



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA" BUCUREȘTI

**C.S.U.D.
Școala Doctorală – Medicină
Domeniul de doctorat – Oncologie**

**STUDIU DOZIMETRIC COMPARATIV ÎN BRAHITERAPIA HDR DIN
CANCERUL DE COL UTERIN
SIMULATOR CT (3D) vs SIMULATOR ORTOGONAL (2D)**

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. RODICA ANGHEL

DOCTORAND:

MIHAI-TEODOR GEORGESCU

BUCUREȘTI

- 2017 -

CUPRINS

Introducere.....	7
1. Epidemiologia cancerului de col uterin.....	9
2. Tratamente chirurgicale ale cancerului de col uterin.....	13
3. Chimioterapia cancerului de col uterin.....	17
3.1 Chimioterapia neoadjuvantă.....	17
3.2 Chimioradioterapia.....	19
3.3 Chimioterapia adjuvantă.....	20
3.4 Chimioterapia paliativă.....	21
3.5 Chimioterapia de salvare.....	22
4. Radioterapia cancerului de col uterin.....	25
4.1 Radioterapia convențională.....	26
4.2 Radioterapia tridimensională.....	27
4.3 Radiotoxicitate.....	32
4.4 Brahiterapia.....	35
4.5 Dozimetrie.....	42
5. Tratamentul multimodal al cancerului de col uterin.....	47
6. Progrese în tratamentul cancerului de col uterin.....	53
6.1 Chirurgie.....	53
6.2 Chimioterapie.....	55
6.3 Radioterapie.....	57
7. Parte specială.....	61
7.1 Obiective.....	61

7.2	Materiale și metode.....	63
7.2.1	Criterii de înrolare.....	63
7.2.2	Diagnostic. Stadilizare. Bilanț preterapeutic.....	65
7.2.3	Radioterapia externă.....	67
7.2.3.1	Simulare.....	67
7.2.3.2	Contouring.....	69
7.2.3.3	Planning 3D Conformațional.....	76
7.2.3.4	Planning IMRT.....	80
7.2.3.5	Tratament.....	82
7.2.4	Chimioterapie.....	85
7.2.5	Brahiterapie.....	86
7.2.5.1	Simulare	86
7.2.5.2	Planning 2D.....	92
7.2.5.3	Tratament.....	93
7.2.5.4	Contouring.....	95
7.2.5.5	Planning 3D.....	103
7.3	Rezultate.....	105
7.4	Discuții.....	111
7.5	Concluzii.....	121
8.	Bibliografie.....	123
9.	Lista contribuțiilor proprii.....	159
10.	Anexe.....	161

INTRODUCERE

Teza este structurată în **7 capitole**, iar ultimul dintre acestea cuprinde contribuțiile personale, rezultatele tezei de doctorat precum și concluziile generale.

În cadrul **capitolului 1** sunt prezentate aspecte epidemiologice referitoare la cancerul de col uterin la nivel internațional și mondial. Astfel, în acest capitol sunt dezbătute teme precum impactul pe care introducerea screening-ului l-a avut în ceea ce privește incidența cancerului de col uterin la nivel mondial și în România, poziția pe care țara noastră o ocupă, pe baza indicatorilor epidemiologici, la nivelul Uniunii Europene și cele mai importante date epidemiologice regionale referitoare la această patologie.

Capitolele 2, 3 și 4 fac o scurtă incursiune în modalitățile de tratament ale cancerului de col uterin: chirurgical, chimioterapic, respectiv radiologic. Aceste capitole dezbate sumar rolul pe care îl poate avea fiecare formă de tratament în funcție de momentul efectuării și de stadiul afecțiunii. În cuprinsul capitolului destinat radioterapiei sunt abordate aspecte referitoare nu doar la radioterapia externă, ci și la brahiterapia cancerului de col uterin.

În ceea ce privește abordarea terapeutică a cancerului de col uterin, utilizarea tratamentului multimodal s-a dovedit a fi cea mai bună opțiune pentru reducerea mortalității, în special pentru pacientele cu cancer de col uterin în stadii avansate, astfel că în **capitolul 5** sunt prezentate principalele modalități de asociere terapeutică.

Progresele ce au avut loc de-a lungul timpului din punct de vedere al screening-ului și diagnosticului cancerului de col uterin au fost mai departe urmate de îmbunătățirea și a modalităților de tratament. **Capitolul 6** al acestei lucrări de doctorat dezbate acest subiect, fiind prezentate principalele progrese realizate până la momentul actual din punct de vedere terapeutic în cancerul de col uterin.

În **Capitolul 7**, dedicat părții practice, sunt aduse în discuție etapele parcurse pentru analiza statistică a datelor obținute dintr-un număr de 62 planuri de brahiterapie. Odată cu creșterea utilizării brahiterapiei cu debit crescut (HDR), identificarea cât mai precisă a volumelor țintă și a țesuturilor sănătoase din jur expuse iradierii au devenit aspecte esențiale. În acest sens sunt prezentate rezultate comparative dintre planurile de tratament bazate pe simulatorul ortogonal și cele bazate pe simulatorul computer tomograf (CTsim). Într-o etapă a radioterapiei în care structurile sunt reconstruite tridimensional, evaluarea toxicității tratamentului pe baza estimării dozei într-un punct se dovedește a fi depășită, dezavantajând în majoritatea cazurilor posibilitatea de a identifica pacienții predispuși pentru anumite reacții adverse. Astfel, în acest

capitol sunt prezentate rezultate comparative dintre planurile de tratament ale brahiterapiei convenționale și brahiterapiei ghidată imagistic. Totodată, sunt prezentate consecințele pe care le pot avea din punct de vedere dozimetric anumite aspecte anatomice locale, precum orientarea uterului.

