (NNT=5).

În perioada de până la 36 de luni, supraviețuirea fără recidivare pentru stadiul IIB a fost atinsă în 26 cazuri în L₁ față de 23 în L₀, fiind de 1,2 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1,2, ÎI 95%: 0,7506–1,8916, p = 0,4574); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 18 paciente (NNT=18). Pentru stadiul IIIA, supraviețuirea fără recidivare a fost atinsă în 7 cazuri în L₁, comparativ cu cazuri în L₀, fiind de 1,2 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1,2, ÎI 95%: 0,4333–3,4897, p = 0,6976); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 57 paciente (NNT=57), iar pentru stadiul IIIB –23 cazuri în L₁ versus 15 în L₀, fiind de 1,6 ori mai des întâlnită în lotul de cercetare (RR = 1,6, ÎI 95%: 0,9164–2,8505, p = 0,0973); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 8 bolnave (NNT=8).

Având în vedere datele expuse mai sus, concluzionăm că tendința de supraviețuirea fără recidivare mai înaltă se obține în L₁, comparând indicatorii pentru stadiul IIIB între loturi, fapt deasemenea datorat administrării preparatului citostatic pe parcursul RTE.

Analizând datele indicatorilor supraviețuirea fără recidivare la 36 de luni în funcție de lot, obținem 56 de cazuri în L₁, comparativ cu 44 în L₀, fiind de 1,3 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1,3, ÎI 95%: 1,0617–1,6952, p = 0,0138); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 5 paciente (NNT=5).

Tabelul 3.18 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	ÎI 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

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 3.8).

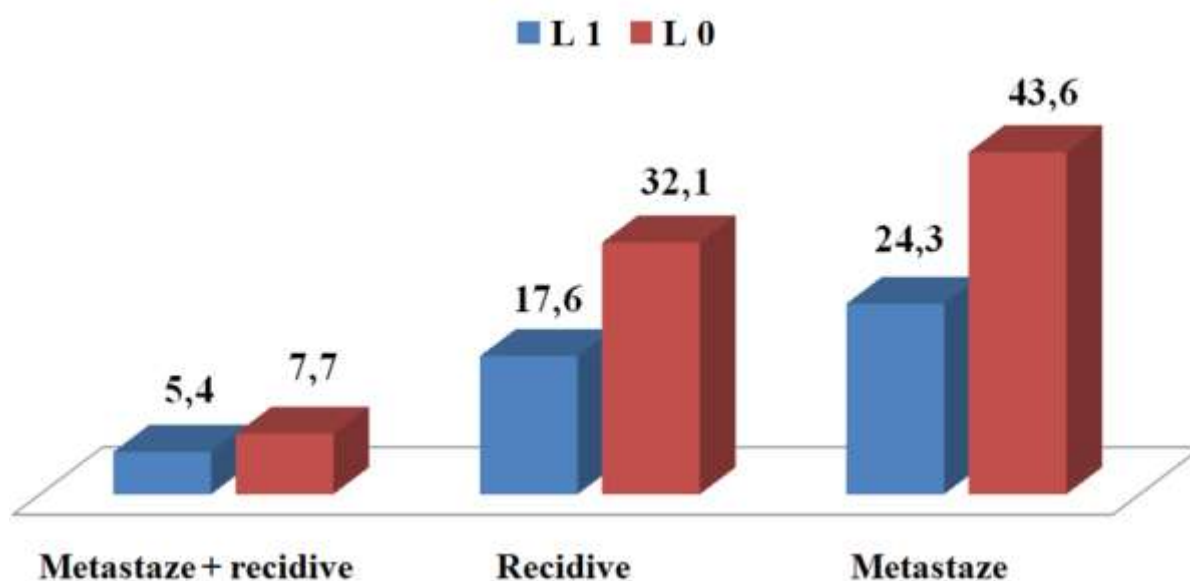


Fig. 3.8 Frecvența recidivelor + metastazelor, a recidivelor, a metastazelor pe loturi la 36 de luni de la finalizarea tratamentului specific (%)

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, Î 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 3.19).

Tabelul 3.19 Metastaze + recidive la 36 de luni de la finalizarea tratamentului radiant

	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 g/l paraaortali; la 1 pacientă maladia a recidivat în vagin și simultan a metastazat în plămân; la 1 – 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 pacientă – recidiva s-a înregistrat pe colul uterin și a metastazat în ficat.

Decesul pacientelor 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.

3.5 Concluzii la capitolul 3

1. Pentru a atinge scopul și obiectivele studiului, au fost prelucrate și prezentate rezultatele finale ale 152 de paciente cu cancer de col uterin local avansat, stadiile IIB, IIIA și IIIB, tratate în secția *Radioginecologie* în perioada 2012 – 2015.

2. Majoritatea pacientelor erau tinere (65,7%), cu vârsta între 30 și 49 de ani, cu stadiul IIIB (48%), cu forma endofită de creștere tumorală (37,5%) cu infiltrarea bilaterală a spațiilor parametrale (52%), care constituie un factor de prognostic nefavorabil.

3. Diagnosticul clinic a fost confirmat morfologic. În majoritatea cazurilor, în ambele loturi a fost constatat carcinom cheratinizat – 70 (46%), urmat de carcinomul necheratinizat – 57 (37,5%) și carcinomul slab diferențiat – 25 (16,4%).

4. 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.

5. 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.

6. În L₁, doza totală medie absorbită de la radioterapia asociată a constituit 89,3 (79–93) Gy în punctul A și 57,2 (52,3–59,6) Gy în punctul B. Factorul TDF de la radioterapia intracavitară a constituit 54–72 unități în punctul A, de la radioterapia asociată a constituit 130–154 unități în punctul A. Mărirea factorului TDF avea loc datorită creșterii dozei de la radioterapia externă, luând în considerație nivelul de avansare a procesului canceros. În L₀, doza totală medie absorbită de la radioterapia asociată a fost de 84,7 (79–95) Gy în punctul A și 56,7 (51,2–59,8) Gy în punctul B. Factorul TDF de la radioterapia intracavitară a constituit 90–108 unități în punctul A, de la radioterapia asociată – 130–157 unități în punctul A. Mărirea factorului TDF se efectua datorită creșterii dozei de la radioterapia externă, luând în considerație nivelul de avansare a procesului canceros.

7. Numărul mediu de administrare a citostaticului a constituit 4,46±0,09 administrări. Durata medie a terapiei pacientelor din ambele loturi a fost de 42,05±0,43 zile.

8. Conform criteriului *RECIST*, în L_1 s-a obținut regres clinic total din focarul primar și spațiile parametrale în 100% (n=74) cazuri, în comparație cu L_0 , în care a fost înregistrat regres clinic total al tumorii din focarul primar în $92,3 \pm 4,7\%$ (n=72) cazuri și în $88,4 \pm 4,2\%$ (n=69) cazuri – regres total al infiltrațiilor din spațiile parametrale ($p > 0,05$).

9. Supraviețuirea generală a fost mai înaltă în L_1 – $79,7 \pm 4,7\%$, comparativ cu L_0 – $71,8 \pm 5,1\%$, dar fără diferență semnificativă statistic ($p = 0,2547$). În intervalul 24–36 de luni au fost înregistrate trei cazuri de deces din altă cauză în lotul de cercetare și două cazuri de deces din alta cauză în lotul de control.

10. Supraviețuirea fără recidivare a pacientelor după tratamentul specific a fost semnificativ mai mare în L_1 – $75,7 \pm 5,0\%$ cazuri, în comparație cu L_0 – $56,4 \pm 5,3\%$ ($p = 0,0138$). Tendința de supraviețuirea fără recidivare mai înaltă a fost obținută în L_1 , comparând indicatorii pentru stadiul IIIB între loturi, ceea ce deasemenea se datorează faptului administrării preparatului citostatic pe parcursul RTE.

11. Localizarea recidivelor în L_1 a fost următoarea: în spațiile parametrale – $16,2 \pm 4,3\%$ (n=12) paciente, în vagin – $5,4 \pm 2,6\%$ (n=4) și pe col uterin – $2,7 \pm 1,9\%$ (n=2) paciente. În L_0 , respectiv $25,6 \pm 4,9\%$ (n=20), $10,3 \pm 3,4\%$ (n=8) și $7,6 \pm 3,1\%$ (n=6).

12. Metastazarea maladiei a fost semnificativ mai scăzută în L_1 – $17,6 \pm 4,4\%$ (n=13), în comparație cu L_0 – $32,1 \pm 5,4\%$ (n=25) cazuri ($p = 0,0457$). Metastazarea maladiei s-a înregistrat în ganglionii limfatici paraaortali la $5,4 \pm 2,6\%$ (n=4) paciente, în ganglionii limfatici ai pelvisului – la $4,1 \pm 2,3\%$ (n=3), în coloana vertebrală – la $4,1 \pm 2,3\%$ (n=3), în plămâni – la $2,7 \pm 1,9\%$ (n=2) și în ficat – la $1,4 \pm 1,3\%$ (n=1) pacientă din L_1 , și, respectiv, la $10,2 \pm 3,7\%$ (n=8), $7,7 \pm 3,1\%$ (n=6), $6,4 \pm 2,8\%$ (n=5), $3,8 \pm 2,2\%$ (n=3), $2,6 \pm 1,8\%$ (n=2) și în creier – la $1,3 \pm 1,3\%$ (n=1) pacientă din L_0 . Diagnosticarea simultană a recidivelor și metastazelor a fost înregistrată la $5,4 \pm 2,6\%$ (n=4) paciente din L_1 , în comparație cu $7,7 \pm 3,0\%$ (n=6) din L_0 ($p > 0,05$).

4. TOXICITATEA POSTRADICĂ ACUTĂ ȘI CEA TARDIVĂ

4.1 Toxicitatea postradică acută

Una dintre problemele actuale în tratamentul radiant al organelor genitale feminine este dezvoltarea toxicității atât în timpul tratamentului, cât și după finalizarea acestuia, având un impact direct asupra calității vieții pacientelor și fiind dependentă de frecvență și gradul de severitate.

Apariția și implementarea acceleratoarelor liniare cu energii înalte, utilizarea metodele moderne de planificare individuală a RTE au permis reducerea toxicității atât asupra pielii, de la 41% la 10% (В. Нечушкина, 2009), maximul de ionizare fiind adânc sub piele (la $h = 2,75$ cm la pacientele din cercetare), cât și asupra organelor de risc, aflate în câmpul de iradiere.

Este important de menționat că, în afară de tratamentul specific, rata apariției toxicității asupra vezicii urinare și a tractului gastrointestinal inferior depinde și de maladiile cronice, în anamneză, ale acestor organe și sisteme de organe.

Tratamentul radiant a fost tolerat satisfăcător în ambele loturi.

Pentru a evalua obiectiv eficacitatea terapeutică a metodelor de tratament aplicat, 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, toxicitatea postradică se împarte în două tipuri:

- *toxicitatea postradică acută* – apare în primele trei luni de la finalizarea tratamentului radiant, fiind datorată principiului radiobiologic care spune că perioada maximă de recuperare a prejudiciilor subletale din celulele supuse radioterapiei este de 90-100 de zile după finalizarea ei.

- *toxicitatea postradică tardivă* – apare după termenul de trei luni de la finalizarea tratamentului radiant.

Intensitatea toxicității datorate radioterapiei se măsoară după scala de la G0 la G5 (G – grade, nivel), unde G0 înseamnă lipsa toxicității, iar G5 – moartea pacientului în rezultatul toxicității cauzate de radioterapie.

Toxicitatea postradică a fost evaluată pe baza clinicii (simptomelor prezentate de pacientă), rezultatelor paraclinice (analiza generală a sângelui, a urinei și a datelor ultrasonografiei), examenului ginecologic în valve.

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 poftii 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 de sine stătător pe parcursul a 2–4 săptămâni de la finalizarea tratamentului.

În timpul tratamentului radiant asociat, pacientele erau rugate să respecte regimul alimentar, cu excluderea alimentelor ce ar putea cauza apariția prematură a unor reacții atât generale, cât și ale toxicității acute asupra vezicii urinare și tractului gastrointestinal inferior.

Totuși, în L₁, în timpul tratamentului RTE concomitent cu monochimioterapia, în general, toxicitatea postradică acută s-a observat la un număr mai mare de paciente, în comparație cu L₀, fiind datorată atât toxicității radioterapiei, cât și toxicității radiosensibilizatorului.

Toxicitatea postradică acută din partea vezicii urinare de gradul 1 (G1), care se manifesta prin acuze la frecvență sporită a urinării, atât în timpul zilei, cât și în timpul nopții – nicturie, care nu necesita medicație specială, înregistrând o diferență statistic ne semnificativă între loturi, în L₁ cu 19 cazuri, în comparație cu L₀ cu 21 cazuri, fiind de 0,9 ori mai frecventă în lotul de control (RR = 0,9, ÎÎ 95%: 0,5597–1,6249, p = 0,8615). Pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 80 de paciente (NNT=80) (Tabelul 4.1).

Toxicitatea postradică acută de gradul 2 (G2) din partea vezicii urinare se manifestă prin acuze la frecvența urinării în medie de două ori în timp de fiecare 3 ore și nicturie; dureri spastice în regiunea vezicii urinare, ce necesită administrare de tratament antalgic, spasmolitic, uroseptic și respectarea strictă a dietei, ulterior simptomele fiind jugulate și tratamentul radiant extern continuă fără necesitatea de a face pauză. Aceasta a fost consemnată în 8 cazuri în L₁, în comparație 9 cazuri în L₀, fiind de 0,9 ori mai frecventă în lotul de control (RR = 0,9, ÎÎ 95%: 0,3818–2,2992, p = 0,8869); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 137 de paciente (NNT=137). La bolnavele din L₁ administrarea de cisplatină era suspendată până la jugularea simptomelor.

Tabelul 4.1 Toxicitatea postradică acută asupra vezicii urinare

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	ÎÎ 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

Toxicitatea acută postradică de gradul 3 (G3) asupra vezicii urinare, care se manifestă prin frecvența urinării de câteva ori pe oră, atât în timpul zilei, cât și noaptea, dureri spastice în regiunea bazinului mic, care deasemenea necesită medicație în formă de preparate antalgice, spasmolitice, uroseptice, dar și stoparea tratamentului specific în legătură cu CCU până la diminuarea simptomelor, diferența fiind statistic ne semnificativă, înregistrând 1 caz în L₁, în comparație cu lipsa toxicității severe în L₀, fiind de 3,2 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 3,2, ÎÎ 95%: 0,1308–76,3709, p = 0,4789); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 73 de paciente (NNT=73).

În timpul RTA, nu s-au înregistrat cazuri de hematurie și toxicitate acută ≥ G4 nici la pacientele din L₁, nici la cele din L₀.

O diferență ne semnificativă statistic a toxicității postradice acute asupra tractului gastrointestinal inferior s-a observat și în urma comparării datelor obținute în ambele loturi, (Tabelul 4.2).

Toxicitate acută G1, caracterizată prin acuze la disconfort în regiunea bazinului mic, ”mișcări neobișnuite a anselor intestinale”, care nu necesită o anumită medicație, s-a înregistrat în 28 de cazuri în L₁, în comparație cu 31 de cazuri în L₀, fiind de 0,9 ori mai frecventă în lotul de control (RR = 0,9, ÎÎ 95%: 0,6382–1,4202, p = 0,8097); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 52 de paciente (NNT=52).

Toxicitatea acută G2 s-a manifestat prin acuze la diaree și dureri spastice în regiunea abdomenului și pelvisului, care au necesitat administrarea medicației respective sub formă de capsule antidiareice și tratament spasmolitic, fără a face pauză în tratamentul radiant, fiind înregistrată în 17 cazuri în L₁ versus 20 în L₀, fiind de 0,9 ori mai frecventă în lotul de control (RR = 0,9, ÎÎ 95%: 0,5103–1,5731, p = 0,7020); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 37 de paciente (NNT=37). La bolnavele din L₁ era suspendată administrarea de cisplatină până la jugularea simptomelor.

Tabelul 4.2 Toxicitatea postradică acută exercitată asupra tractului gastrointestinal inferior

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	ÎÎ 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

Diareea asociată cu dureri spastice în regiunea abdominală și a bazinului mic, care a necesitat suport parenteral, a caracterizat toxicitatea acută G3 asupra porțiunii inferioare a tractului gastrointestinal și s-a înregistrat în 5 cazuri în L₁ versus 6 cazuri în L₀, fiind de 0,9 ori mai frecventă în lotul de control (RR = 0,9, ÎI 95%: 0,2800–2,7559, p = 0,8241); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 107 paciente (NNT=107). La fel ca și în cazul prezenței toxicității acute de grad 3 asupra vezicii urinare, în acest caz deasemenea a fost necesar de a face o pauză în tratamentul radiant, cu aplicarea medicației necesare, până la diminuarea simptomelor și ulterioara continuare a tratamentului specific.

Toxicitatea acută \geq G4, care se manifesta prin apariția fistulei sau perforației, obstrucției acute sau subacute, sângerării din rect, nu s-a observat nici în L₁, nici în L₀. Diferență ne semnificativă statistic privind toxicitatea postradică acută a fost constatată analizând datele obținute în urma examenului clinic al mucoasei vaginului, incidența fiind totuși mai înaltă în lotul de control, fapt datorat unui număr mai mare de ședințe de RTIC aplicate pacientelor cu CCU local – avansat din acest lot (Tabelul 4.3).

Toxicitate postradică acută G1, caracterizată prin schimbări catarale, edem și hiperemie pronunțată a mucoasei vaginului, s-a înregistrat în 49 cazuri în L₁, în comparație cu 58 cazuri în L₀, fiind de 0,9 ori mai frecventă în lotul de control (RR = 0,9, ÎI 95%: 0,7229–1,0969, p = 0,2756); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 12 paciente (NNT=12).

Toxicitate postradică acută G2, caracterizată prin prezența epiteliiitei membranoase a mucoasei vaginului, a fost înregistrată în 37 cazuri în L₁ versus 45 cazuri în L₀, fiind de 0,9 ori mai frecventă în lotul de control (RR = 0,9, ÎI 95%: 0,6442–1,1660, p = 0,3445), iar pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 13 paciente (NNT=13).

Toxicitate postradică severă \geq G3 nu a fost atestată în niciun lot.

Tabelul 4.3 Toxicitatea postradică acută exercitată asupra mucoasei vaginului

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	ÎI 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

Luând în considerație schimbările caracteristice radioterapiei mucoasei colului uterin și a vaginului la sfârșitul tratamentului radiant, pacientele urmau un curs de terapie antiinflamatoare locală și de regenerare a mucoasei. Schimbări postradice au fost înregistrate mai des în treimea superioară a vaginului și se mențineau până la șase luni de la finalizarea tratamentului specific.

În timpul tratamentului radiant asociat, s-au observat schimbări și în indicatorii sangvini în ambele loturi, care deasemenea au fost definite utilizând clasificarea *RTOG/EORTC* din anul 1995, manifestându-se prin leucopenie, anemie, neutropenie și trombocitopenie de diferit grad, fiind raportate la toxicitatea acută, incidența toxicității de diferit grad fiind mai mare în lotul cu administrare de citostatic.

Leucopenie G1, caracterizată prin numărul leucocitelor cu valori de $3-4 \times 10^9/l$, a fost înregistrată în 36 de cazuri în L_1 versus 23 cazuri în L_0 , fiind de 1,6 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1,6, ÎÎ 95%: 1,0890–2,4995, p = 0,0182); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 5 pacienți (NNT=5), diferența dintre loturi fiind semnificativă statistic (Tabelul 4.4).

Datorită administrării preparatelor corticosteroide pe parcursul RTA, am reușit să obținem mai puține cazuri de toxicitate de grad 2 și mai severă.

Leucopenie G2, caracterizată prin numărul leucocitelor în limitele $2-3 \times 10^9/l$, a fost înregistrată în 11 cazuri în L_1 versus 8 cazuri în L_0 , fiind de 1,4 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 1,4, ÎÎ 95%: 0,6174–3,4024, p = 0,3940); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 22 de pacienți (NNT=22), diferența dintre loturi fiind nesemnificativă statistic.

Leucopenie G3, caracterizată prin numărul leucocitelor $< 2 \times 10^9/l$, a fost atestată în 1 caz în L_1 și absentă în L_0 , fiind de 3,2 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 3,2, ÎÎ 95%: 0,1308–76,3709, p = 0,4789); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 73 de pacienți (NNT=73), diferența fiind nesemnificativă statistic între loturi. În acest caz, administrarea de citostatic a fost suspendată până la corijarea nivelului leucocitelor.

Tabelul 4.4 Toxicitatea acută (leucopenia)

	Lotul L_1 , n=74	Lotul L_0 , n=78	RR	ÎÎ 95.0%	p	NNT
Gradul 1	36	23	1,6	1,0890 – 2,4995	0,0182	5
Gradul 2	11	8	1,4	0,6174 – 3,4024	0,3940	22
Gradul 3	1	0	3,2	0,1308 – 76,3709	0,4789	73

O tendință analogică se observă și în privința nivelului hemoglobinei în timpul radioterapiei, fiind înregistrată o diferență semnificativă statistic între loturi, în cazul toxicității G1 și G2 (Tabelul 4.5).

Anemie G1, caracterizată prin nivelul hemoglobinei de 95–110 g/l, a fost înregistrată în 41 de cazuri în L_1 , în comparație cu 29 de cazuri în L_0 , fiind de 1,5 ori mai frecventă în lotul de

cercetare (RR = 1,5, Î 95%: 11,0464–2,1222, p = 0,0270), iar pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 5 paciente (NNT=5).

Anemie G2, caracterizată prin nivelul hemoglobinei în limitele 75–95 g/l, a fost înregistrată în 20 de cazuri în L₁ versus 9 cazuri în L₀, fiind de 2,3 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 2,3, Î 95%: 1,1406–4,8100, p = 0,0204); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 6 paciente (NNT=6).

La scăderea nivelului hemoglobinei sub 80 g/l, administrarea de citostatic era suspendată, ceea ce a reprezentat indicație directă pentru transfuzie de concentrat eritrocitar.

Anemie G3, caracterizată prin nivelul hemoglobinei mai jos de 75 g/l, a fost înregistrată doar în L₁ în 3 cazuri, fiind absentă în L₀, și a fost întâlnită de 7,4 ori mai des în lotul de cercetare (RR = 7,4, Î 95%: 0,3873–140,3607, p = 0,1838); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 25 de paciente (NNT=25).

Toxicitate acută ≥ G4 nu a fost înregistrată în niciun lot.

Tabelul 4.5 Toxicitatea acută (anemie)

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	Î 95.0%	p	NNT
Gradul 1	41	29	1,5	1,0464 – 2,1222	0,0270	5
Gradul 2	20	9	2,3	1,1406 – 4,8100	0,0204	6
Gradul 3	3	0	7,4	0,3873 – 140,3607	0,1838	25

Analiza comparativă a datelor din cele două loturi a arătat că sensibilizarea radioterapiei cu agent citostatic sporește incidența cazurilor și gradul de toxicitate asupra indicatorilor sangvini, ceea ce putem observa analizând și variația nivelului trombocitelor între loturi, înregistrând o diferență statistic nesemnificativă, dar cu o tendință de trombocitopenie mai înaltă în lotul de cercetare (Tabelul 4.6).

Trombocitopenie G1, caracterizată prin nivelul trombocitelor în limitele 75–100 x 10⁹/l, a fost înregistrată în 9 cazuri în L₁, în comparație cu 3 cazuri în L₀, fiind de 3,2 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 3,2, Î 95%: 0,8904–11,2304, p = 0,0750); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 12 paciente (NNT=12).

Tabelul 4.6 Toxicitatea acută (trombocitopenie)

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	Î 95.0%	p	NNT
Gradul 1	9	3	3,2	0,8904 – 11,2304	0,0750	12
Gradul 2	2	0	5,2	0,2570 – 107,9135	0,2809	37

Trombocitopenie G2, caracterizată prin nivelul trombocitelor de $50-75 \times 10^9/l$, a fost înregistrată doar în lotul cu monochimioterapie, în 2 cazuri, fiind de 5,2 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 5,2, ÎI 95%: 0,2570–107,9135, p = 0,2809), pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 37 de paciente (NNT=37).

Toxicitate severă $\geq G3$ nu a fost înregistrată în niciun lot.

Diferență nesemnificativă statistic între loturi, comparând toxicitățile de diferit grad, a fost consemnată în urma prelucrării datelor privind nivelul neutrofilelor în timpul tratamentului specific al pacientelor cu CCU local – avansat (Tabelul 4.7).

Neutropenia G1, caracterizată prin nivelul neutrofilelor în limitele de $1,5-1,9 \times 10^9/l$, a fost înregistrată în 4 cazuri în lotul cu citostatic versus 2 cazuri în cel fără agent radiosensibilizant, fiind de 2,1 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 2,1, ÎI 95%: 0,3979–11,1689, p = 0,3807); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 36 de paciente (NNT=36).

Neutropenia G2, caracterizată prin nivelul neutrofilelor de $1,0-1,5 \times 10^9/l$, s-a înregistrat doar în lotul de cercetare în 1 caz, fiind de 3,2 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 3,2, ÎI 95%: 0,1308–76,3709, p = 0,4789), iar pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 73 de paciente (NNT=73).

Toxicitate severă $\geq G3$ nu a fost înregistrată în niciun lot.

Tabelul 4.7 Toxicitate acută (neutropenie)

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	ÎI 95.0%	p	NNT
Gradul 1	4	2	2,1	0,3979 – 11,1689	0,3807	36
Gradul 2	1	0	3,2	0,1308 – 76,3709	0,4789	73

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

4.2 Toxicitatea postradică tardivă

Eficacitatea tratamentului radiant depinde direct în mare parte de frecvența apariției și de gradul toxicității tardive. După cum am menționat mai sus, aceasta este definită ca toxicitate ce se dezvoltă după trei luni de la finalizarea radioterapiei, datele privind prezența ei fiind înregistrate pe tot parcursul monitorizării pacientelor din cercetare.

Analizând datele privind toxicitatea postradică tardivă exercitată asupra mucoasei vaginului, am constatat că incidența ei a fost mai înaltă în lotul de control (Tabelul 4.8), fiind

datorată aplicării unui număr mai mare de ședințe de RTIC, care se caracteriza prin timp îndelungat de restabilire a țesutului post-tratament specific în legătură cu CCU local – avansat.

Totuși, diferența a fost ne semnificativă statistic, luând în considerație faptul că DT absorbită în punctul A de la RTA a fost practic identică în ambele loturi.

Toxicitate postradică tardivă G1, caracterizată prin atrofie ușoară și uscăciune a mucoasei vaginului, a fost înregistrată în 24 de cazuri în L₁, în comparație cu 33 de cazuri în L₀, fiind de 0,8 ori mai frecventă în lotul de control (RR = 0,8, ÎÎ 95%: 0,5043–1,1652, p = 0,2134); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 10 paciente (NNT=10).

Toxicitate postradică tardivă G2, caracterizată prin atrofie moderată și telangectazie a mucoasei vaginului, s-a consemnat în 18 cazuri în L₁ versus 26 cazuri în L₀, fiind de 0,8 ori mai frecventă în lotul de control (RR = 0,8, ÎÎ 95%: 0,4596–1,2804, p = 0,3105), iar pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 14 paciente (NNT=14).

Toxicitate tardivă severă ≥ G3 nu a fost înregistrată în niciun lot.

Tabelul 4.8 Toxicitatea postradică tardivă exercitată asupra mucoasei vaginului

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	ÎÎ 95.0%	p	NNT
Gradul 1	24	33	0,8	0,5043 – 1,1652	0,2134	10
Gradul 2	18	26	0,8	0,4596 – 1,2804	0,3105	14

Analizând datele privind toxicitatea tardivă exercitată asupra vezicii urinare, am constatat o diferență ne semnificativă statistic între loturi, tendința frecvenței complicațiilor în urma tratamentului specific în legătură cu CCU local – avansat fiind în scădere (Tabelul 4.9).

Toxicitate postradică tardivă G1, caracterizată prin prezența eritrocitelor în cantități mici în rezultatul analizei generale a urinei, a fost consemnată în 7 cazuri în L₁, în comparație cu 3 cazuri în L₀, fiind de 2,5 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 2,5, ÎÎ 95%: 0,6606–9,1572, p = 0,1797); pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 18 paciente (NNT=18).

Tabelul 4.9 Toxicitatea postradică tardivă exercitată asupra vezicii urinare

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	ÎÎ 95.0%	p	NNT
Gradul 1	7	3	2,5	0,6606 – 9,1572	0,1797	18
Gradul 2	2	1	2,1	0,1952 – 22,7628	0,5890	70

Toxicitate postradică tardivă G2, caracterizată prin acuze la hematurie din partea pacientelor, fapt confirmat prin prezența cantităților mari de eritrocite în urma analizei generale a urinei, a fost înregistrată în 2 cazuri în L₁ versus 1 caz în L₀, fiind de 2,1 ori mai frecventă în

lotul de cercetare (RR = 2,1, ÎI 95%: 0,1952–22,7628, p = 0,5890), pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 70 de pacienți (NNT=70).

Toxicitate tardivă severă \geq G3 nu a fost înregistrată în niciun lot.

Aceeași tendință de descreștere a frecvenței complicațiilor se atestă și în urma analizei datelor privind toxicitatea tardivă exercitată asupra rectului, diferența dintre loturi fiind deasemenea ne semnificativă statistic, dar cu o incidență mai înaltă în lotul de cercetare, datele fiind prezentate în Tabelul 4.10.

Toxicitate postradică tardivă G1, caracterizată prin acuze la dureri spastice și diaree ușoară, a fost înregistrată în 8 cazuri în L₁, în comparație cu 4 cazuri în L₀, fiind de 2,1 ori mai frecventă în lotul de cercetare (RR = 2,1, ÎI 95%: 0,6626–6,7069, p = 0,2066), pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 18 pacienți (NNT=18).

Toxicitate postradică tardivă G2, caracterizată prin acuze la diaree moderată și eliminări de mucus la defecație, a fost consemnată în 2 cazuri în L₁ versus 1 caz în L₀, fiind întâlnită de 2,1 ori mai des în lotul de cercetare (RR = 2,1, ÎI 95%: 0,1952–22,7628, p = 0,5890), iar pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 70 de pacienți (NNT=70).

Toxicitate tardivă severă \geq G3 nu a fost atestată în niciun lot.

Tabelul 4.10 Toxicitatea postradică tardivă exercitată asupra rectului

	Lotul L ₁ , n=74	Lotul L ₀ , n=78	RR	ÎI 95.0%	p	NNT
Gradul 1	8	4	2,1	0,6626 – 6,7069	0,2066	18
Gradul 2	2	1	2,1	0,1952 – 22,7628	0,5890	70

4.3 Concluzii la capitolul 4

1. Toxicitatea postradică acută exercitată asupra vezicii urinare a fost fără diferență statistic semnificativă între intensitatea și incidența toxicității ($p > 0,05$); aceeași constatare se referă și la datele privind tractul gastrointestinal inferior și mucoasa vaginului ($p > 0,05$).

2. 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 L₁, fapt datorat administrării citostaticului pe parcursul radioterapiei externe. Toxicitatea din partea nivelului trombocitelor și neutrofilelor a înregistrat o diferență ne semnificativă statistic între loturi ($p > 0,05$). Au fost depistate semne de toxicitate în indicatorii sângelui periferic în L₁ în 21% cazuri și în termen de până la 12 luni de la finalizarea radioterapiei asociate.

3. Frecvența toxicității postradice tardive exercitate asupra mucoasei vaginului a fost mai înaltă în L₀, fapt datorat aplicării unui număr mai mare de ședințe de radioterapie intracavitară, ceea ce a necesitat tratament antiinflamator local timp îndelungat, dar fără diferență statistic semnificativă între loturi ($p > 0,05$). Diferență ne semnificativă statistic s-a înregistrat și în cazul vezicii urinare și al rectului ($p > 0,05$).

4. Pe parcursul monitorizării pacientelor aflate în studiu, nu au fost înregistrate cazuri de toxicitate postradică severă, fiind asigurată o calitate satisfăcătoare a vieții acestora în condițiile tratamentului destul de agresiv.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Cancerul de col uterin reprezintă o prioritate pentru sănătatea publică, devenind o problemă socială, tendința morbidității fiind în continuă creștere. Acesta ocupă pozițiile de top în rândul principalilor indicatori ai morbidității în majoritatea țărilor, precum și în Republica Moldova, rămânând printre cele mai frecvente patologii oncologice ale organelor reproductive feminine [95, 98, 254, 255], fiind depășit doar de cancerul glandei mamare. CCU afectează preponderent femeile de vârstă tânără, apte de muncă [185, 223, 237, 240, 267, 269], și reprezintă principala cauză de mortalitate pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 15 și 45 de ani [35, 70, 75, 246, 265].

Conform datelor *Registrului Național de Cancer anul 2018*, au fost înregistrate 372 de cazuri de CCU primar depistat, dintre care 111 paciente au fost diagnosticate cu stadiul II și 149 – cu stadiul III al maladiei, unica metodă de tratament al acestor paciente fiind RTA, care, conform Registrului, a fost aplicată în 48,6% cazuri [12].

Cercetarea noastră se bazează pe observațiile clinice ale rezultatelor tratamentului radiant al 152 de paciente tratate în secția *Radioginecologie* a IMSP Institutul Oncologic din Moldova, în perioada anilor 2012–2015. La momentul acumulării materialului primar, s-a observat o tendință de trecere de la RTE convențională (2D) și tridimensională (3D), care era efectuată la aparatul gamma-terapeutic *TERABALT*, la radioterapia tridimensională conformațională (3D CRT), realizată la acceleratorul liniar *CLINAC DHX*, care a fost instalat în Departamentul *Radioterapie* în anul 2009, necesitând pregătire specială și acumularea experienței în delinierea volumelor-țintă din partea medicilor-specialiști, precum și în planificarea dozimetrică din partea fizicienilor medicali.