EPIDEMIOLOGIE

În România, la pacientele de sex feminin diagnosticate cu cancer, potrivit aceleiași studiu statistic, dacă se utilizează indicatorii numerici, cancerul de col uterin este a III-a cea mai frecventă formă de cancer din punct de vedere al incidenței, mortalității și prevalenței la 5 ani, pe primele poziții situându-se cancerul mamar și cancerul colorectal. Din punct de vedere al ratei standardizate pe vârste, la 100.000 de femei, în România, cancerul de col uterin ocupă poziția a II-a, atât din punct de vedere al incidenței, cât și al mortalității, depășind astfel cancerul colorectal.

Conform datelor CNSISP corespunzătoare perioadei 2010-2013, incidența cancerului de col uterin în România a avut o evoluție sinusoidală, fiind însă într-o continuă progresie începând cu anul 2011. În anul 2013, cea mai mare incidență a fost înregistrată în județele Sălaj (53,09), Arad (46,58) și Satu-Mare (42,63), la polul opus aflându-se județele Ilfov (12,35), Vrancea (14,55) și Municipiul București (16,98). Referitor la Municipiul București este de menționat faptul că, deși se află pe ultimele locuri din punct de vedere al incidenței cancerului de col uterin, numărul de cazuri noi raportate în perioada 2011-2013 a fost într-o continuă creștere.

RADIOTERAPIA CANCERULUI DE COL UTERIN

De cele mai multe ori tratamentul radiologic al cancerului de col uterin presupune o asociere între radioterapia externă și brahiterapia intracavitara sau interstițială. Majoritatea protocoalelor de tratament oncologic propun ca radioterapia externă să fie utilizată în scop curativ pentru pacientele cu cancer de col uterin stadiul IB2-IVA. Nu este exclusă utilizarea radioterapiei, cu aceeași intenție curativă, și la pacientele cu cancer de col uterin în stadii mai mici de IB2, atunci când intervenția chirurgicală nu poate fi efectuată în condiții de siguranță sau la cererea pacientei.

Brahiterapia este folosită ca parte integrantă a tratamentului cancerului de peste un secol, fiind o tehnică în continuă dezvoltare.

Pornind de la ipoteza emisă de Fletcher în anul 1975, conform căreia controlul tumoral crește odată cu doza de radiații, o serie de cercetări ale anilor '90 confirmau acest lucru,

demonstrând că asocierea brahiterapiei cu radioterapia externă îmbunătățește semnificativ supraviețuirea generală.

Brahiterapia HDR a fost introdusă ca urmare a studiilor de specialitate ce au demonstrat că durata tratamentului și spitalizarea sunt factori ce influențează supraviețuirea pacienților cu cancer de col uterin.

PROGRESE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI DE COL UTERIN

Începând de la introducerea sa, în anul 1999 și până în prezent, chirurgia robotică înregistrează în fiecare zi progrese incontestabile la nivel mondial, această tehnică chirurgicală (daVinci® Surgical System) reprezintă un important pas înainte în cazul chirurgiei cancerelor pelvine, printre care se numără și cancerul de col uterin. Prin abordarea robotică a cancerului de col uterin se obțin complicații intra și postoperatorii mai reduse, recuperare rapidă cu un număr mai mic de zile de spitalizare, după cum am menționat anterior, un aspect cosmetic mai plăcut și, implicit, o îmbunătățire a calității vieții. Tehnologia robotică facilitează abordul chirurgical, iar avantajele sunt de ambele părți, atât pentru pacient, cât și pentru chirurg.

Cercetările din domeniul oncologiei au identificat faptul că angiogeneza joacă un rol important în evoluția cancerului de col uterin, unele studii indicând că aceasta este un factor de prognostic negativ atât pentru controlul locoregional, cât și pentru supraviețuirea generală.

Ca urmare a rezultatelor obținute în tratamentul tumorilor solide Bevacizumab a fost anticorpul monoclonal îndreptat împotriva factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) selectat pentru testare clinică în cancerul de col uterin. Beneficiul din punct de vedere al supraviețuirii generale și al supraviețuirii fără semne de progresie a bolii a fost confirmat într-un trial clinic de faza II în care Bevacizumab a fost administrat la paciente ce efectuaseră inițial cel puțin o linie de chimioterapie. Îmbunătățirea supraviețuirii fără semne de progresie a bolii și a controlului local au fost observate, la fel cum și reacțiile adverse au fost mai frecvente, fără a înrăutăți calitatea vieții. Astfel, Bevacizumab a devenit primul anticorp monoclonal ce a fost folosit cu succes în tratamentul cancerului de col uterin.

Deși progresul în radioterapia cancerului de col uterin este prezent în toate etapele, obiectivele au fost mereu de a permite suplimentarea dozei de radiații administrate și de a reduce toxicitatea asupra țesuturilor sănătoase.

Odată cu apariția noilor tehnici de iradiere, precum arctoterapia modulată volumetric (VMAT) sau tomoterapia, cercetările din domeniul radioterapiei s-au concentrat asupra evaluării beneficiului pe care aceste tehnici îl pot avea în fața IMRT. Este de notorietate faptul că

radioterapia VMAT, comparativ cu IMRT, necesită un număr mai mic de unități de monitor per ședința pentru tratament, iar un prim studiu ce a evaluat aceste două tehnici de radioterapie pentru cancerul de col uterin a identificat că iradierea VMAT este superioară și din punct de vedere dozimetric tehnicii IMRT.

Brahiterapia PDR reprezintă o alternativă relativ modernă la formele LDR și HDR. În cadrul acesteia tratamentul este administrat prin pulsuri intermitente, folosind surse de Ir^{192} și echipament de remote afterloading, asemănător brahiterapiei HDR.

MOTIVELE STUDIULUI

Cercetările de specialitate au demonstrat că, atât poziția, cât și mișcările fiziologice ale uterului joacă un rol, cel puțin la fel de important ca în teleradioterapie, în brahiterapia cancerului de col uterin. Incidența perforației uterine în cadrul procedurii de brahiterapie este frecventă, rațiune pentru care mai multe studii au căutat o soluție pentru a preveni acest incident și au demonstrat că montarea aplicatorilor de brahiterapie sub ghidaj ecografic reduce semnificativ acest risc.

Pentru o mai bună înțelegere a relațiilor spațiale dintre sursele de brahiterapie, tumoare și țesuturile sănătoase expuse iradierii, a fost necesară utilizarea tehnicilor moderne de diagnostic imagistic (PET, IRM, CT și coregistrări ale acestora). Brahiterapia ghidată imagistic va asigura o poziționare optimă a aplicatorilor și va permite estimarea combinată a dozelor de iradiere la care sunt expuse atât volumul tumoral cât și OAR în cadrul întregii proceduri de radioterapie.

Cu toate că implementarea tehnicilor moderne de simulare (CT, IRM) în brahiterapie datează încă din anii 1990, la nivel mondial majoritatea centrelor utilizează în continuare brahiterapia bazată pe simulatorul ortogonal, pentru acest considerent recomandările pentru raportarea datelor, indiferent de tehnica utilizată se face în continuare conform protocolului ICRU38.

OBIECTIVELE STUDIULUI

Obiectivul principal al prezentei lucrări de cercetare este acela de a demonstra avantajele implementării în cadrul procedurii de brahiterapie a simulatorului CT. Deoarece brahiterapia presupune o concentrare a unei doze ridicate de radiații într-o regiune comprimată, apreciem că este necesară o evaluare cât mai exactă atât a dozei administrate asupra volumului țintă, dar mai

ales a toxicității pe care brahiterapia o are asupra țesuturilor sănătoase din jurul acestuia. Studiul de față își propune să evalueze utilitatea implementării acestei tehnici, comparând datele dozimetrice obținute prin utilizarea simulatorului ortogonal și a protocolului ICRU38 cu cele obținute în urma simulării CT. Considerăm că este utilă implementarea acestei tehnici de simulare pentru a putea face o evaluare cumulativă a dozelor de radiații administrate pe baza aceleiași forme de date (volume) obținute în urma radioterapiei externe și brahiterapiei.

Ne propunem ca în urma prelucrării datelor prezentului studiu să promovăm o nouă modalitate de efectuare a brahiterapiei, alături de o creștere a standardelor de calitate în acest domeniu.

Totodată, prin intermediul acestui studiu dorim ca implementarea simulării CT în instituția noastră să fie una documentată și bazată pe cercetare aprofundată și experiență, respectând astfel prevederile organizațiilor naționale și mondiale de asigurare a siguranței și calității în radioterapie.

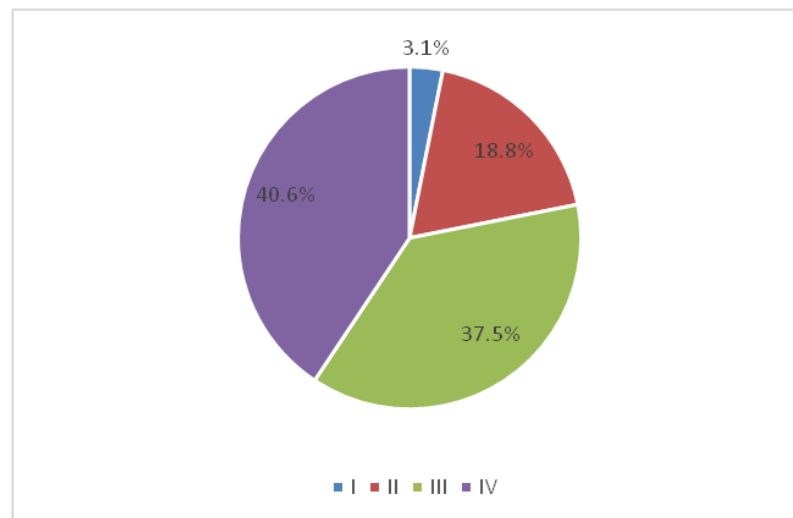
MATERIALE ȘI METODE

Studiul s-a desfășurat în perioada Septembrie 2013 – Ianuarie 2016 în cadrul Institutului Oncologic “Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” București. În scopul elaborării acestui studiu au fost înrolate 32 de paciente, cu vârste cuprinse între 24 și 80 de ani, diagnosticate cu cancer de col uterin, fiind generate 62 planuri de brahiterapie.