Pentru realizarea cu succes a RTE este nevoie de o pregătire preradiantă a pacientei, care constă în aprecierea nivelului de răspândire a procesului tumoral, bazată pe datele clinice și cele paraclinice, pe obținerea datelor anatomotopografice în urma scanării pelvisului, pentru ulterioara planificare a tratamentului radiant personalizat.

În urma implementării în clinică a radioterapiei conformaționale, avem posibilitatea de a planifica tratamentul radiant în volum, ceea ce nu ne permitea radioterapia convențională (metoda 2D). Cu ajutorul sistemelor moderne de planificare tridimensională, putem defini volumele-țintă, GTV(tumoarea propriu-zisă), CTV (volumul clinic), PTV (volumul planificat), dar și organelor de risc, conform recomandărilor *ICRU 50* [92].

Cu ajutorul MLC, incorporat în gantry-ul aparatului radioterapeutic, avem posibilitatea de a crea câmpuri de diferite dimensiuni, ce repetă maximal forma și dimensiunea volumelor-țintă.

Anume acești factori ne permit cumularea dozei maxime în volumul planificat, cu limitarea dozei de radiație în țesuturile sănătoase înconjurătoare.

Mărirea eficacității tratamentului radiant al pacientelor cu CCU, dar și scăderea toxicității postradice asupra organelor de risc sunt datorate, în mare parte, modernizării domeniului RTIC prin trecerea de la principiul *simple afterloading* la principiul *remote afterloading*, ce reprezintă administrarea secvențială automatizată a endostatelor și surselor radioactive, care include o combinație de aspecte clinice și radiobiologice în iradierea fracționată și care are mai multe avantaje față de prima metodă, cum ar fi: posibilitatea formării dozei de distribuție pentru fiecare pacient în parte, cu fixarea rigidă a endostatelor și abordare diferențiată de alegere a metodei de iradiere intracavitară, cu expunere minimală la radiație a personalului medical.

În tratamentul radiant al CCU, pe parcursul deceniilor, în practica mondială au fost folosite diferite surse radioactive, cum ar fi ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{252}Cf , ^{192}Ir . În Republica Moldova, RTIC a fost efectuată cu următoarele aparate: *AFAT-B* (instalată în anii 1970), *AFAT-BY* (instalată în anii 1980) și *GammaMed Plus* (instalată în anul 2006), ultimul utilizând sursa radioactivă ^{192}Ir , în prezent fiind cel mai răspândit radioizotop în radioterapia pacientelor cu CCU. Pe parcursul ultimelor decenii, tot mai multe clinici mondiale au trecut de la rata dozei mici (LDR, 0,4-2,0 Gy/h) și medii (MDR, 2-12 Gy/h) de radiație la folosirea în practică a ratei dozei înalte de radiație (HDR, > 12 Gy/h), ceea ce permite ca ședința de RTIC să fie realizată în timp scurt cu eficacitate înaltă, oferind un grad mai mare de confort pentru pacientă, iar uneori și lipsa necesității de spitalizare.

Până în prezent, în literatura de specialitate se discută pe larg alegerea regimului optim de fracționare a dozei în timp, precum și a DT în funcție de rata dozei de radiație folosite. Din anii 1970, în IMSP Institutul Oncologic au fost folosiți diferiți izotopi, cu diferită rată a dozei de radiație în RTIC a CCU, actualmente fiind folosit doar ^{192}Ir din momentul instalării în Departamentul *Radioterapie* a aparatului gamma-terapeutic *GammaMed Plus HDR 3/24*.

Planificarea dozimetrică individuală a RTIC joacă un rol foarte important în tratamentul CCU și este realizată prin: alegerea endostatelor ținând cont de caracteristicile anatomice ale organelor genitale ale pacientei și de forma de creștere tumorală, alegerea regimului optim de fracționare a dozei în timp și crearea planului dozimetric, care va avea un impact maximal asupra volumului-țintă, cu minimizarea dozei de radiație asupra organelor sănătoase înconjurătoare.

Planificarea dozimetrică este realizată în baza datelor obținute în urma simulării utilizând brațul *C-ARM*, cu efectuarea imaginii roentgenografice frontale a zonei implicate, prin care se vizualizează numărul de poziții ale sursei introduse în cavitatea uterină și distanța de la ovoizi, precum și poziția lor vizavi de endostatul central.

În mijlocul anilor 2000 au început să fie dezvoltate noi concepte de planificare tridimensională a RTIC în CCU, cu publicarea recomandărilor Asociației Ginecologilor The Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group și Asociației Americane American Image-Guided Brachytherapy Working Group privind utilizarea metodelor complexe de imagistică, precum rezonanța magnetică nucleară, ca bază pentru determinarea volumului-ținta în RTIC [80, 161], ulterior recomandările respective fiind revizuite și publicate în anul 2016 [55, 192, 196].

Planificarea tridimensională a RTIC se efectuează în volum, pe tumora restantă de la RTE (GTVres), în locul planificării convenționale pe punctele de referință (*A*, *B*). În anul 2011 au fost publicate rezultatele obținute de cercetătorii francezi, sub denumirea *Soutien aux Technologies Innovantes et Couteuses (STIC)*, care au comparat metodele 2D și 3D de RTIC, demonstrând rezultate superioare în ceea ce privește controlul local, dar și toxicitatea mai scăzută, exercitată asupra organelor de risc, utilizând ultima metodă [20]. Tot în acea perioadă, Haie-Meder și coaut., Potter și coaut. și Lindegaard și coaut. au publicat rezultatele privind controlul local la trei ani de monitorizare a pacientelor cu CCU după tratamentul radiant asociat, ajungând până la 95%, în funcție de stadiul maladiei, folosind RTIC ghidată de imagini [78, 122, 170].

În prezent, în practica mondială, în țările dezvoltate, efectuarea BT sub controlul vizualizării pe baza imaginilor obținute în urma TC / RMN este un lucru de rutină. În literatura de specialitate este discutată pe larg problema efectuării BT moderne sub controlul vizualizării în lipsa capacităților tehnice, într-un șir de țări cu dezvoltare economică scăzută. În astfel de cazuri, având în vedere capacitățile tehnice disponibile, nu este exclusă utilizarea a două imagini radiografice în proiecții diferite, cu scop de control al vizualizării. Acest lucru permite de a monitoriza geometria locației aplicatorului instalat în cavitatea uterina, cu calculul dozimetric ulterior pe punctele de referință.

În Departamentul *Oncologie Radiologică* al IMSP Institutul Oncologic, reieșind din capacitățile tehnice existente, planificarea RTIC rămâne cea convențională, pe punctele de referință, utilizând sistemul de planificare *Abacus*.

În pofida faptului că astăzi în practică se folosesc diferite regimuri de fracționare în BT, alegerea regimului optim rămâne încă o chestiune de dezbatere. Conform publicațiilor Societății Americane de Brahiterapie privind utilizarea surselor cu doză înaltă de iradiere HDR în tratamentul CCU, doza pe fracție trebuie să fie $< 7,5$ Gy și numărul fracțiilor de la 4 la 8, în funcție de doza pe fracție administrată. În secția *Oncologie Radiologică IV* a IMSP Institutul Oncologic, regimul de fracționare cel mai des utilizat reprezintă 7 Gy în punctul *A*, o dată în

patru zile, DT absorbită de la RTIC depinzând de stadiul maladiei, de dinamica regresiei tumorii din focarul primar și de metoda de RTE aplicată.

Asocierea celor două tipuri de radioterapie în tratamentul CCU se face în diferite combinații, în funcție de capacitățile tehnice ale instituției medicale, metoda de RTE utilizată, dar și de standardele interne de tratament al acestei maladii.

În secția *Radioginecologie*, în funcție de stadiul maladiei și dinamica regresului tumoral din focarul primar, RTIC era asociată la DT = 20–30 Gy pe regiunea pelvisului de la RTE, ulterior cu ecranare centrală și iradierea punctului B din două câmpuri opuse, BT fiind efectuată în zilele libere de RTE. Totuși, chiar și după absorbția acestor DT de la RTE (20–30 Gy), nu totdeauna se creează condiții optime pentru efectuarea RTIC. Din aceste considerente, în multe clinici din lume, RTIC este asociată la finalizarea RTE, când tumora din focarul primar este redusă la maxim în volum. Aplicarea ecranării centrale este argumentată prin scăderea dozei de radiație asupra vezicii urinare și a rectului, prin reducerea numărului de zile de aflare în staționar ale pacientei. Totuși, unii cercetători au demonstrat că erorile de poziționare a pacientei, insuficiența sistemelor calitative de imobilizare, umplerea fiziologică a organelor de risc în timpul tratamentului, mișcarea pacientei în timpul sesiunii de RTE pot duce la suprainradierația vezicii urinare și a rectului, la subdozaj în regiunile proximale ale parametriumurilor și la supradozaj în punctul A, ulterior cu dificultăți în calcularea dozelor totale absorbite [193].

Asocierea RTIC la finalizarea RTE ne permite să reducem numărul fracțiilor de RTIC, scăzând totodată atât incidența, cât și gradul toxicității postradice exercitate asupra mucoasei vaginului, vezicii urinare și rectului. Indiferent de combinațiile de asociere a acestor metode de radioterapie, DT absorbită recomandabilă în punctul A, în RTA a CCU local – avansat, este de 80–90 Gy, în echivalentul radiobiologic (EQD2) a câte 2 Gy pe fracție, zilnic, cinci zile pe săptămână, care poate fi calculat utilizând diferite modele matematice de planificare radiobiologică, cum ar fi modelul *liniar pătratic* (LQ model), doza nominală standardizată (NSD), în cercetarea noastră fiind aplicat modelul *timp – doză – fracție* (TDF).

Totuși, utilizarea doar a radioterapiei în tratamentul CCU local – avansat are un prognostic rezervat [130, 164]. Recidivarea și metastazarea maladiei după tratamentul radiant rămâne la nivelul de 40-52% în stadiile II–III, iar în stadiul IV A, indicatorii supraviețuirii fără recidivare rămân la cifrele de 25–37% [83, 148, 192].

Cu scop de ameliorare a indicatorilor SG și SFR, în practica mondială au fost folosite diferite combinații de radioterapie cu agenți atât fizici, cât și chimici. Diferite analize sistematice au demonstrat că efectul terapeutic al radiochimioterapiei este superior celui de radioterapie ca

monoterapie în tratarea CCU [74, 155, 230, 242, 259], astfel reducând nivelul de recidivare a maladiei cu 20–30% [266] și acționând asupra micrometastazelor în afara pelvisului [23].

Numeroase studii randomizate au demonstrat îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor radioterapiei în concomitență cu chimioterapia bazată pe cisplatină, ca urmare acest regim de radiochimioterapie a fost adoptat rapid în practica mondială [3].

Conform recomandărilor Societății Europene de Oncologie Medicală (European Society of Medical Oncology) din 2010, tratamentul de bază al CCU local – avansat rămâne radiochimioterapia [28, 46, 79, 135]. În calitate de radiosensibilizator, rămâne cisplatină în doză de 40 mg/m², o dată pe săptămână, pe parcursul RTE [61, 66, 234].

După publicarea rezultatelor a 18 studii randomizate privind radiochimioterapia pentru CCU local – avansat, cercetătorii din lumea întreagă continuă studiile privind aplicarea diferitor scheme și regimuri de radiochimioterapie, comparând între ele atât metodele moderne de RTE (3D CRT, IMRT, VMAT, RapidArc), cât și de asociere a RTIC în timpul fotonoterapiei, cu ecranare centrală sau fără la finalizarea RTE, precum și concomitența introducerii agenților chimioterapici, cu un singur agent (cisplatină) sau dubleți și tripleți, cu scopul ameliorării rezultatelor tratamentului, dar și scăderii toxicității exercitate asupra țesuturilor sănătoase. Rezultatele studiilor publicate ulterior au arătat o diversitate largă de utilizare a diferitor metode de RTE, de diferite regimuri de fracționare în timp a RTIC, dar și a diferitor agenți folosiți cu scop de radiosensibilizare, ca monopreparat sau în combinație cu alte chimiopreparate, acești factori depinzând de dotarea instituției medicale cu aparataj pentru planificare și tratament radiant, precumși de standardele interne de tratament al CCU.

În baza datelor literaturii internaționale de specialitate și având în vedere capacitățile tehnice ale IMSP IO, a fost elaborat și ulterior aprobat de Ministerul Sănătății *Protocolul Clinic National (PCN 142) privind cancerul cervical* (Gudima A. și coaut., 2011), ce a permis implementarea pe larg a cisplatinei în calitate de radiosensibilizant în RTA al CCU local – avansat în secția *Radioginecologie* (în prezent – *Oncologie Radiologica IV/ Brahiterapie*).

Odată cu implementarea planificării și realizării RTE conformaționale în IMSP IO în anul 2009, treptat au început să fie introduse noi metodologii de tratament, ținând cont de tendințele și recomandările internaționale.

În literatura națională sunt puține publicații privind rezultatele tratamentului radiant al pacientelor cu CCU local – avansat prin metode moderne de planificare și realizare a RTE concomitent cu monochimioterapia. Așadar, este necesar să fie studiată metodologia modernă de tratament radiant al acestui contingent de paciente, cu ulterioara implementarea în practica Republicii Moldova.

Această cercetare este prima realizată în Republica Moldova și ne permite să evaluăm rezultatele imediate și cele la distanță ale tratamentului radiant utilizând metode moderne de planificare și realizare a RTE, în concomitență cu radiosensibilizant sau fără, ce deasemenea poate să contureze direcțiile și perspectivele dezvoltării tratamentului efectiv acordat pacienților cu CCU local – avansat în Republica Moldova.

Având în vedere posibilitățile tehnice ale IMSP Institutul Oncologic pe perioada cercetării, actualitatea problemei constă în implementarea pe larg a utilizării metodelor moderne de planificare dozimetrică individuală și tratamentului radiant extern tridimensional conformațional al pacienților cu CCU local – avansat în concomitență cu un radiomodificator, pentru îmbunătățirea rezultatelor terapiei.

Pentru evaluarea comparativă a rezultatelor terapeutice, au fost analizate rezultatele imediate ale tratamentului radiant asociat, indicatorii supraviețuirii generale și fără recidivare, localizarea recidivelor, incidența și localizarea metastazelor, toxicitatea postradică acută și cea tardivă asupra organelor de risc.

Pentru atingerea scopului și a obiectivelor cercetării, au fost prelucrate și prezentate datele finale privind 152 de pacienți cu CCU local – avansat cu stadiile IIB, IIIA și IIIB, tratate în secția *Radioginecologie*.

Materialul clinic a fost împărțit în două loturi. **Lotul de control** (L_0) a cuprins 78 de pacienți cu CCU local – avansat cărora li s-a efectuat RTE după metoda 3D CRT la acceleratorul liniar, $df = 2$ Gy, până la $DT = 20-30$ Gy în punctele *A* și *B* (în funcție de regresul tumorii din focarul primar), urmată de ecranarea centrală, cu ulterioară asociere a RTIC, la aparatul *GammaMed Plus HDR*, cu $df = 7$ Gy în punctul *A*, o dată în patru zile, până la $DT = 35-42$ Gy în punctul *A*, cu continuarea fotonoterapiei pe punctul *B* până la $DT = 40-46$ Gy. RTIC se efectua în zilele libere de RTE. DT absorbită de la RTA a constituit 84,7 (79-95) Gy în punctul *A* și 56,7 (51,2-59,8) Gy în punctul *B*.

Factorul TDF de RTIC a constituit 90-108 unități în punctul *A*, de la RTA a constituit 130-157 unități în punctul *A*. Mărirea factorului TDF se obținea datorită creșterii dozei de la RTE, luând în considerație nivelul de avansare a procesului canceros.

Lotul de cercetare (L_1) a fost constituit din 74 de pacienți cu CCU local – avansat cărora li s-a efectuat RTE după metoda 3D CRT la acceleratorul liniar cu $df = 2$ Gy până la $DT = 46-50$ Gy în punctele *A* și *B*, în asociere concomitentă cu monochimioterapie bazată pe cisplatină 40 mg/m² săptămânal, până la cinci infuzii, urmată de RTIC la aparatul *GammaMed Plus HDR*, $df = 7$ Gy, în punctul *A*, o dată în patru zile, până la $DT = 21-28$ Gy în punctul *A*. DT de la RTA a constituit 89,3 (79-93) Gy în punctul *A* și 57,2 (52,3-59,6) Gy în punctul *B*.

Factorul TDF de la RTIC a constituit 54–72 unități în punctul A, de la RTIC a constituit 130–154 unități în punctul A. Mărirea factorului TDF se realiza datorită sporirii dozei de la RTE, luând în considerație nivelul de avansare a procesului canceros.

Conform observațiilor noastre, majoritatea pacientelor (65,7%) erau tinere, cu vârsta cuprinsă între 30 și 49 de ani.