Criterii de includere:

- Diagnostic: cancer de col uterin confirmat histopatologic
- Stadiu (TNM/FIGO): IB1-IVA și IVB pentru pacientele efectuează tratament paliativ
- Vârsta: >20 ani
- Indice de performanță (ECOG): <3
- Valori ale probelor hematologice: Hemoglobina (Hb)>8.5 g/l, număr leucocite (WBC)>2500 u/l, număr neutrofile (NEU)>1500 u/l, număr trombocite, (PLT)>100000 u/l
- Probe renale: uree <100, creatinină<1,2mg/l
- Paciente la care protocolul terapeutic a presupus efectuarea radioterapiei +/- chimioterapie după confirmarea diagnosticului și stabilirea stadiului
- Radioterapie externă efectuată prin una dintre tehnicile 3D conformațional sau IMRT

- Brahiterapie la care s-a folosit aplicator Fletcher Tandem cu ovoide



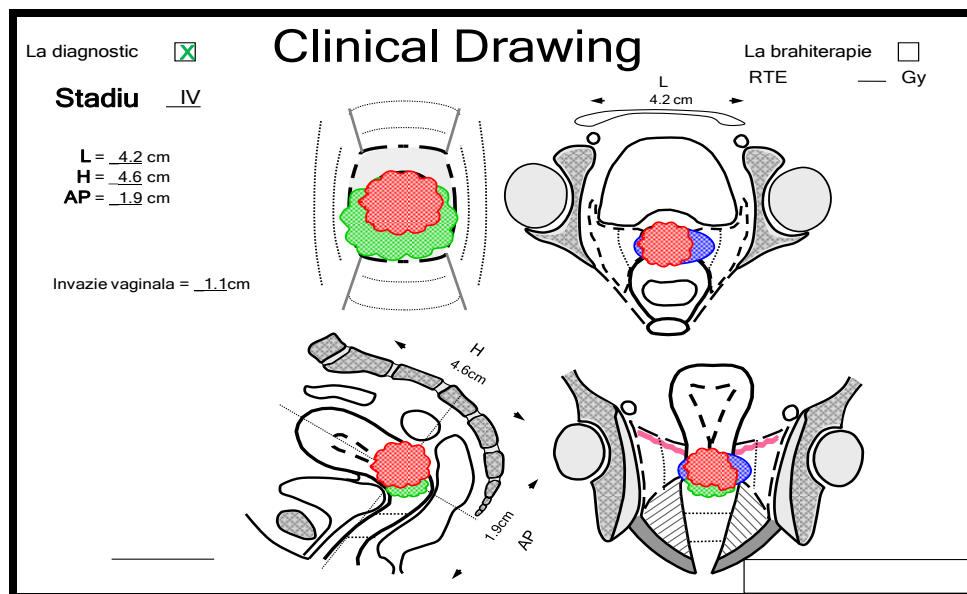
Structura pacienților din eșantion în funcție de stadiul bolii

Criterii de excludere:

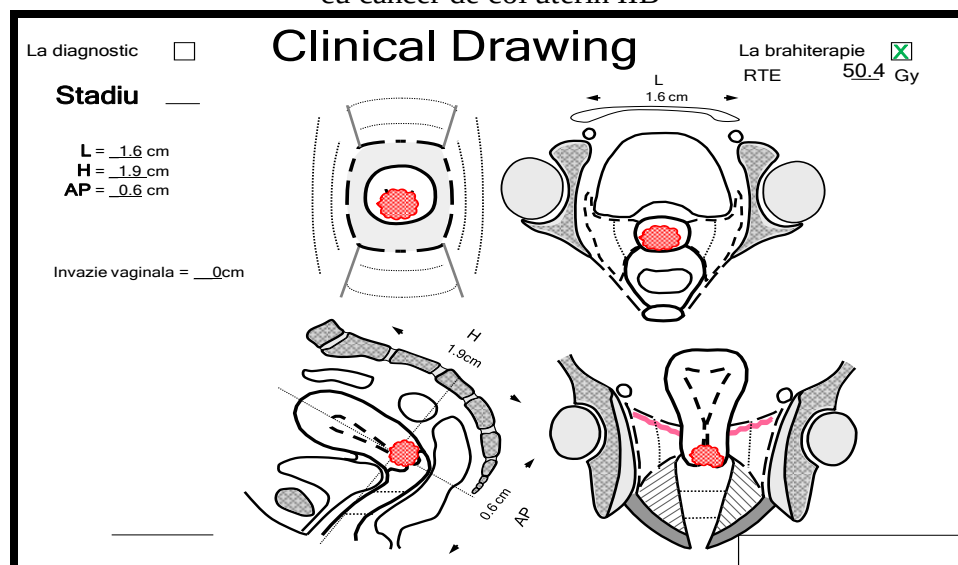
- Afecțiunile benigne ale colului uterin
- Cancerele ginecologice cu altă localizare, inclusiv cele de corp uterin
- Starea de lăuzie
- Antecedente de cancere localizate în regiunea pelvină iradiată
- Bolile inflamatorii intestinale
- Statusul de performanță (ECOG) > 3
- Probe de laborator ce contraindică radioterapia
- Radioterapie externă prin tehnici nonconformaționale
- Cobaltoterapia
- Paciente ce nu au efectuat brahiterapie sau la care această procedură nu a fost efectuată folosindu-se aplicator Fletcher Tandem cu ovoide
- Status posthisterectomie

Referitor la tehnica de iradiere externă utilizată, pentru pacientele înrolate în acest studiu mediana dozei de radiații administrată, cu o fracționare convențională, a fost de 47.7 Gy (39-50.4 Gy). prin una dintre cele două tehnici: 3D-CRT sau IMRT. Pe perioada radioterapiei externe au fost administrate în medie 4 serii de chimioterapie de radiosensibilizare, cel mai frecvent utilizat citostatic fiind Cisplatin-ul.