Diagnosticul maladiei era stabilit în urma examenului ginecologic în valve și pe baza rezultatului histologic. Stadiul maladiei era determinat conform *Clasificării TNM* (ediția 7) și *Clasificării FIGO* din 2009, pe baza examenului bimanual, USG organelor abdominale și a pelvisului, roentgenografiei cutiei toracice și, la necesitate, scintigrafiei osoase. La toate pacientele în mod standardizat, înainte de inițierea tratamentului radiant, erau colectate privind analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui și analiza generală a urinei. Pentru pacientele incluse în L₁ era calculată suprafața corpului.

Contingentul principal al pacientelor incluse în studiu a fost diagnosticat cu stadiul IIIB (T3bNxM0), în L₁ fiind 48,6±5,8% (n=36) paciente, în comparație cu L₀ – 47,4±5,7% (n=37) paciente (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 pacientele cu stadiul IIIA (T3aNxM0): 12,2±3,8% (n=9) paciente din L₁ și 15,4±4,1% (n=12) din L₀ (p>0,05).

Conform formei de creștere anatomică a procesului canceros, pacientele incluse în studiu au fost repartizate în felul următor: în L₁, forma endofită de creștere s-a înregistrat la 39,2±5,7% (n=29) de paciente, în comparație cu 35,9±5,4% (n=28) în L₀ (p>0,05); forma mixtă – la 36,5±5,6% (n=27) din L₁ versus 37,2±5,5% (n=29) din L₀ (p>0,05); forma exofită a fost diagnosticată la 18,9±4,6% (n=14) paciente în L₁, în comparație cu 19,2±4,5% (n=15) în L₀ (p>0,05), iar forma infiltrativă de creștere a tumorii – la 5,4±2,6% (n=4) bolnave din L₁ versus 7,7±3,0% (n=6) din L₀ (p>0,05).

Conform răspândirii procesului tumoral în spațiile parametrale, în L₁: bilateral – 51,4±5,8% (n=38) cazuri, dreapta – 29,7±5,3% (n=22), stânga – 18,9±4,6% (n=14); în L₀: bilateral – 52,6±5,7% (n=41) cazuri, dreapta – 26,9±5,0% (n=21) și, respectiv, 20,5±4,6% (n=16) pe stânga (p>0,05).

În general, observăm că majoritatea pacientelor incluse în studiu sunt cu stadiul IIIB (48%), cu forma endofită de creștere (37,5%) și infiltrația spațiilor parametrale bilateral (52%), ceea ce reprezintă factori de prognostic nefavorabil.

Diagnosticul clinic la toate pacientele a fost verificat morfologic și, în majoritatea cazurilor, în ambele loturi a fost atestat carcinom pavimentos cheratinizat – în 70 (46%) cazuri,

carcinom pavimentos necheratinizat – în 57 (37,5%) cazuri și carcinom slab diferențiat – în 25 (16,4%) cazuri.

Analizând datele privind comorbiditățile asociate la pacientele cu CCU local – avansat, concluzionăm că prima poziție o ocupă obezitatea de diferit grad – 47 (31%) cazuri, urmată de afecțiunile tractului gastrointestinal – 39 (25,6%), afecțiunile cardiovasculare – 34 (22,3%), afecțiunile bronhopulmonare – 20 (13,1%) cazuri, cele urogenitale – 17 (11,2%) și alte comorbidități – 6 (4%) cazuri.

În procesul de colectare a anamnezei, majoritatea pacientelor incluse în studiu prezentau acuze la simptome asociate. Totuși, sindromul algic a fost principala cauză care a decis pacienta să se adreseze la medic și a fost prezent în 112 (73,7%) cazuri, urmat de eliminările patologice – 47 (30,1%) cazuri, hemoragie – 24 (15,8%), dereglări genitourinare – 20 (13,1%), dereglări ale tractului gastrointestinal – 10 (6,6%) cazuri și simptome generale – 8 (5,3%) cazuri.

Toate pacientele au primit RTA definitivă. RTE era efectuată la acceleratorul liniar *CLINAC DHX*, 15 MeV. Iradierea focarului primar și a regiunilor de metastazare regională era efectuată identic în ambele loturi.

Este de menționat faptul că metodele de RTA au fost diferite în cele două loturi. Odată cu apariția posibilității planificării și realizării RTE conformaționale în IMSP IO în anul 2009, treptat au început să se introducă noi metodologii de tratament, ținând cont de tendințele și recomandările internaționale. Luând în considerație metoda standardizată de tratament radiant în secția *Radioginecologie*, au fost formate două loturi, cu următoarele metode de asociere a RTE cu RTIC.

I etapă a tratamentului

RTE a fost efectuată utilizând metoda 3D CRT, “box”, cu patru câmpuri (anteroposterior, posteroanterior și două câmpuri laterale). Dimensiunile câmpurilor erau în funcție de răspândirea procesului tumoral și caracteristicile individuale ale pacientei și variau între 16 x 18 cm și 20–23 cm. DF = 2 Gy în punctele A și B, în fiecare zi, cinci zile pe săptămână până la DT absorbită 46–50 Gy în L₁ și 20–30 Gy în L₀. Ulterior se trecea la a II-a etapă de tratament.

II etapă a tratamentului

RTIC a fost efectuată la aparatul gamma-terapeutic *GammaMed Plus HDR* utilizând sursa radioactivă ¹⁹²Ir. DF = 7 Gy în punctul A, o dată în patru zile.

• În L₁ era efectuată în 3–4 fracții, până la DT = 21–28 Gy în punctul A. Durata tratamentului radiant intracavitar a constituit 2–3 săptămâni.

• În L_0 era efectuată în 5–6 fracții, până la $DT = 35–42$ Gy în punctul A. Durata tratamentului radiant intracavitar a constituit 4–5 săptămâni. RTE a continuat cu ecranarea centrală, din două câmpuri opuse (anteroposterior și posteroanterior) până la DT absorbită 40–46 Gy în punctul B.

În L_1 , RTE a fost efectuată în concomitență cu monochimioterapia bazată pe cisplatină, 40 mg/m², săptămânal, o dată pe săptămână, începând cu prima sau a doua zi de la inițierea tratamentului radiant, până la cinci administrări. Infuzia de radiosensibilizant era suspendată în cazul dezvoltării toxicității de gradul ≥ 2 și la refuzul pacientei. Continuarea administrării citostaticului avea loc la jugularea toxicității de gradul ≥ 2 .

Dezvoltarea reacțiilor toxice a servit drept motiv pentru neadministrarea radiosensibilizantului după programul radical planificat; din 74 de paciente, doar la 45 (60,8%) a fost posibilă administrarea de citostatic de cinci ori.

Numărul mediu de administrare de citostatic era de $4,46 \pm 0,09$ (ÎI_{95%} : 4,284–4,636).

Durata medie de RTA la pacientele din ambele loturi a constituit $42,05 \pm 0,43$ zile.

Evaluarea clinică a efectului terapeutic al tratamentului radiant asociat, în funcție de lot, a fost efectuată pe baza următoarelor criterii:

- Rezultatele imediate ale radioterapiei asociate;
- Rezultatele la distanță ale radioterapiei asociate, prezentate prin supraviețuirea fără recidivare și cea generală la 36 de luni de la finalizarea tratamentului și incidența metastazelor;
- Toxicitatea postradică acută;
- Toxicitatea postradică tardivă.

Analiza regresiei tumorale din focarul primar și spațiile parametrale, în timpul tratamentului radiant, se efectua conform criteriilor *RECIST*, pentru fiecare pacientă inclusă în studiu, prin inspecția în valve, examenul ginecologic bimanual și, la necesitate, rectovaginal. Pe fondul RTE – I etapă a tratamentului radiant asociat – s-a observat că la DT absorbită de 20–30 Gy 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. Răspunsul tumoral era mai evident în lotul cu monochimioterapie deja după a 3-a administrare de cisplatină, DT absorbită de la RTE constituind 20–24 Gy pe regiunea pelvisului. Regresul tumorii din focarul primar deasemenea era mai evident în L_1 .

La doza totală de 36-40 Gy de la RTE, în ambele loturi 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 concomitent cu RTE. La DT de 46 Gy pe regiunea pelvisului de la fotonoterapie, clinic, la majoritatea pacientelor s-a constatat regresul infiltratelor tumorale din spațiile parametrale. În 9,4% (7) cazuri din lotul de cercetare, DT de la RTE era administrată până la 50 Gy, caracteristic pentru pacientele cu stadiul III B, cu infiltrație bilaterală până la oasele pelvisului.

La asocierea RTIC, la DT = 35 Gy în punctul A, în 80,7% (n=63) cazuri s-a înregistrat regresul clinic total din focarul primar în L₀, iar în 75,7% (n=56) cazuri –în lotul de cercetare la DT = 21 Gy în punctul A.

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

Analizând datele privind rezultatele imediate finale ale tratamentului radiant, conform criteriului *RECIST*, s-a obținut regres clinic total din focarul primar în 74 cazuri în L₁ comparativ cu 72 cazuri în L₀, fiind de 1,1 ori mai frecvent în lotul de cercetare (RR = 1,1, ÎI 95%: 1,0161–1,1550, p = 0,1743), iar pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratate 13 paciente (NNT=13), diferența dintre loturi fiind ne semnificativă statistic.

Regres clinic din spațiile parametrale s-a înregistrat la 74 paciente din L₁, în comparație cu 69 din L₀, fiind de 1,1 ori mai frecvent în lotul de cercetare (RR = 1,1, ÎI 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 fiind de asemenea ne semnificativă statistic între loturi.

Stabilizarea și progresarea procesului tumoral, în timpul tratamentului radiant, nu s-au înregistrat în ambele loturi.

Rezultatele la distanță ale tratamentului reprezintă indicatorul principal al eficacității radioterapiei asociate la pacientele cu CCU local – avansat, monitorizarea pacientelor fiind efectuată pe intervale de timp, cu ulterioara înregistrare a datelor.

Progresarea locală a maladiei în spațiile parametrale s-a înregistrat la 1,3±1,3% (n=1) pacientă din L₀, în perioada de monitorizare 3–6 luni de la finalizarea RTA, fiind cu regres incomplet a tumorii din spațiile parametrale atât la finele tratamentului, cât și după realizarea lui, acest interval fiind fără “eveniment” în L₁.

Analiza SG între loturi a înregistrat o diferență ne semnificativă statistic, oricum se observa o tendință mai înaltă de supraviețuire în L_1 , fiind de $79,8 \pm 4,7\%$, în comparație cu L_0 – $71,8 \pm 5,1\%$ ($p = 0,2547$). A fost efectuată analiza indicatorilor SG pe stadii, în funcție de tratamentul aplicat. În L_1 , pentru stadiul IIB s-au înregistrat 100% de supraviețuire la 12 și la 24 luni și $93,1 \pm 4,7\%$ la 36 luni; IIIA – 100%, 100% și, respectiv, $88,9 \pm 10,5\%$; IIIB – 100%, $91,7 \pm 4,6\%$ și $66,7 \pm 8,0\%$. În L_0 , indicatorii SG au fost: IIB – 100%, $96,6 \pm 3,4\%$ și $86,2 \pm 6,4\%$; IIIA – $91,7 \pm 8,0\%$, $83,3 \pm 10,8\%$, $83,3 \pm 10,8\%$ și IIIB – $97,3 \pm 2,7\%$, $81,1 \pm 6,4\%$ și, respectiv, $56,8 \pm 8,1\%$. În perioada 24–36 de luni au fost înregistrate 5 cazuri de deces – 3 în L_1 și 2 în L_0 .

Supraviețuirea fără recidivare a fost semnificativ mai înaltă în L_1 – $75,7 \pm 5,0\%$, în comparație cu L_0 – $56,4 \pm 3,3\%$ ($p = 0,0138$). Indicatorii supraviețuirii fără recidivare la 12, 24 și 36 de luni, în funcție de stadiul maladiei, în L_1 au fost: pentru stadiul IIB – 100%, $93,1 \pm 4,7\%$ și $89,7 \pm 5,7\%$; pentru stadiul IIIA – 100%; $88,9 \pm 10,5\%$ și $77,8 \pm 13,9\%$; pentru stadiul IIIB – $94,4 \pm 3,8\%$, $75,0 \pm 7,2\%$ și $63,9 \pm 8,0\%$. În L_0 , indicatorii supraviețuirii fără recidivă au constituit: pentru stadiul IIB – $93,1 \pm 4,7\%$, $86,2 \pm 6,4\%$, $82,8 \pm 7,0\%$; pentru stadiul IIIA – $91,7 \pm 8,0\%$, $66,7 \pm 13,6\%$, $58,3 \pm 14,2\%$; pentru stadiul IIIB – $81,1 \pm 6,4\%$, $62,2 \pm 7,7\%$ și $48,6 \pm 8,2\%$.

Localizarea preferențială a recidivelor a fost în spațiile parametrale în ambele loturi, la paciențele cu procesul primar voluminos în bazinul mic: $25,6 \pm 4,9\%$ ($n=20$) paciențe din L_0 , în comparație cu $16,2 \pm 4,3\%$ ($n=12$) paciențe din L_1 ($p > 0,05$), urmate de vagin cu $10,3 \pm 3,4\%$ ($n=8$) paciențe din L_0 versus $5,4 \pm 2,6\%$ ($n=4$) din L_1 ($p > 0,05$), ultima poziție fiind ocupată de recidivarea maladiei pe colul uterin la $7,6 \pm 3,1\%$ ($n=6$) paciențe din L_0 versus $2,7 \pm 1,9\%$ ($n=2$) din L_1 ($p > 0,05$).

Decesul paciențelor a fost cauzat de progresarea maladiei sub formă de recidivare și metastazare, cu manifestare în diferite perioade de timp.

Metastazarea maladiei a fost semnificativ mai joasă în L_1 – $17,6 \pm 4,4\%$ ($n=13$), în comparație cu L_0 – $32,1 \pm 5,4\%$ ($n=25$) ($p = 0,0457$). Analizând datele la 36 de luni de monitorizare a paciențelor, s-au înregistrat metastaze: în ganglionii limfatici paraaortali la $5,4 \pm 2,6\%$ ($n=4$) paciențe, în g/l pelvieni – la $4,1 \pm 2,3\%$ ($n=3$), coloana vertebrală – $4,1 \pm 2,3\%$ ($n=3$), plămâni – $2,7 \pm 1,9\%$ ($n=2$) și ficat – $1,4 \pm 1,3\%$ ($n=1$) pacientă din L_1 , în comparație cu $10,2 \pm 3,7\%$ ($n=8$), $7,7 \pm 3,1\%$ ($n=6$), $6,4 \pm 2,8\%$ ($n=5$), $3,8 \pm 2,2\%$ ($n=3$), $2,6 \pm 1,8\%$ ($n=2$) și în creier – la $1,3 \pm 1,3\%$ ($n=1$) pacientă din L_0 .

Detectarea simultană a recidivelor și metastazelor s-a înregistrat la $5,4 \pm 2,6\%$ ($n=4$) paciențe din L_1 versus $7,7 \pm 3,0\%$ ($n=6$) paciențe din L_0 .

Pentru evaluarea obiectivă a eficacității terapeutice a două tipuri de RTA, a fost analizată toxicitatea postradică acută și cea tardivă asupra vezicii urinare, tractului gastrointestinal

inferior, vaginului, precum și indicatorii sângelui conform clasificării Grupului de Radioterapie Oncologică în comun cu Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratatamentul Cancerului *RTOG/EORTC* din 1995.

Tratamentul radiant asociat a fost tolerat satisfăcător în ambele loturi, totuși la majoritatea pacienților s-a observat o reacție generală, fiind mai pronunțată în lotul cu monochimioterapie, caracterizată prin grețuri, slăbiciune generală, indispoziție, diminuarea poftelor de mâncare și fatigabilitate.

Toxicitatea postradică acută asupra vezicii urinare a fost fără diferență statistic semnificativă între intensitatea și incidența toxicității ($p > 0,05$), același lucru s-a observat și analizând datele privind tractul gastrointestinal inferior și mucoasa vaginului ($p > 0,05$).

În ceea ce privește indicatorii toxicității asupra indicatorilor sângelui periferic, în general, toxicitatea postradică a avut o incidență mai înaltă în L_1 , cauzată de radiosensibilizantul administrat concomitent cu RTE.

Diferență semnificativă statistic a fost obținută la analiza datelor 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 de citostatic pe parcursul radioterapiei externe. Toxicitatea acută exercitată asupra nivelului trombocitelor și neutrofilelor a înregistrat o diferență dintre loturi ne semnificativă statistic ($p > 0,05$). Au fost înregistrate semne de toxicitate asupra indicatorilor sângelui periferic în L_1 în 21% cazuri și în termen de până la 12 luni de la finalizarea radioterapiei asociate. Frecvența toxicității postradice tardive asupra mucoasei vaginului a fost mai înaltă în L_0 , fapt datorat aplicării unui număr mai mare de ședințe de radioterapie intracavitară, ceea ce a necesitat un tratament antiinflamator local timp îndelungat, dar fără diferență statistic semnificativă între loturi ($p > 0,05$). Diferență ne semnificativă statistic s-a atestat și pentru vezica urinară și rect ($p > 0,05$). Pe parcursul monitorizării pacienților, nu au fost înregistrate cazuri de toxicitate postradică severă ≥ 3 .