Toate pacientele au efectuat brahiterapie intrauterina afterloading tip HDR, la care a fost utilizat aplicatorul Fletcher-Suit Delcos Style compus din două colpostate și un aplicator endocervical compatibile CT. Tratamentul a fost efectuat, conform protocolului instituțional actual, pe baza imaginilor achiziționate cu simulatorul ortogonal, utilizându-se o fracționare de 7,5 Gy/ședință de brahiterapie la punctul A. De asemenea, pentru toate pacientele ce au participat la acest studiu au fost completate pe baza țesutului tumoral local câte două pictograme: prima la diagnostic, iar cea de-a doua în cadrul procedurii de brahiterapie.

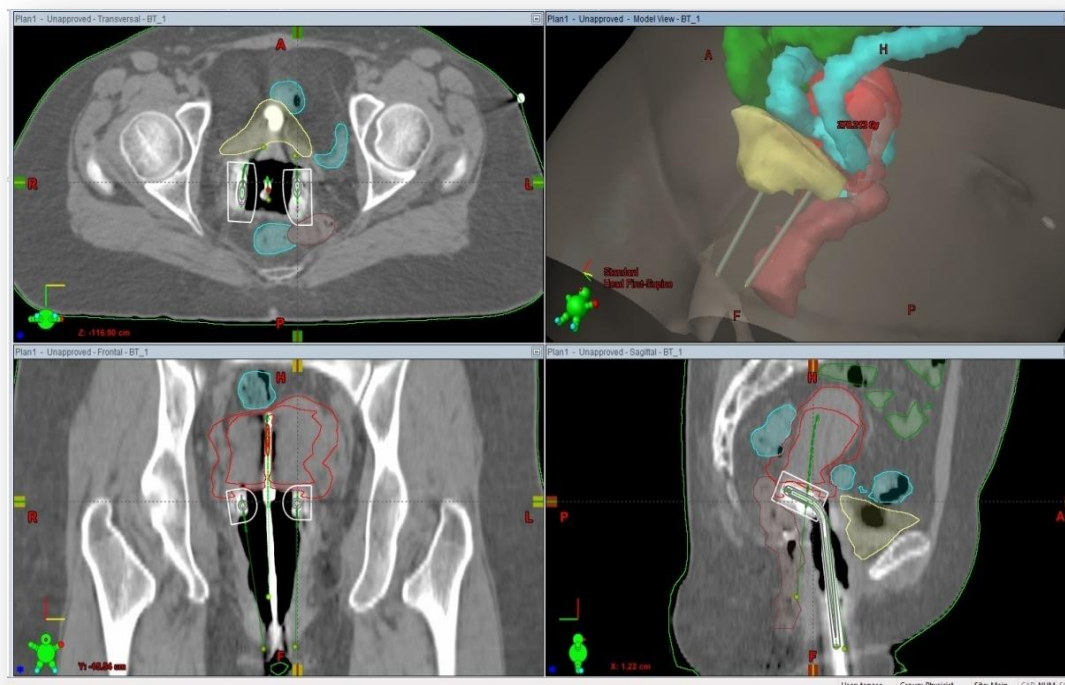


Reprezentare imagistică a extensiei tumorale la diagnostic pentru o pacientă cu cancer de col uterin IIB



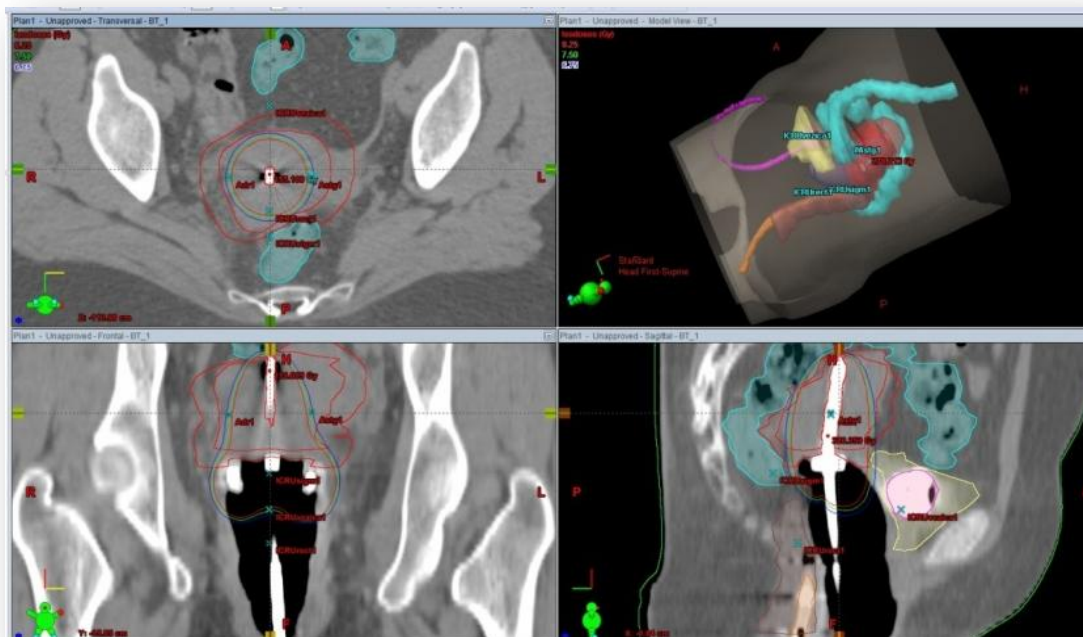
Reprezentare imagistică a relicvatului tumoral după finalizarea radioterapiei externe la aceeași pacientă cu cancer de col uterin prezentată anterior (stadiul IIB)