După cum arată studiul nostru, rezultatele obținute după RTA în concomitență cu monochimioterapia bazată pe cisplatină nu contrazic datele literaturii de specialitate, mărind semnificativ perioada supraviețuirii fără recidivare, cu îmbunătățirea controlului local, în comparație cu RTA fără radiosensibilizant, scăzând totodată rata metastazelor la distanță, cu ameliorarea calității vieții acestor pacienți. Din rezultatele cercetării observăm tendința de creștere a indicatorilor SG în lotul cu cisplatină, rezultate similare fiind descrise și în publicațiile internaționale [22]. În pofida faptului că toxicitatea postradică acută din partea indicatorilor sangvini are o incidență mai înaltă în timpul tratamentului radiochimioterapic, ei se normalizează în scurt timp după finalizarea tratamentului radiant, tolerabilitatea acestuia fiind satisfăcătoare.

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 fond 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 paciente 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.

BIBLIOGRAFIA

1. A phase II study of bevacizumab în combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: preliminary results of RTOG 0417. [May;2014]. Schefter T.E., Winter K., Kwon J.S., et al.
2. American Brachytherapy Society Cervical Cancer Brachytherapy Task Group [May;2014]. Viswanathan A., Thomadsen B.
3. Au-Yeung G., Mileskin L., Bernshaw D.M., et al. Radiation with cisplatin or carboplatin for locally advanced cervix cancer: the experience of a tertiary cancer centre. In: J. Med. Imaging Radiat. Oncol., 2013, nr. 57, p. 97–104.
4. Azad S.K., Choudhary V. Treatment results of radical radiotherapy of carcinoma uterine cervix using external beam radiotherapy and high dose rate intracavitary radiotherapy. In: J. Cancer Res. Ther., 2010, nr. 6, p. 482–486.
5. Bahreyni Toossi M.T., Abdollahi M., Ghorbani M. A Monte Carlo study on dose distribution validation of GZP6⁶⁰Co stepping source. In: Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2013, nr. 18(2), p. 112-116.
6. Balgobind B.V., Koedooder K., Ordoñez Zúñiga D., et al. A review of the clinical experience in pulsed dose rate brachytherapy. In: The British Journal of Radiology, 2015, nr. 88(1055), p. 20150310.
7. Banerjee S., Mahantshetty U., Shrivastava S. Brachytherapy in India – a long road ahead. In: J. Contemp. Brachytherapy, 2014, nr. 6, p. 331–335.
8. Bonomi P., Blessing J.A., Stehman F.B., et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. In: J. Clin. Oncol., 1985, Aug., nr. 3(8), p. 1079–1085.
9. Bosch F.X. The path to eliminate cervical cancer in the world and the challenges of professional education. In: Vaccine, 2013, nr. 31, suppl. 7.
10. Brockbank E., Kokka F., Bryant A., et al. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. In: The Cochrane database of systematic reviews, 2011, nr. 4:CD008217.
11. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.
12. Cancer: Registrul Național, Republica Moldova, 2018.
13. Cernat Victor, Punga Janna. Profilaxia cancerului. Academia de Științe a Moldovei, Inst. Oncologie din Moldova. Chișinău: Pontos, 2014.

14. Cetina L., Rivera L., Hinojosa J., et al. Routine management of locally advanced cervical cancer with concurrent radiation and cisplatin. Five-year results. In: *BMC Womens Health*, 2006, nr. 6, p. 3.
15. Chadwick K.H., Leenbhouts H.P. A molecular theory of cell survival. In: *Phys. Med. Biol.*, 1973, vol. 18, p. 78–87.
16. Chai Y., Wang T., Wang J., et al. Radical hysterectomy with adjuvant radiotherapy versus radical radiotherapy for FIGO stage IIB cervical cancer. In: *BMC Cancer*, 2014, nr. 14, p. 63.
17. Chakraborty S., Geetha M., Dessai S., Patil V.M. How well do elderly patients with cervical cancer tolerate definitive radiochemotherapy using RapidArc? Results from an institutional audit comparing elderly versus younger patients. In: *Ecancermedicalscience*, 2014, nr. 8, p. 484.
18. Chang L., Graham P., Hao J., et al. Cancer stem cells and signaling pathways in radioresistance. In: *Oncotarget*, 2016, nr. 7, p. 11002–11017.
19. Chang Y., Yang Z.Y., Li G.L., et al. Correlations between radiation dose in bone marrow and hematological toxicity in patients with cervical cancer: a comparison of 3DCRT, IMRT, and RapidARC. In: *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016, nr. 26, p. 770–776.
20. Charra-Brunaud C., Levitchi M., Delannes M. Dosimetric. Clinical results of a french prospective study of 3D brachytherapy for cervix carcinoma. In: *Radiother. Oncol.*, 2011, nr. 99(S57).
21. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: Individual patient data meta-analysis. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010:CD008285.
22. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. Review. In: *J. Clin. Oncol.*, 2008, vol. 26 (35), p. 5802–5812.
23. Chen C.C., Wang L., Lin J.C., et al. The prognostic factors for locally advanced cervical cancer patients treated by intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy. In: *J. Formos Med. Assoc.*, 2015, nr. 114, p. 231–237.
24. Chen Z., Carlson D.J. Radiobiological models in brachytherapy treatment planning and evaluation. In: *Med. Phys.*, 2013, nr. 40, p. 535.

25. Chua G.W.Y., Foo Y.W., Tay G.H., Tan D.B.H. Assessing dose contribution to pelvic lymph nodes in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. In: *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 2017, nr. 9(4), p. 345-353.
26. Chuong M.D., Freilich J.M., Hoffe S.E., et al. Intensity-modulated radiation therapy vs. 3D conformal radiation therapy for Squamous cell carcinoma of the Anal Canal. In: *Gastrointest. Cancer Res.*, 2013, nr. 6(2), p. 39–45.
27. Cihoric N., Tsikkinis A., van Rhoon G., et al. Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry. In: *Int. J. Hyperthermia*, 2015, nr. 31, p. 609–614.
28. Colombo N., Carinelli S., Colombo A., et al. ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Ann. Oncol.*, 2012, nr. 23, suppl. 7, p. 27–32.
29. Conformal Therapy: Treatment Planning, Treatment Delivery, and Clinical Results. In: Gunderson L., Tepper J. editors. *Clinical radiation oncology*. Third edition. 2012.
30. Cox J.D. et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, Mar. 30, nr. 31(5), p. 1341-1346.
31. Crezee J., van Leeuwen C.M., Oei A.L., et al. Biological modelling of the radiation dose escalation effect of regional hyperthermia in cervical cancer. In: *Radiation Oncology (London, England)*, 2016, nr. 11, p. 14.
32. Cui H., Qin Q., Yang M., et al. Bortezomib enhances the radiosensitivity of hypoxic cervical cancer cells by inhibiting HIF-1 α expression. In: *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, nr. 8(8), p. 9032-9041.
33. Curie E. Doubleday, Doran and Company, Inc. Garden City, New York: Country Life Press; 1937. *Madame Curie: A biography* by Eve Curie.
34. Datta N.R., Gomez Ordonez S., Gaipal U.S., et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. In: *Cancer Treat Rev.*, 2015, nr. 41, p. 742–753.
35. de Guadalupe C.-L.M., Hernández-Gallegos E., Vázquez-Sánchez A.Y., et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of astemizole on cervical cancer cells. In: *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2014, nr. 24, p. 824–828.
36. Deutsch E., Haie-Meder C., Bayar M.A., et al. Phase I trial evaluating the antiviral agent Cidofovir in combination with chemoradiation in cervical cancer patients. In: *Oncotarget*, 2016, nr. 7(18), p. 25549-25557.

37. Dimopoulos J.C., Petrow P., Tanderup K., et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. In: *Radiother. Oncol.*, 2012, nr. 103, p. 113–122.
38. Dose–volume histogram analysis of composite EQD2 dose distributions using the central shielding technique in cervical cancer radiotherapy Tamaki, Tomoaki et al. In: *Brachytherapy*, 2016 Sep.-Oct., nr. 15(5), p. 598-606.
39. Duenas-Gonzalez A., Orlando M., Zhou Y. et al. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective randomized phase III trial. In: *Gynecol. Oncol.*, 2012, vol. 126, nr. 3, p. 334-340.
40. 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. In: *J. Clin. Oncol.*, 2011, vol. 29, nr. 13, p. 1678-1685.
41. Eifel P.J., Berek J.S., Markman M.A. Cancer of the cervix, vagina and vulva. In: Vincet T., Devita J.R., Hellman S., Rosenberg S.A., editors. *Principles and practice of oncology*. 9th. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins and Wolter Kluwer, 2011. 1311 p.
42. Eifel P.J., Ho A., Khalid N., et al. Patterns of radiation therapy practice for patients treated for intact cervical cancer in 2005 to 2007: a quality research in radiation oncology study. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2014, nr. 89, p. 249–256.
43. Einck J.P., Hudson A., Shulman A.C., et al. Implementation of a high-dose-rate brachytherapy program for carcinoma of the cervix in Senegal: a pragmatic model for the developing world. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2014, nr. 89, 462–467.
44. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). In: *Eur. J. Cancer*, 2009, nr. 45(2), p. 228–247.
45. el Alaoui S., Lawry J., Griffin M. The cell cycle and induction of apoptosis in a hamster fibrosarcoma cell line treated with anticancer drugs: its importance to solid tumor chemotherapy. In: *J. Neurooncol.*, 1997, nr. 31 (1-2), p. 195-207.
46. Endo D., Todo Y., Okamoto K., et al. Prognostic factors for patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective analysis in a Japanese cohort. In: *Journal of Gynecologic Oncology*, 2015, nr. 26(1), p. 12-18.

47. Erpolat O.P., Alco G., Caglar H.B., et al. Comparison of hematologic toxicity between 3DCRT and IMRT planning in cervical cancer patients after concurrent chemoradiotherapy: a national multi-center study. In: *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2014, nr. 35(1), p. 62–66.
48. Espenel S., Garcia M.-A., Trone J.-C., et al. From IB2 to IIIB locally advanced cervical cancers: report of a ten-year experience. In: *Radiation Oncology (London, England)*, 2018, nr. 13, p. 16.
49. ESTRO Teaching course on Modern Brachytherapy Techniques, Lisbon, Portugal, June. 2002, vol. 1, 2. 773 p.
50. Fabbro M.I., Gladieff L., Guichard F., et al. Phase I study of irinotecan and cisplatin combination with pelvic radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A GINECO trial. In: *Gynecol. Oncol.*, 2010, vol. 117, nr. 2, p. 276–280.
51. Fenkell L., Assenholt M., Nielsen S.K., et al. Parametrial boost using midline shielding results in an unpredictable dose to tumor and organs at risk in combined external beam radiotherapy and brachytherapy for locally advanced cervical cancer. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, nr. 79, p. 1572–1579.
52. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. In: *Eur. J. Cancer*, 2013, nr. 49, p. 1374–1403.
53. Fields E.C., Weiss E. A practical review of magnetic resonance imaging for the evaluation and management of cervical cancer. In: *Radiation Oncology (London, England)*, 2016, nr. 11, p. 15.
54. Fleming N.D., Frumovitz M., Schmeler K.M., et al. Significance of lymph node ratio in defining risk category in node-positive early stage cervical cancer. In: *Gynecol. Oncol.*, 2015, January, nr. 136(1), p. 48–53.
55. Fokdal L., Sturdza A., Mazon R., et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. In: *Radiother. Oncol.*, 2016, nr. 120, p. 434–440.
56. Forhan S.E., Godfrey C.C., Watts D.H., Langley C.L. A systematic review of the effects of visual inspection with acetic acid, cryotherapy and loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia in HIV-infected women in low- and middle-income countries. In: *J. Acquir. Immune Defic. Syndrome*, 2015, nr. 68(3), p. 350–356.

57. Forrest J., Presutti J., Davidson M., et al. Dosimetric Planning Study Comparing Intensity-modulated Radiotherapy with Four-field Conformal Pelvic Radiotherapy for the Definitive Treatment of Cervical Carcinoma. In: *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 2012, nr. 24(4), p. 63–70.
58. Franken N.A., Oei A.L., Kok H.P., et al. Cell survival and radiosensitisation: modulation of the linear and quadratic parameters of the LQ model (Review). In: *Int. J. Oncol.*, 2013, nr. 42, p. 1501–1515.
59. Fu H.-C., Yang Y.-C., Chen Y.-J., et al. Increased expression of SKP2 is an independent predictor of locoregional recurrence in cervical cancer via promoting DNA-damage response after irradiation. In: *Oncotarget*, 2016, nr. 7(28), p. 44047-44061.
60. 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. In: *Medicine*, 2017, nr. 96(2):e5853.
61. Fujiwara M., Isohashi F., Mabuchi S., et al. Efficacy and safety of nedaplatin-based concurrent chemoradiotherapy for FIGO Stage IB2-IVA cervical cancer and its clinical prognostic factors. In: *J. Radiat. Res. (Tokyo)*, 2015, nr. 56, 305–314.
62. Gadducci A., Guerrieri M.E., Greco C. Tissue biomarkers as prognostic variables of cervical cancer. In: *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2013, nr. 86, p. 104–129.
63. Galic V., Herzog T.J., Lewin S.N., et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. In: *Gynecol. Oncol.*, 2012, nr. 125, p. 287–291.
64. Gandhi A.K. Novel agents and treatment techniques to enhance radiotherapeutic outcomes in carcinoma of the uterine cervix. In: *Annals of Translational Medicine*, 2016, nr. 4(3), p. 49.
65. Gandhi A.K., Sharma D.N., Rath G.K., et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2013, nr. 87, p. 542-548.
66. Gandhi A.K., Sharma D.N., Rath G.K. Concurrent chemoradiation for carcinoma of cervix: what lies beyond? In: *J. Cancer Res. Ther.*, 2014, nr. 10, p. 227-228.
67. 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. In: *Radiat. Oncol.*, 2010, vol. 5, p. 84.

68. Georg P., Boni A., Ghabuous A., et al. Time course of late rectal-and urinary bladder side effects after MRI-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer.In: *Strahlenther Onkol.*, 2013, nr. 189, p. 535–540.
69. Georg P., Lang S., Dimopoulos J.C., et al. Dose-volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy.In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, nr. 79, p. 356–362.
70. Ghid Național de tratament și îngrijiri în patologia colului uterin. Chișinău, 2010.
71. Gill B.S., Lin J.F., Krivak T.C., et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements.In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2014, nr. 90, p. 1083–1090.
72. Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020/Cancer by the Numbers. 2015,p. 5.
73. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide în 2012.
74. Greer B.E., Koh W.J., Abu-Rustum N.R., et al. Cervical cancer.In: *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2010, nr. 8, p. 1388–1416.
75. Grillo F., Vallée J., Chauvin P. Inequalities în cervical cancer screening for women with or without a gynaecological follow-up, in Paris, France. In: *Prev. Med.*, 2012, nr. 24.
76. Grover S., Harkenrider M.M., Cho L.P., et al. Image Guided Cervical Brachytherapy: 2014 Survey of the American Brachytherapy Society.In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2016, nr. 94, p. 598-604.
77. Guedea F., Torrecilla J.L., Londres B., et al. Patterns of care for brachytherapy in Europe: updated results for Spain.In: *Clin. Transl. Oncol.*, 2012, nr. 14, p. 36–42.
78. Haie-Meder C., Chargari C., Rey A., et al. MRI-based low dose-rate brachytherapy experience in locally advanced cervical cancer patients initially treated by concomitant chemoradiotherapy.In: *Radiother. Oncol.*, 2010, nr. 96, p. 161–165.
79. Haie-Meder C., Morice P. Castiglione M. MESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Ann. Oncol.*, 2010, –nr. 21, – suppl. 5, v37–v40, p.63-64.
80. Haie-Meder C., Potter R., Van Limbergen E. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image-based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV.In: *Radiother. Oncol.*, 2005, nr. 74, p. 235–245.