Pe imaginile CT achiziționate au fost definite în etapa de conturare organele la risc (OAR) (vezica urinară, rect, colon sigmoid, intestin) și volumele țintă (CTV) cu risc intermediar (IR_CTV) și cu risc înalt (HR_CTV), corespunzătoare extensiei tumorale locale la diagnostic, respectiv țesutului tumoral restant după radioterapie externă.



Volumele țintă (**HR_CTV**, **IR_CTV**) și OAR (**rect**, **vezică urinară**, **sigmoid**, **intestin**) conturate pentru o pacientă cu cancer de col uterin

În etapa de planning au fost reconstruiți aplicatorii de brahiterapie prin importarea acestora din librăria virtuală a sistemului de planning. De asemenea, în această etapă au fost definite punctele ICRU_38 (punctele A, ICRU_B corespunzător vezicii urinare, ICRU_R corespunzător rectului) și punctul 2D_S (corespunzător colonului sigmoid).



Localizarea punctelor A și a punctelor de referință ICRU pentru OAR și distribuția de doze/izodoze – vizualizare în plan transversal, sagital, frontal și vizualizare 3D

După normalizarea distribuției de doză în funcție de punctele de referință A, s-au evaluat valorile obținute în punctele de referință pentru OAR prin generarea raportului atașat planului de tratament. În completarea procedurii de evaluare a planului de tratament, distribuția de doză a fost evaluată în mod cantitativ utilizând indicatori dozimetrici derivați din histograma doză-volum (DVH). Pentru fiecare plan de tratament a fost generată această histogramă din care au fost extrase valorile obținute pentru indicatorii dozimetrici, specifici volumelor țintă (HR-CTV, IR-CTV) și OAR (rect, vezică urinară, colon sigmoid). Pentru OAR au fost extrase din DVH valorile $D_{x\text{cc}}$, adică doza minimă primită de $x \text{ cm}^3$ din volumul OAR, respectiv $D_{0,1\text{cc}}$, $D_{1\text{cc}}$, $D_{2\text{cc}}$, $D_{3\text{cc}}$, $D_{5\text{cc}}$, dintre care $D_{2\text{cc}}$ a fost selectat pentru comparare cu parametrul ICRU_38.

Totodată, pentru pacientele înrolate în prezentul studiu a fost evaluată toxicitatea pe care acestea au prezentat-o în timpul tratamentului și dacă există factori, în afară de doza de radiații prescrisă și stadiul bolii, care să influențeze apariția și intensitatea acestora. Evaluarea toxicității a fost realizată conform CTCAE v. 4.03.

REZULTATE

Pentru OAR rezultatele au indicat faptul că indiferent de volumul ($d=0,1-5$) la care a fost evaluată doza încasată, aceasta din urmă a fost semnificativ mai mare din punct de vedere

statistic decât doza încasată în cazul standardului ICRU 38. Diferența semnificativă din punct de vedere statistic la un risc α mai mic decât 1% ($p < 0.001$) a fost obținută în urma aplicării testului Student (t) pe un singur eșantion cu perechi definite de valorile ICRU combinate pe rand cu D0.1cc, D1cc, D2cc, etc. Același rezultat a fost obținut și în cazul utilizării testului neparametric Wilcoxon Rank Signed în cazul dozelor mediane ($p < 0.001$).

	Vezica urinară		Rect		Sigmoid	
	ICRU_B	D _{2cc}	ICRU_R	D _{2cc}	2D_S	D _{2cc}
Mean [± Std. deviation] (Gy)	3.91 [±0.80]	7.6 [±2.04]	3.96 [± 1.10]	4.81 [± 1.34]	3.97 [± 1.32]	5.36 [± 2.06]
Range (Gy)	2.52 – 6.7	3.8-14	1.59-7	1.60-7.9	0.94 – 8.47	1.53-9.95
D _{2cc} /Dose to ICRU ratio	1.94 P (T=t) two-tail = 0.41		1.22 P (T=t) two-tail = 0.33		1.35 P (T=t) two-tail = 0.25	

Raportul dintre dozele de radiații obținute pentru punctele ICRU și D_{2cc} pentru OAR