81. Hallac R.R., Ding Y., Yuan Q., et al. Oxygenation in Cervical Cancer and Normal Uterine Cervix assessed using BOLD MRI at 3 T. In: *NMR in biomedicine*, 2012, nr. 25(12), p. 1321-1330.
82. Han K., Milosevic M., Fyles A., et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. In: *International Journal of Radiation Oncology / Biology / Physics*, 2013, nr. 87(1), p. 111–119.
83. Hanna T., Delaney G., Barton M. The population benefit of radiotherapy for gynaecological cancer: Local control and survival estimates. In: *Radiother. Oncol.*, 2016, nr. 120 (3), p. 370-377.
84. Hannoun-Levi J.-M., Peiffert D. Dose rate in brachytherapy using after-loading machine: pulsed or high-dose rate? In: *Cancer Radiother.*, 2014, nr. 18, p. 437–440.
85. Haworth A., Williams S., Reynolds H., et al. Validation of a radiobiological model for low-dose-rate prostate boost focal therapy treatment planning. In: *Brachytherapy*, 2013, nr. 12, p. 628–636.
86. Heo S.H., Shin S.S., Kim J.W., et al. Pre-Treatment Diffusion-Weighted MR Imaging for Predicting Tumor Recurrence in Uterine Cervical Cancer Treated with Concurrent Chemoradiation: Value of Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficients. In: *Korean Journal of Radiology*, 2013, nr. 14(4), p. 616-625.
87. Huang E.Y., Chanchien C.C., Lin H., et al. Galectin-1 is an independent prognostic factor for local recurrence and survival after definitive radiation therapy for patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2013, nr. 87, p. 975–982.
88. Huang E.Y., Sun L.M., 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. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2013, nr. 85(1), p. 123–128.
89. Huang Z., Mayr N.A., Gao M. et al. Onset time of tumor repopulation for cervical cancer: first evidence from clinical data. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, nr. 84, p. 478–484.
90. Hui B., Zhang Y., Shi F., et al. Association Between Bone Marrow Dosimetric Parameters and Acute Hematologic Toxicity in Cervical Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy: Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy. In: *Int. J. Gynec. Cancer*, 2014, nr. 24(9), p. 1648-1652.

91. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization. *Latest world cancer statistics*. Press release №223, 12 December 2013.
92. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy: ICRU Report 50. Bethesda, MD: International Commission of Radiation Units and Measurements, 1993. Сокр. пер. с англ. МКРЕ-50. Назначение, протоколирование и отчетность по фотонной терапии. В: Мед. Физика, 1998, №5, с. 28–32.
93. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 62. Bethesda, MD: International Commission of Radiation Units and Measurements – 1999.
94. Jamema S.V.J., Kirisits C., Mahantshetty U., et al. Comparison of DVH parameters and loading patterns of standard loading, manual and inverse optimization for intracavitary brachytherapy on a subset of tandem/ovoid cases. In: *Radiother. Oncol.*, 2010, nr. 97, p. 501–506.
95. Jemal A., Bray F., Center M., et al. Global cancer statistics. In: *CA Cancer J. Clin.*, 2011, nr. 61, p. 69–90.
96. Ju S.G., Huh S.J., Shin J.S., et al. Different effects of bladder distention on point A-based and 3D-conformal intracavitary brachytherapy planning for cervical cancer. In: *J. Radiat. Res.*, 2013, nr. 54, p. 349–356.
97. Karlsson J., Dreifaldt A.-C., Mordhorst L.B., Sorbe B. Differences in outcome for cervical cancer patients treated with or without brachytherapy. In: *Brachytherapy*, 2016, nr. 16, p. 133–140.
98. Katki H.A., Wentzensen N. How might HPV testing be integrated into cervical screening? In: *Lancet Oncol.*, 2012, vol. 13, № 1, p. 8–10.
99. Kertscher G., Rosenfeld A., Beddar S., et al. In vivo dosimetry: trends and prospects for brachytherapy. In: *The British Journal of Radiology*, 2014, nr. 87(1041), p. 20140206.
100. Kharofa J., Morrow N., Kelly T., et al. 3-T MRI-based adaptive brachytherapy for cervix cancer: Treatment technique and initial clinical outcomes. In: *Brachytherapy*, 2014, nr. 13, p. 319–325.
101. Kim H.S., Yoon G., Ryu J.Y., et al. Sphingosine kinase 1 is a reliable prognostic factor and a novel therapeutic target for uterine cervical cancer. *Oncotarget*, 2015, nr. 6, p. 26746–26756.

102. Kim T.E., Park B.J., Kwack H.S., et al. Outcomes and prognostic factors of cervical cancer after concurrent chemoradiation. In: *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2012, nr. 38, p. 1315–1320.
103. King G.C., Bloomer W.D., Kalnicki S., et al. Point dose variations with time during traditional brachytherapy for cervical carcinoma. In: *Med. Dosim.*, 2000, nr. 25, p. 77–80.
104. Kitagawa R., Katsumata N., Shibata T. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505. In: *J. Clin. Oncol.*, 2015, nr. 33(19), p. 2129–2135.
105. Klopp A.H., Eifel P.J. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer in 2010. In: *Curr. Oncol. Rep.*, 2010, nr. 13(1), p. 77–85.
106. Knaup C., Mavroidis P., Swanson G., et al. Inclusion of radiobiological factors in prostate brachytherapy treatment planning. In: *J. Radiother. Practice*, 2013, nr. 12, p. 163–172.
107. Kobayashi R., Yamashita H., Okuma K. Details of recurrence sites after definitive radiation therapy for cervical cancer. In: *Journal of Gynecol. Oncology*, 2016, nr. 27(2), p. 16.
108. Koh W.Y., Lim K., Tey J., et al. Outcome of 6 fractions of 5.3 Gray HDR brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for treatment of cervical cancer. In: *Gynecol. Oncol.*, 2013, nr. 131(1), p. 93–98.
109. Kokka F., Bryant A., Brockbank E., et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, nr. 4:CD010260.
110. Kong T.W., Chang S.-J., Paek J., et al. Comparison of concurrent chemoradiation therapy with weekly cisplatin versus monthly fluorouracil plus cisplatin in FIGO stage IIB-IVA cervical cancer. In: *Journal of Gynecologic Oncology*, 2012, nr. 23(4), p. 235–241.
111. Kudaka W., Nagai Y., Toita T., et al. Long-term results and prognostic factors in patients with stage III-IVA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy from a single institution study. In: *Int. J. Clin. Oncol.*, 2013, nr. 18, p. 916–921.
112. Kuroda Y., Murakami N., Morota M., et al. Impact of concurrent chemotherapy on definitive radiotherapy for women with FIGO IIIb cervical cancer. In: *Journal of radiation research*, 2012, nr. 53(4), p. 588–593.
113. Lee C.D. Recent developments and best practice in brachytherapy treatment planning. In: *The British Journal of Radiology*, 2014, nr. 87(1041), p. 20140146.

114. Lee H., Huh S.J., Oh D., et al. Radiation sigmoiditis mimicking sigmoid colon cancer after radiation therapy for cervical cancer: the implications of three-dimensional image-based brachytherapy planning. In: *Journal of Gynecologic Oncology*, 2012, nr. 23(3), p. 197-200.
115. Lee H.J., Kim Y.S., Shin S.S., et al. Long-term outcomes of concomitant chemoradiotherapy incorporating high-dose-rate brachytherapy to treat locally advanced cervical cancer. In: *Tumori*, 2012, nr. 98, p. 615–621.
116. Lee J., Lin J.-B., Sun F.-J., et al. Safety and efficacy of semiextended field intensity-modulated radiation therapy and concurrent cisplatin in locally advanced cervical cancer patients: An observational study of 10-year experience. *Staege. MS, ed. In: Medicine*, 2017, nr. 96(10):e6158.
117. Lei X., Qian C.Y., Qing Y., et al. Californium-252 brachytherapy combined with external-beam radiotherapy for cervical cancer: long-term treatment results. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, nr. 81(5), p. 1264–1270.
118. Li R., Liu G.Z., Luo S.Y., et al. Cyclin I promotes cisplatin resistance via Cdk5 activation in cervical cancer. In: *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2015, nr. 19, p. 4533–4541.
119. Li Z., Yang S., Liu L., Han S. A comparison of concurrent chemoradiotherapy and radiotherapy in Chinese patients with locally advanced cervical carcinoma: a multi-center study. In: *Radiation Oncology (London, England)*, 2014, nr. 9, p. 212.
120. Lim A., Sia S. Outcomes of chemoradiotherapy in cervical cancer – the Western Australian experience. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, nr. 82, p. 1431–1438.
121. Lim M.C., Lee M., Shim S.H., et al. Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. In: *Journal of Gynecologic Oncology*, 2017, nr. 28(3), p. 22.
122. Lindegaard J.C., Fokdal L.U., Nielsen S.K., et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. In: *Acta Oncol.*, 2013, nr. 52, p. 1510–1519.
123. Liu R., Wang X., Tian J.H., et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014, nr. 10:CD007563.
124. Liu S.-P., Huang X., Ke G.-H., Huang X.-W. 3D Radiation Therapy or Intensity-Modulated Radiotherapy for Recurrent and Metastatic Cervical Cancer: The Shanghai Cancer Hospital Experience. Ganti A.K., ed. In: *PLoS ONE*, 2012, nr. 7(6):e40299.

125. Mabuchi S., Isohashi F., Maruoka S., et al. Post-treatment follow-up procedures in cervical cancer patients previously treated with radiotherapy. In: *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2012, nr. 286, p. 179–185.
126. Mabuchi S., Isohashi F., Okazawa M., et al. Chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy involving paclitaxel and carboplatin in FIGO stage IIIB/IVA cervical cancer patients. In: *J. Gynecol. Oncol.*, 2017, Jan.; nr. 28(1), p. 15.
127. Mabuchi S., Okazawa M., Isohashi F., et al. Postoperative whole pelvic radiotherapy plus concurrent chemotherapy versus extended-field irradiation for early-stage cervical cancer patients with multiple pelvic lymph node metastases. In: *Gynecol. Oncol.*, 2011, nr. 120, p. 94–100.
128. Mabuchi S., Okazawa M., Kinose Y., et al. Comparison of the prognoses of FIGO stage I to stage II adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy. In: *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2012, nr. 22, p. 1389–1397.
129. Mabuchi S., Okazawa M., Matsuo K., et al. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2–IIB cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. In: *Gynecol. Oncol.*, 2012, nr. 127, p. 114–120.
130. Mabuchi S., Ugaki H., Isohashi F., et al. Concurrent weekly nedaplatin, external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy in patients with FIGO stage IIIB cervical cancer: a comparison with a cohort treated by radiotherapy alone. In: *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2010, nr. 69, p. 224–232.
131. Macchia G., Cilla S., Deodato F., et al. Intensity-modulated extended-field chemoradiation plus simultaneous integrated boost in the pre-operative treatment of locally advanced cervical cancer: a dose-escalation study. In: *The British Journal of Radiology*, 2015, nr. 88(1055), p. 20150385.
132. Mackay H.J., Wenzel L., Mileskin L. Nonsurgical Management of Cervical Cancer: Locally Advanced, Recurrent, and Metastatic Disease, Survivorship, and Beyond. American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting. 2015:e299-e309.
133. Mahantshetty U., Swamidass J., Khanna N., et al. Reporting and validation of gynaecological Groupe Européen de Curiothérapie European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) brachytherapy recommendations for MR image-based dose volume parameters and clinical outcome with high dose-rate brachytherapy in cervical cancers: a single-institution initial experience. In: *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2011, nr. 21, p. 1110–1116.

134. Mahmud A., Brydon B., Tonita J., et al. A population-based study of cervix cancer: incidence, management and outcome in the Canadian province of Saskatchewan. In: *Clin. Oncol. (R Coll Radiol)*, 2011, nr. 23(10), p. 691–695.
135. Markman M. Chemoradiation in the management of cervix cancer: current status and future directions. In: *Oncology*, – 2013, nr. 84(4), p. 246–250.
136. Martínez-Monge R., Gaztañaga M., Aramendía J.M., et al. A phase II trial of less than 7 weeks of concomitant cisplatin-paclitaxel chemoradiation in locally advanced cervical cancer. In: *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2010, nr. 20, p. 133–140.
137. Mayadev J., Dieterich S., Harse R., et al. A failure modes and effects analysis study for gynecologic high-dose-rate brachytherapy. In: *Brachytherapy*, 2015, nr. 14, p. 866–875.
138. Mayadev J., Qi L., Lentz S., et al. Implant time and process efficiency for CT-guided high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. In: *Brachytherapy*, 2014, nr. 13, p. 233–239.
139. Mayadev J., Viswanathan A., Liu Y., et al. American Brachytherapy Task Group Report: A pooled analysis of clinical outcomes for high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. In: *Brachytherapy*, 2017, nr. 16(1), p. 22–43.
140. Mayer A., Nemeskeri C., Petnehazi C., et al. Primary radiotherapy of stage IIA/B-III B cervical carcinoma. A comparison of continuous versus sequential regimens. In: *Strahlenther Onkol.*, 2004, Apr., nr. 180(4), p. 209–215.
141. Mell L.K., Sirak I., Wei L., 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). In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2017, nr. 97, p. 536–545.
142. Min K.-J., Lee Y.J., Suh M., et al. The Korean guideline for cervical cancer screening. In: *Journal of Gynecologic Oncology*, 2015, nr. 26(3), p. 232–239.
143. Minig L., Patrono M., Romero N. et al. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-III B. In: *World J. Clin. Oncol.*, 2014, nr. 5(2), p. 86–92.
144. Mobit P.N., Packianathan S., He R., Yang C.C. Comparison of Axxent-Xoft, ¹⁹²Ir and ⁶⁰Co high-dose-rate brachytherapy sources for image-guided brachytherapy treatment planning for cervical cancer. In: *The British Journal of Radiology*, 2015, nr. 88(1052), p. 20150010.
145. Moore K.N., Java J.J., Slaughter K.N., et al. Is age a prognostic biomarker for survival among women with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiation? An NRG oncology/gynecologic oncology group ancillary data analysis. In: *Gynecol. Oncol.*, 2016, nr. 143, p. 294–301.

146. Moreno-Acosta P., Vallard A., Molano M., et al. HPV-16 variants' impact on uterine cervical cancer response to radiotherapy: a descriptive pilot study. In: *Cancer Radiother.*, 2017, nr. 21, p. 104–108.
147. Morice P., Rouanet P., Rey A., et al. Results of the GYNECO 02 Study, an FNCLCC Phase III Trial Comparing Hysterectomy with No Hysterectomy in Patients with a (Clinical and Radiological) Complete Response After Chemoradiation Therapy for Stage IB2 or II Cervical Cancer. In: *The Oncologist*, 2012, nr. 17(1), p. 64-71.
148. Murakami N., Kasamatsu T., Morota M., et al. Radiation therapy for stage IVA cervical cancer. In: *Anticancer Res.*, 2013, nr. 33(11), p. 4989–4994.
149. Murakami N., Kasamatsu T., Wakita A., et al. CT based three dimensional dose-volume evaluations for high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. In: *BMC Cancer*, 2014, nr. 14, p. 447.
150. Nag S., Erickson B., Thomadsen B. et al. The American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, nr. 48, p. 201–211.
151. Nam E.J., Lee M., Yim G.W., et al. Comparison of Carboplatin- and Cisplatin-Based Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer Patients With Morbidity Risks. In: *The Oncologist*, 2013, nr. 18(7), p. 843-849.
152. Narayan K., van Dyk S., Bernshaw D., et al. Ultrasound guided conformal brachytherapy of cervix cancer: survival, patterns of failure, and late complications. In: *J. Gynecol. Oncol.*, 2014, nr. 25, p. 206–213.
153. National Comprehensive Cancer Network (US) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer, version 1.2017. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2017.
154. Ntekim A., Adenipekun A., Akinlade B., Campbell O. High dose rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: preliminary experience with cobalt 60 Radionuclide source. A Prospective Study. In: *Clin. Med. Insights. Oncol.*, 2010, nr. 19, p. 89–94.
155. Nugent E., Case A., Hoff J. et al. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: An analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors. In: *Gynecol. Oncol.*, 2010, nr. 116, p. 438-441.
156. Oei A.L., van Leeuwen C.M., ten Cate R., et al. Hyperthermia Selectively Targets Human Papillomavirus in Cervical Tumors via p53-Dependent Apoptosis. In: *Cancer Res.*, 2015, nr. 75, p. 5120–5129.

157. Oei A.L., Vriend L.E., Crezee J., et al. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. In: *Radiat. Oncol.*, 2015, nr. 10, p. 165.
158. Okazawa M., Mabuchi S., Isohashi F., et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IIIB cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. In: *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2013, nr. 23, p. 567–575.
159. Pan D., Wei K., Ling Y., et al. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in cervical cancer: a systematic review with meta-analysis. In: *Med. Sci. Monit.*, 2015, nr. 21, p. 882-889.
160. Patankar S.S., Tergas A.I., Deutsch I., et al. High versus Low-Dose Rate Brachytherapy for Cervical Cancer. In: *Gynecologic oncology*, 2015.
161. Patel F.D., Kumar P., Karunanidhi G., et al. Optimization of high-dose-rate intracavitary brachytherapy schedule in the treatment of carcinoma of the cervix. In: *Brachytherapy*, 2011, nr. 10, p. 147–153.
162. Patidar A.K., Kumar H.S., Walke R.V., et al. Evaluation of the response of concurrent high dose rate intracavitary brachytherapy with external beam radiotherapy in management of early stage carcinoma cervix. In: *J. Obstet. Gynaecol. India*, 2012, nr. 6, p. 562–565.
163. Pavamani S., D'Souza D.P., Portelance L., et al. Image-guided brachytherapy for cervical cancer: A Canadian brachytherapy group survey. In: *Brachytherapy*, 2011, nr. 10, p. 345–351.
164. Pearcey R., Brundage M., Drouin P. et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. In: *J. Clin. Oncol.*, 2002, vol. 20 (4), p. 966–972.
165. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. In: *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2009, nr. 105, p. 103–104.
166. Petereit D.G., Sarkaria J.N., Potter D.M., 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. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, Dec. 1, nr. 45(5), p. 1267–1274.
167. Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J., et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. In: *J. Clin. Oncol.*, 2000, nr. 18, p. 1606–1613.
168. Petric P., Kirisits C. Potential role of TRAns Cervical Endosonography (TRACE) in brachytherapy of cervical cancer: proof of concept. In: *J. Contemp. Brachytherapy*, 2016, nr. 8, p. 217–222.