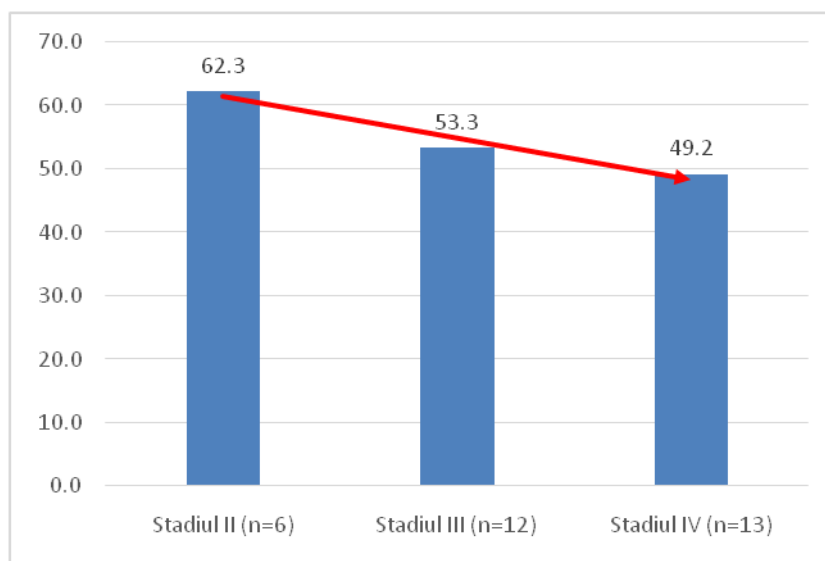
Referitor la volumele țintă, atât în cazul comparării dozelor de radiații prescrise la punctul A în raport cu dozele de radiații încasate de 90% și 100% din volumul tumorii diferențele sunt mari, semnificative din punct de vedere statistic la un prag mai mic de 1% ($p < 0.01$).

Indicator	IR_CTV (V100) %	HR_CTV (V100) %	IR_CTV (V90) %	HR_CTV (V90) %
Mean	48.94%	55.41%	65.9%	69.4%
Median	51.06%	64.6%	62.3%	73.6%
Range	26.16-76.6%	39.16%-90.1%	43.1%-81.5%	55.2%-92%
Mean confidence interval at 95% level	+/-2.83p.p	+/-4.13p.p.	+/-3.17p.p.	+/-3.98p.p.

Procentul din volum expus la doza de radiații prescrisă la punctul A

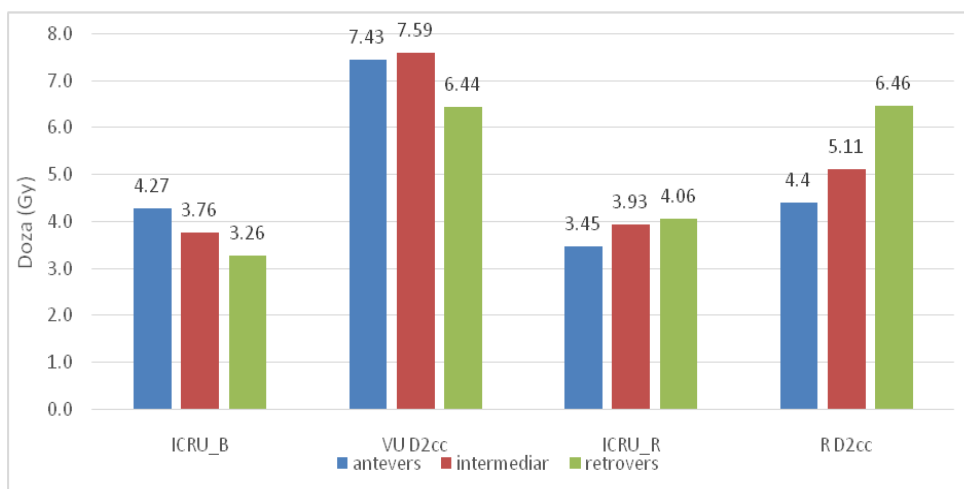
În urma analizei impactului pe care cele mai importante antecedente personale fiziologice l-ar putea avea asupra stadiului la prezentare al pacientelor diagnosticate cu cancer de col uterin. Conform acestora se pare că există o relație inversă între vârstă și stadiul bolii,

pacientele mai în vârstă regăsindu-se mai degrabă în stadii mai puțin avansate. Totodată, numărul de nașteri este singurul indicator care crează, în raport cu stadiul, o discriminare semnificativă din punct de vedere statistic, în sensul că există o relație de proporționalitate directă între numărul de nașteri și stadiul bolii.



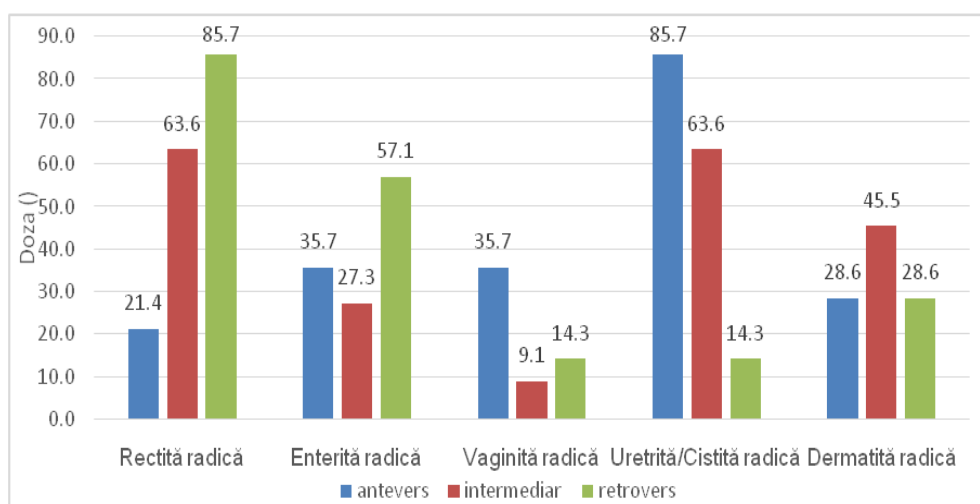
Relația dintre vârsta medie a pacientelor înrolate și stadiul cancerului

Pe baza datelor dozimetrice obținute în prezenta lucrare de cercetare este verificată corelația existentă dintre poziția uterului și dozele de radiații pe care OAR (rect și vezica urinară) le încasează. Rezultatele obținute confirmă faptul că poziția uterului influențează, indiferent de tehnica de planning doza de radiații la care OAR sunt expuse.