169. Phase III randomized trial of weekly cisplatin and irradiation versus cisplatin and tirapazamine and irradiation in stages IB2, IIA, IIB, IIIB, and IVA cervical carcinoma limited to the pelvis: a Gynecologic Oncology Group study. [May;2014]. DiSilvestro P.A., Ali S., Craighead P.S., et al.
170. Potter R., Georg P., Dimopoulos J.C., et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. In: *Radiother. Oncol.*, 2011, nr. 100, p. 116–123.
171. Potter R., Haie-Meder C., Limberg E. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy – 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. In: *Radiother. Oncol.*, 2006, nr. 78, p. 67–77.
172. Qian S., Ye L., Tian Y.-H., et al. Californium-252 neutron brachytherapy combined with external pelvic radiotherapy plus concurrent chemotherapy for cervical cancer: a retrospective clinical study. In: *Chinese Journal of Cancer*, 2017, nr. 36, p. 24.
173. Rao B.S., Das P., Subramanian B.V., et al. A Comparative Analysis of Two Different Dose Fractionation Regimens of High Dose Rate Intracavitary Brachytherapy in Treatment of Carcinoma of Uterine Cervix: A Prospective Randomized Study. In: *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2017, nr. 11(4), p. XC06-XC10.
174. Rash D., Durbin-Johnson B., Lim J., et al. Dose delivered to the lumbosacral plexus from high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. In: *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 2015, nr. 25(5), p. 897-902.
175. Ries L.G., Reichman M.E., Lewis D.R. et al. Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. In: *The Oncologist*, 2003, vol. 8, p. 541–552.
176. Rijkmans E.C., Nout R.A., Rutten I.H., et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. In: *Gynecol. Oncol.*, 2014, nr. 135, p. 231–238.
177. Robin T.P., Amini A., Scheffer T.E., et al. Disparities in standard of care treatment and associated survival decrement in patients with locally advanced cervical cancer. In: *Gynecol. Oncol.*, 2016, nr. 143, p. 319–325.

178. Rose P.G., Ali S., Whitney C.W., et al. Impact of hydronephrosis on outcome of stage IIIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated with radiation and concurrent chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. In: *Gynecol. Oncol.*, 2010, nr. 117, p. 270–275.
179. Rose P.G., Bundy B.N. Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help? In: *J. Clin. Oncol.*, 2002, vol. 20 (4), p. 891–893.
180. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B., et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. In: *N. Engl. J. Med.*, 1999, nr. 340, p. 1144–1153.
181. Ryu S.Y., Lee W.M., Kim K., et al. Randomized clinical trial of weekly vs. triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, nr. 81, p. 577–581.
182. Saitoh J., Ohno T., Sakurai H., et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy with computed tomography-based treatment planning for patients with locally advanced uterine cervical carcinoma. In: *J. Radiat. Res.*, 2011, nr. 52, p. 490–495.
183. Sau S., Ghosh S., Mitra S., et al. A Retrospective Six Years Analysis of Survival and Late Morbidity of Post-operative Gynaecological Malignancy Treated with External Radiotherapy Followed by Brachytherapy in Medical College & Hospitals, Kolkata. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, 2013, nr. 63(2), p. 128-134.
184. Sharma D.N., Rath G.K., Thulkar S., et al. High-dose rate interstitial brachytherapy using two weekly sessions of 10 Gy each for patients with locally advanced cervical carcinoma. In: *Brachytherapy*, 2011, nr. 10(3), p. 242–248.
185. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. In: *CA: a cancer journal for clinicians*, 2016, nr. 66(1), p. 7–30.
186. Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. In: *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 2017, nr. 9(6), p. 581-589.
187. Skowronek J., Malicki J., Piotrowski T. Values of biologically equivalent doses in healthy tissues: comparison of PDR and HDR brachytherapy techniques. In: *Brachytherapy*, 2010, nr. 9, p. 165–170.
188. Smith G.L., Eifel P.J. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. In regard to Han et al. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2014, nr. 88, p. 459–460.

189. Song S., Rudra S., Hasselle M.D., et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. In: *Cancer*, 2013, nr. 119, p. 325-331.
190. Steel G.G., Peckham M.J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1979, Jan., nr. 5(1), p. 85-91.
191. Stehman F.B., Rose P.G., Greer B.E. et al. Innovations in the treatment of invasive cervical cancer. In: *Cancer*, 2003, vol. 98, p. 2052-2061.
192. Sturdza A., Pötter R., Fokdal L. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. In: *Radiother. Oncol.*, 2016, nr. 120 (3), p. 428-433.
193. Tamaki T., Ohno T., Noda S., et al. Filling the gap in central shielding: three-dimensional analysis of the EQD2 dose in radiotherapy for cervical cancer with the central shielding technique. In: *Journal of Radiation Research*, 2015, nr. 56(5), p. 804-810.
194. Tanderup K., Eifel P.J., Yashar C.M., et al. Curative radiotherapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2014, nr. 88(3), p. 537-539.
195. Tanderup K., Fokdal L.U., Sturdza A., 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. In: *Radiother. Oncol.*, 2016, nr. 120, p. 441-446.
196. Tanderup K., Lindegaard J.C., Kirisits C., et al. Image Guided Adaptive Brachytherapy in cervix cancer: A new paradigm changing clinical practice and outcome. In: *Radiother. Oncol.*, 2016, nr. 120, p. 365-369.
197. Tanderup K., Ménard C., Polgar C., et al. Advancements in brachytherapy. In: *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2017, nr. 109, p. 15-25.
198. Tergas A.I., Neugut A.I., Chen L., et al. Radiation duration in women with cervical cancer treated with primary chemoradiation: a population-based analysis. In: *Cancer investigation*, 2016, nr. 34(3), p. 137-147.
199. Tharavichitkul E., Klunkin P., Lorvidhaya V., et al. The effects of two HDR brachytherapy schedules in locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: a study from Chiang Mai, Thailand. In: *J. Radiat. Res.*, 2012, nr. 53, p. 281-287.
200. Tharavichitkul E., Lorvidhaya V., Kamnerdsupaphon P., et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. In: *BMC Cancer*, 2016, nr. 16, p. 501.

201. Tharavichitkul E., Wanwilairat S., Watcharawipha A., et al. The effect of central shielding in the dose reporting for cervical cancer in EQD2 era. In: *J. Contemp. Brachytherapy*, 2013, nr. 5, p. 236–239.
202. The National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines*, vol. 2, 2013, cervical cancer.
203. Thigpen J.T., Blessing J.A., DiSaia P.J., et al. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hour) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group study. In: *Gynecol. Oncol.*, 1989, nr. 32 (2), p. 198–202.
204. Tod M.C., Meredith W.I. A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. In: *Br. J. Radiol.*, 1938, vol. 11, p. 809–823.
205. Toita T., Kato S., Niibe Y., et al. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4cm) stage I and II uterine cervical cancer. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, nr. 82, p. 49–56.
206. Toita T., Kitagawa R., Hamano T., et al. Feasibility and acute toxicity of concurrent chemoradiotherapy (CCRT) with high-dose rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) and 40-mg/m² weekly cisplatin for Japanese patients with cervical cancer: results of a Multi-Institutional Phase 2 Study (JGOG1066). In: *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2012, nr. 22, p. 1420–1426.
207. Trifiletti D.M., Tyler Watkins W., Duska L., et al. Severe gastrointestinal complications in the era of image-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. In: *Clin. Ther.*, 2015, nr. 37, p. 49–60.
208. Twigg L.B., Potish R.A., McIntyre S., et al. Concurrent weekly cisplatin and radiotherapy in advanced cervical cancer: a preliminary dose escalating toxicity study. In: *Gynecol. Oncol.*, 1986, Jun. 24, p. 143–148.
209. Van de Kamer J.B., De Leeuw A.A., Moerland M.A., Jürgenliemk-Schulz I.M. Determining DVH parameters for combined external beam and brachytherapy treatment: 3D biological dose adding for patients with cervical cancer. In: *Radiother. Oncol.*, 2010, nr. 94, p. 248–253.
210. van Dyk S., Byram D., Bernshaw D. Use of 3D imaging and awareness of GEC-ESTRO recommendations for cervix cancer brachytherapy throughout Australia and New Zealand. In: *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.*, 2010, nr. 54, p. 383–387.

211. Viswanathan A.N., Beriwal S., De Los Santos J.F., et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. part II: High-dose-rate brachytherapy. In: *Brachytherapy*, 2012, nr. 11(1), p. 47–52.
212. Viswanathan A.N., Creutzberg C.L., Craighead P., et al. International brachytherapy practice patterns: A survey of the gynecologic cancer intergroup (GCIG). In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, nr. 82(1), p. 250–255.
213. Viswanathan A.N., Dizon D.S., Gien L.T., Koh W.J. Cervical cancer. In: Gunderson L.L., Tepper J.E., editors. *Clinical radiation oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016, p. 1173–1202.
214. Viswanathan A.N., Erickson B.A. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: A survey of the American Brachytherapy Society. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, nr. 76, p. 104–109.
215. Viswanathan A.N., Thomadsen B. American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee; American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. In: *Brachytherapy*, 2012, nr. 11, p. 33–46.
216. Wakatsuki M., Kato S., Kiyohara H., et al. The prognostic value of rectal invasion for stage IVA uterine cervical cancer treated with radiation therapy. In: *BMC Cancer*, 2016, nr. 16, p. 244.
217. Wakatsuki M., Ohno T., Kato S., et al. Impact of boost irradiation on pelvic lymph node control in patients with cervical cancer. In: *J. Radiat. Res.*, 2014, nr. 55(1), p. 139–145.
218. Wang C.C., Chou H.H., Yang L.Y., et al. A randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with single-agent cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in patients with advanced cervical cancer: An Asian Gynecologic Oncology Group study. In: *Gynecol. Oncol.*, 2015, nr. 137, p. 462–467.
219. Wang S., Zhang D.S., Pan T., et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer. In: *Chinese Journal of Cancer*, 2010, vol. 29, nr. 11, p. 959–963.
220. Wang W., Hou X., Yan J., et al. Outcome and toxicity of radical radiotherapy or concurrent Chemoradiotherapy for elderly cervical cancer women. In: *BMC Cancer*, 2017, nr. 17, p. 510.
221. Wang Y.M., Wang C.J., Fang F.M., et al. Differences in the outcomes and complications between elderly and younger uterine cervical cancer patients treated by definitive radiotherapy – a propensity score-matched study. In: *Gynecol. Oncol.*, 2017, nr. 145, p. 277–283.

222. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N., et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a gynecologic oncology group and southwest oncology group study. In: *J. Clin. Oncol.*, 1999, nr. 17, p. 1339–1348.
223. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Romania-Human Papillomavirus and Related Cancer, Fact Sheet 2014.
224. Wiebe E., Surry K., Derrah L., et al. Pain and symptom assessment during multiple fractions of gynecologic high-dose-rate brachytherapy. In: *Brachytherapy*, 2011, nr. 10, p. 352–356.
225. World Cancer Research Fund International. [Accessed February 26, 2015]. Cervical cancer statistics.
226. World Health Organisation. Globocan.2012. Accessed on 25 April 2017.
227. Wu C.H., Lin Y.W., Wu T.F., et al. Clinical implication of voltage-dependent anion channel 1 in uterine cervical cancer and its action on cervical cancer cells. In: *Oncotarget*, 2016, nr. 7, p. 4210–4225.
228. Yang J., Yue J.B., Liu J., Yu J.M. Repopulation of tumor cells during fractionated radiotherapy and detection methods (Review). In: *Oncol. Lett.*, 2014, nr. 7, p. 1755–1760.
229. Yang L., Jia X., Li N., et al. Comprehensive clinic-pathological characteristics of cervical cancer in southwestern China and the clinical significance of histological type and lymph node metastases in young patients. In: *PLoS One*, 2013, October 9, nr. 8(10), p. e75849.
230. Yin M., Zhao F., Lou G. et al. The long-term efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy compared with radical surgery alone or concurrent chemoradiotherapy on locally advanced-stage cervical cancer. In: *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2011, nr. 21, p. 92-99.
231. Yokoi E., Mabuchi S., Takahashi R., et al. Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma. In: *Journal of Gynecologic Oncology*, 2017, nr. 28(2), p. 19.
232. Yoon H.I., Cha J., Keum K.C., et al. Treatment outcomes of extended-field radiation therapy and the effect of concurrent chemotherapy on uterine cervical cancer with para-aortic lymph node metastasis. In: *Radiation Oncology (London, England)*, 2015, nr. 10, p. 18.
233. Zhao Z.M., Pan X.F., Lv S.H., et al. Quality of life in women with cervical precursor lesions and cancer: a prospective, 6-month, hospital-based study in China. In: *Chin. J. Cancer*, 2014, nr. 33(7), p. 339–345.

234. Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V., et al. Treatment of early cervical cancer: survival, complication and economical aspects. In: Сибирский онкологический журнал, 2012, № 3(51), с. 5-13. Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты. Перевод Т. А. Ивановой под редакцией Л.А. Коломиец, С.Г. Афанасьевой, с. 14-21.
235. Zuliani A.C., Esteves S.C., Teixeira L.C., et al. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial. In: J. Clin. Oncol., 2014, nr. 32, p. 542–547.
236. Алиев Д.А., Исаев И.Г., Акперов К.С., Гулиев Э.Г. Брахитерапия с высокой мощностью дозы в лечении рака шейки матки. В: Опухоли женской репродуктивной системы, 2011, №2.
237. Бондученко Н.А., Асеев Н.И. Экономические потери от злокачественных новообразований в Ханты-Мансийском автономном округе Югре В: Академический журнал Западной Сибири, – 2013, том 9, № 5, с. 29-30.
238. В.А. Климанов. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Москва, 2011.
239. Д. Софрони. Комплексное лечение местно-распространенного рака шейки матки в ассоциации с иммуномодулятором БиоР. В: Тезисы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, 16-18 сентября 2014 г., Казань, Россия. В: Евразийский онкологический журнал, 2014, № 3, с. 595.
240. Дигай Л.К., Шаназаров Н.А., Шунько Е.Л., Федоров Н.М. Клинико-экономический анализ эффективности ультразвукового исследования и магнито-резонансной томографии при раке шейки матки. В: Тюменский медицинский журнал, – 2010, № 3-4, с. 18-20.
241. Добренский А.М. Сравнение эффективности трех программ химиолучевого лечения рака шейки матки II–IV клинической стадии: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2004. 18 с.
242. Добровольский Н.А., Марцинковская Н.В., Кузнецова О.В., и др. Оценка эффективности химиолучевой терапии рака шейки матки IIВ-III стадии с применением гемцитабина. В: Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ. Казань, 2014, с. 547-548.
243. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Мусабаева Л.И. Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого. В: Сибирский онкологический журнал, 2006, № 4, с. 63–67.

244. Е.А. Дунаева. Методические аспекты конформной дистанционной лучевой терапии у молодых женщин с транспозицией яичников при раке шейки матки. В: Мед. радиология и радиац. безопасность, 2013, том 58, № 1, с. 43-49.
245. Зырянов А.В., Баженов И.В., Тевс Д.В. и др. Отдаленные результаты брахитерапии в клинике УГМА на базе ГБУЗ СО «СОКБ№1». В: Тюменский медицинский журнал, 2015, том 17, № 1, с. 15-17.
246. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герена» Минздрава России, 2014. 258 с.
247. Костылев В.А., Наркевич Б.Я. Технологическое обеспечение лучевой терапии. В: Медицинская физика. М.: Медицина, 2008, с. 139–160.
248. Кравец О.А., Андреева Ю.В., Козлов О.В., Нечушкин М.И. Клиническое и радиобиологическое планирование брахитерапии местно-распространенного рака шейки матки. В: Медицинская физика, 2009, № 2 (42), с. 10 -17.
249. Кравец О.А. Лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза). Докторская диссертация, 2010 г.
250. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Шентерева Н.И., Сыченкова Н.И. Рак шейки матки. В: Терапевтическая радиология: Рук-во для врачей/под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010, с. 369-378.
251. Лисин В.А., Великая В.В., Милойчикова И.А. Адаптация линейно-квадратичной модели для планирования режимов облучения в дистанционной нейтронной терапии. В: Сибирский онкологический журнал, 2015, № 1, с. 33–37.
252. Логвиненко А.В., Слезко Б.В., Чертов Е.А. Первый опыт применения моделированной по интенсивности дистанционной лучевой терапии – IMRT – при послеоперационной облучении глиобластомы. В: Тюменский медицинский журнал, 2013, том 15, № 4, с. 44-45.
253. Логвиненко А.В., Слезко Б.В. Методологические особенности проведения лучевого лечения с использованием моделированной по интенсивности дистанционной лучевой терапии – IMRT опухолей различных локализаций. В: Тюменский медицинский журнал, – 2013, том 15, № 4, с. 45-47.
254. Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И. и др. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных. В: Вопросы онкологии, 2014, том 60, № 3, с. 288-297.

255. Новик В.И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки. СПб: ООО ИПП «Ладога», 2012. 128 с.
256. Панов А.В., Бурмистров М.В., Рагинов И.С. и др. Опыт использования полирадиомодификации с применением озон-кислородной смеси в комплексном лечении плоскоклеточного рака шейки матки. В: Казанский мед. ж., 2012, № 93 (6), с. 879-883.
257. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 192 с.
258. Синяков А.Г., Зотов П.Б., Наумов М.М., Гайсин Т.А. Онкологическая ситуация в Тюменской области в 2005-2012 гг. и факторы, влияющие на ее улучшение. В: Тюменский медицинский журнал, – 2012, № 4, с. 5-8.
259. Султанбаев А.В., Сакаева Д.Д. Химиолучевая терапия рака шейки матки: тезисы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, 16-18 сентября 2014 г., Казань, Россия. В: Евразийский онкологический журнал, 2014, № 3, с. 596-597.
260. Титова В.А. Медицинские аспекты контактной лучевой терапии в комплексных программах лечения рака женской репродуктивной системы: тезисы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, 16-18 сентября 2014 г., Казань, Россия, В: Евразийский онкологический журнал, 2014, № 3, с. 599-600.
261. Туркевич В.Г. Сочетанное лучевое лечение больных раком шейки матки IB1-IIIВ стадии: тезисы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, 16-18 сентября 2014 г., Казань, Россия. В: Евразийский онкологический журнал, 2014, № 3, с. 604.
262. Турунцева А.А. Эпидемиология злокачественных новообразований на территории Тюменской области (без автономных округов) в 2011 году. В: Тюменский медицинский журнал, 2012, № 4, с. 25-26.
263. Учебный курс ESTRO – МагАтЭ «Современная брахитерапия». Москва, 2005. 416 с.
264. Федянина А.А. Использование ускоренного режима внутриволостной лучевой терапии при заболевании рака шейки матки: тезисы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, 16-18 сентября 2014 г., Казань, Россия. В: Евразийский онкологический журнал, 2014, № 3, с. 605.
265. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. и др. Оптимизация объема хирургического лечения у больных раком шейки матки. В: Сибирский научный медицинский журнал, 2015; том 35, № 4, с. 9–14.

266. Шакирова Э.Ж., Муллағалиева А.М., Хасанов Р.Ш., Сухорукова Л.К. Местно-распространённый рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения. В: Казанский мед. журнал, 2007; том 88 (6), с. 627-630.
267. Шелякина Т.В., Леонов М.Г., Канторова А.А. и др. Сравнительная ретроспективная оценка частоты факторов риска заболевания раком шейки матки в различных контингентах женщин КК, РО и Ингушской РИ. В: Тюменский медицинский журнал, 2010, № 2, с. 27-29.
268. Ярмоненко С.П., Вайсон А.А., Ярмоненко С.П. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 2004. 317 с.
269. Яскевич Н.Н., Лапин Д.Н. Актуальность применения ПЭТ/КТ в диагностике злокачественных опухолей женских половых органов. В: Тюменский медицинский журнал, 2012, № 4, с. 37-40.

ANEXE

Anexa 1

EXTRAS DIN CLASIFICAREA RTOG/EORTC A TOXICITĂȚII POSTRADICE ACUTE (1995)

Țesut	Gradul 1	Gradul 2	Gradul 3	Gradul 4
Mucoasa	Iritare / prezența durerilor ușoare care nu necesită analgezie	Mucozitate care poate produce o secreție serosangvinolentă inflamatorie / prezența durerii moderate ce necesită analgezie	Mucozitate fibrinoasă / durere severă care necesită analgetice opioide	Ulcerații, hemoragie sau necroză
Tractul gastrointestinal inferior/pelvis	Disconfort abdominal/rectal care nu necesită analgezie	Diaree care necesită medicație specifică / dureri rectale sau abdominale ce necesită analgezie	Diaree care necesită suport parenteral / mucozitate sau secreție severă sangvinolentă / distensie abdominală confirmată radiologic	Obstrucție acută sau subacută, fistulă sau perforare; sângerare TGI ce necesită transfuzie;
Urogenital	Urinare frecventă /nicturie > 2 ori / disurie care nu necesită medicație	Frecvența urinării de 2 ori la fiecare 3 ore sau nicturie. Disurie, spasm vezical care necesită analgezie	Frecvența urinării/nicturie > 1/ora / disurie, durere pelviană sau spasm vezical, hematurie cu/fără cheaguri	Hematurie / tamponada vezicii urinare, ulcerații și necroză
Hb	11 – 9,5	< 9,5 – 7,5	< 7,5 – 5,0	< 5,0
Leucocite	3,0 – < 4,0	2,0 – < 3,0	1,0 – < 2,0	< 1,0
Trombocite	75 – < 100	50 – < 75	25 – < 50	< 25
Neutrofile	1,5 – < 1,9	1,0 – < 1,5	0,5 – < 1,0	< 0,5 sau sepsis

**EXTRAS DIN CLASIFICAREA RTOG/EORTC A TOXICITĂȚII
POSTRADICE TARDIVE (1995)**

Țesut	Gradul 1	Gradul 2	Gradul 3	Gradul 4
Mucoasa	Atrofie slabă și uscăciune	Atrofie moderată și telangiectazie; mucus în cantități reduse	Atrofie pronunțată cu uscăciune completă; telangiectazie severă	Ulcerație
Intestinul subțire / gros	Diaree ușoară; crampe ușoare; golirea intestinului – de 5 ori pe zi; actul de golire – facil, sângerări rectale unice	Colici și diaree moderată; golirea intestinului > de 5 ori pe zi; secreție excesivă a mucusului rectal sau sângerare intermitentă	Obstrucție sau sângerări care necesită intervenții chirurgicale	Necroză/ perforație, fistulă
Vezica urinară	Ușoară atrofie epitelială; telangiectazie minoră (hematurie microscopică)	Frecvență moderată de disurie; telangiectazie generalizată; hematurie intermitentă macroscopică	Frecvență sporită și disurie severă; telangiectazie generalizată (adesea cu peteșii); hematurii frecvente; reducerea capacității vezicii urinare (<150 cc)	Necroză / contractarea vezicii urinare (capacitate <100 cc)

CERTIFICATE DE INOVATOR


Republica Moldova

Academia de Științe Medicale
din Republica Moldova
MJ nr. 1088 din 20.06.17

Centrul de Inovare
și Transfer Tehnologic
"TOPMEDTEHNOLOGY"

**CERTIFICAT
DE INOVATOR**

Pentru inovația cu titlul
**Algoritm de radioterapie a bolnavelor cu cancer de col uterin
local-avansat**

Inovația a fost înregistrată la data de **04.09.2018**
în Academia de Științe Medicale

Se recunoaște calitatea de autori

Urechi Virgiliu
Președinte al AȘMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Gheorghe ȚIBIRNĂ

Directorul Centrului AȘMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Ion MEREUȚĂ

Data eliberării
04.09.2018



Republica Moldova



Academia de Științe Medicale
din Republica Moldova
MJ nr. 1088 din 20.06.17



Centrul de Inovare
și Transfer Tehnologic
"TOPMEDTEHNOLOGY"

CERTIFICAT DE INOVATOR

Pentru inovația cu titlul

**Metodă de radiochimioterapie a cancerului de col uterin local
avansat**

Inovația a fost înregistrată la data de 04.10.2018
în Academia de Științe Medicale

Se recunoaște calitatea de autori

Kravetz Olga, Urechi Virgiliu

Președinte al AȘMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Gheorghe ȚIBÎRNĂ

Directorul Centrului AȘMM
Dr. hab., prof. univ., academician
MEREUȚĂ



Nr. 8

Data eliberării

08.10.2018



MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII AL REPUBLICII MOLDOVA



Academia de Studii Economice
din Moldova



Centrul de Inovare
și Transfer Tehnologic



CERTIFICAT de INOVATOR

Pentru inovația cu titlul
Metodologie de estimare socio-economică a radioterapiei
cancerului de col uterin

10.09.2018

Inovația a fost înregistrată la data de _____
la Academia de Studii Economice din Moldova

Se recunoaște calitatea de autor(i)

URECHI Virgiliu

Rector ASEM
Dr. hab., prof. univ., academician
Grigore BELOSTECINIC

Directorul Centrului
Dr. conf. univ.
Lina SARGU



Data eliberării:
10.09.2018

FIȘA CE CONFIRMĂ IMPLIMENTAREA ELABORĂRII RADIOCHIMIOTERAPIA CANCERULUI DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT



FIȘĂ
ce confirmă implementarea practică a elaborării:

Metodă de tratament

Clinica Institutul Oncologic din Republica Moldova
MD 2025, Chișinău, str. Testemițanu 30

1. Elaborarea "Radiochimioterapia cancerului de col uterin local - avansat"

Autori: doctorand Urechi Virgiliu; dr.hab.med. Kravetz Olga

2. Recomandată de Laboratorul Științific Diagnostic, Management și tumori ALM și Laboratorul Științific Chimioterapie, Radioterapie și Hematologie.

3. Metoda a fost elaborată de secția Radiologie Oncologică IV (Brahiterapie), Laboratorul Științific Chimioterapie, Hematologie și Radioterapie și este aplicată în tratamentul cancerului de col uterin local – avansat.

4. Instituțiile curativ-profilactice, care au implementat elaborările expuse în documentul dat: Inovația este implementată în tratamentul cancerului de col uterin local – avansat, Laboratorul Științific Chimioterapie, Hematologie și Radioterapie al IMSP Institutul Oncologic.

5. Formele de implementare (seminare, pregătirea cadrelor, avize etc.) și rezultatele aplicării metodei:

Metoda este utilizată în tratamentul pacientelor cu cancer de col uterin local – avansat T2bNxM0, T3aNxM0, T3bNxM0. Metoda a fost utilizată până în prezent la toate 74 de paciente din lotul de studiu și este folosită în continuare la pacientele cu diagnosticul stabilit de cancer de col uterin local – avansat.

6. Obiecții și propuneri (text):

Responsabil Serviciul Radioterapie,
cercetător științific

P. Tuzlucov

Petru Tuzlucov

Secretar al CȘ a IO,
dr.șt.med., conf.șt.med.

V. Bilba

Șef secție Resurse Umane

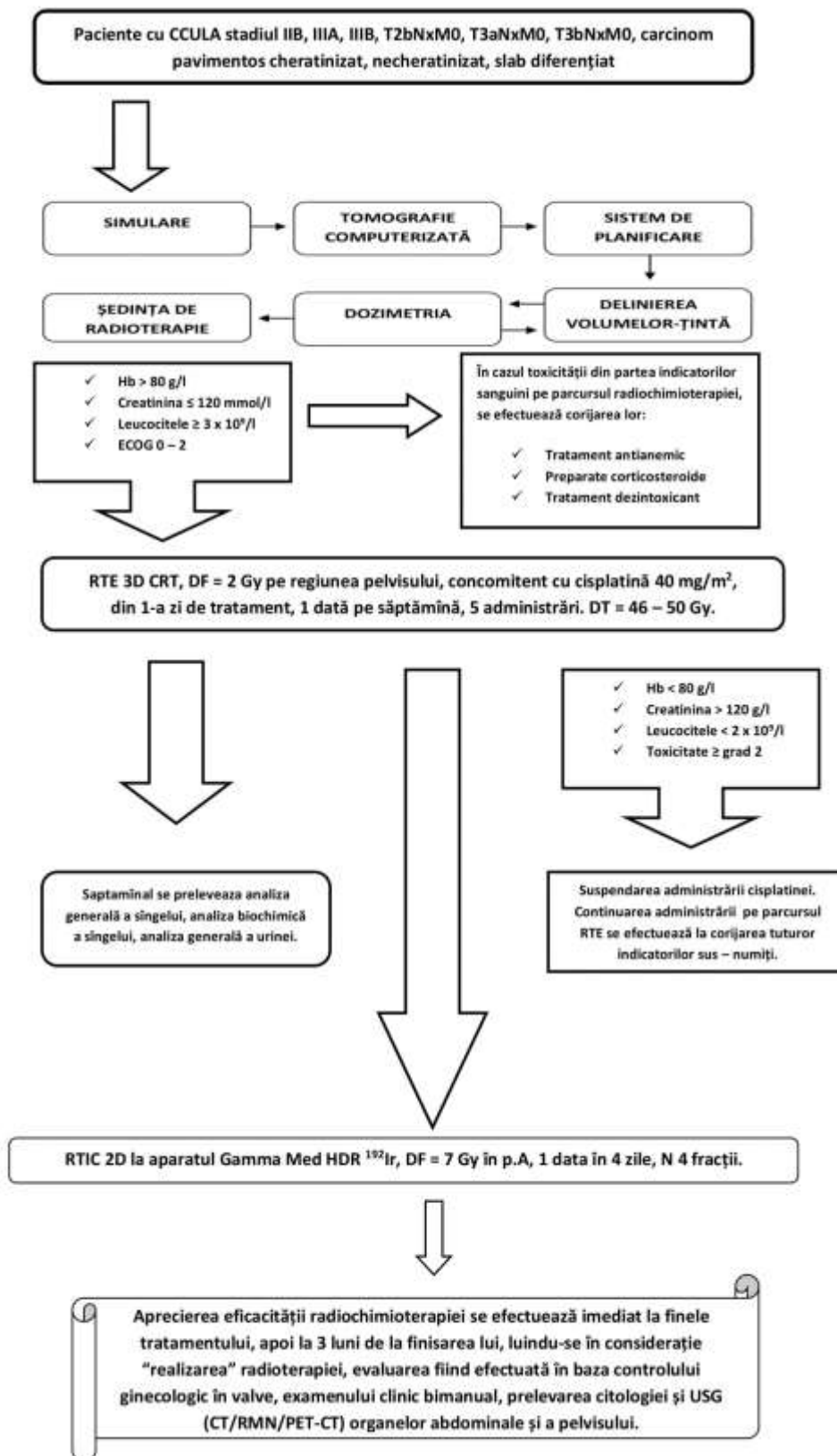
CONFIRM

V. Bilba



Valeriu Bilba

ALGORITMUL DE RADIOCHIMIOTERAPIE CANCERULUI DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT



CURRICULUM VITAE

Nume, prenume: Urechi Virgiliu
Data și locul nașterii: 16.05.1982, or. Bălți, Republica Moldova

Studii:

2016–2018 Școala de Management în Sănătate Publică, obținând titlul de master în Managementul Sănătății Publice;
2014–2018 IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul Științific *Diagnostic, Management și Tumorile ALM*, studii prin doctorat cu frecvență redusă, specialitatea *Oncologie și Radioterapie*;
2006–2011 ULIM, studii superioare, specialitatea *Drept*, obținând titlul de licențiat în Drept;
2004–2008 IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, Catedra de oncologie, hematologie și radioterapie, studii prin rezidențiat, specialitatea *Oncologie*;
1998–2004 IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *N. Testemițanu*, Facultatea *Medicină Generală*.

Stagii:

21–25.11.2011 Stagiul teoretic de radioterapie a tumorilor ginecologice *Regional Training Course on Evidence – Based Radiation Oncology in Gynaecological Malignancies*, Atena, Grecia;
09–12.06.2014 Stagiul teoretic de radiochimioterapie *Combined Drug – Radiation Treatment: Biological Basis, current applications & perspective*, St. Petersburg, Federația Rusă;
26–27.09.2014 Stagiul practic în delinierea volumelor-țintă *Contouring Workshop*, București, România;
12–13.05.2017 Stagiul practic în planificarea radioterapiei *State of Art în Planificarea Radioterapiei*, Iași, România.
12–16.10.2019 Stagiul teoretic și practic de radiochimioterapie *Image – Guided Radiotherapy and Chemotherapy in Gynaecological Cancer: Focus on MRI Based Adaptive Brachytherapy*, Cluj Napoca, România.

Activitate profesională:

2010–2016 medic radioterapeut, secția *Radioginecologie*, IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova;
2016 – prezent șef secție *Oncologie Radiologică IV (Brahiterapie)*, IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova.

Lucrări publicate: 15 lucrări științifice, inclusiv 2 articole în reviste internaționale recenzate, 13 articole în reviste naționale, categoriile B și C.

Competență lingvistică:

- Româna (maternă)
- Rusa (fluent)
- Engleza (fluent)
- Franceza (fluent)

Date de contact:

2025 Republica Moldova,
or. Chișinău, str. N. Testemițanu 30,
tel.: (+373) 22852343,
e-mail: urechivirgiliu@gmail.com