Poziția uterului și dozele de radiații înregistrate în punctele ICRU, respectiv pentru D2cc corespunzătoare OAR (R-rect, VU-vezică urinară)

Analiza statistică a datelor clinice obținute pe durata tratamentului confirmă aceste rezultate prin corelarea informațiilor referitoare la toxicitate cu poziția uterului. Astfel, în cazul analizei toxicității în funcție de poziția uterului, în toate cazurile au fost identificate diferențe semnificative statistic date de aceasta. Pacientele cu uter retrovers prezintă o toxicitate rectală mai ridicată decât celelalte paciente, în timp ce pentru pacientele cu uter antevers toxicitatea acută a fost mai ridicată la nivelul vezicii urinare.



Reprezentare grafică a toxicității radice acute în funcție de poziția uterului

CONCLUZII

Evoluția de la o doză de radiații prescrisă într-un punct la o doză de radiații prescrisă pentru un volum a adus brahiterapia, alături de radioterapia externă, în categoria tehnicilor conformaționale de administrare a tratamentului radiologic.

Obiectivele studiului nostru au fost nu doar de a demonstra beneficiile pe care brahiterapia tridimensională le are față de tehnica bazată pe simulatorul ortogonal, ci și de a propune un protocol pentru această tehnică, etapă absolut necesară atunci când se dorește implementarea unei noi modalități terapeutice într-un centru de radioterapie.

Etaple acestui studiu au fost parcurse conform recomandărilor existente în literatura de specialitate, prin adaptare la specificul și dotarea unității spitalicești în care studiul a fost realizat.

Datele obținute confirmă faptul că modalitatea de tratament bazată pe calculul dozei de radiații în punctul A, așa cum acesta este definit în protocolul ICRU38, nu mai este satisfăcătoare, dată fiind tendința de supraestimare a dozei de radiații la care sunt expuse volumele țintă.

Brahiterapia bazată pe CT a fost privită cu scepticism inițial, rezultatele anumitor studii de specialitate publicate în literatura de specialitate infirmând diferențele majore existente dintre aceasta și brahiterapia bazată pe simulatorul ortogonal. Astfel, punctul A, respectiv punctul ICRU_R au fost considerate ca fiind echivalente din punct de vedere dozimetric parametrilor D90 al HR_CTV, respectiv D2cc al rectului. Studiile clinice ulterioare care au evaluat cele două tehnici de brahiterapie au infirmat însă aceste concluzii, recomandând înlocuirea cu tehnici moderne de imagistică medicală a simulatorului ortogonal.

Rezultatele studiului nostru se alătură astfel datelor din literatură ce susțin brahiterapia tridimensională, confirmând o subestimare a dozei de radiații la care organele la risc sunt expuse în cadrul procedurilor de brahiterapie convențională.

Mai mult decât atât, studiul de față a confirmat influența pe care poziția uterului la momentul brahiterapiei o poate avea asupra distribuției dozei de radiații și implicit asupra toxicității asociate.

Ca urmare a rezultatelor încurajatoare obținute ne propunem să continuăm prezentul studiu, având ca obiectiv realizarea unui număr minim de 100 de planuri de brahiterapie tridimensională. Ulterior implementării acestei tehnici de brahiterapie vom urmări toxicitatea acută, dar și tardivă, pe care aceasta o determină, comparând-o cu datele clinice anterioare corespunzătoare brahiterapiei bazată pe simulatorul ortogonal. Preconizăm rezultate pozitive din acest punct de vedere, deoarece conform datelor statistice existente la momentul actual referitoare la brahiterapia tridimensională a cancerelor de col uterin putem observa că în medie pentru o rată a controlului local de 91% și o supraviețuire generală de 80%, toxicitatea gr III-IV a fost în medie de 11% .

Fără o evaluare dozimetrică corectă și reală nu se poate obține o creștere a controlului loco-regional și o scădere a morbidității. De aceea, alăturându-ne prin studiul de față la datele existente în literatura de specialitate, recomandăm pentru o îmbunătățire a calității brahiterapiei dezvoltarea către o tehnică adaptată imagistic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin DM, Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr> , 05/2015

Steliarova-Foucher E., O'Callaghan M., Ferlay J., Masuyer E., Forman D., Comber H., Bray F. : European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. <http://eco.iarc.fr> , 03/2015

Colombo N., Carinelli S., Colombo A., Marini C., Rollo D., Sessa C. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012, 23(7): vii27–vii32

Fletcher GH ., Shukovsky LJ . The interplay of radiocurability and tolerance in the irradiation of human cancers . Journal de radiologie , d'électrologie, et de médecine nucléaire 1975, 56(5): 383–400

Lanciano RM., Martz K., Coia LR. et al. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics 1991, 20(1): 95–100

Montana GS., Martz KL., Hanks GE. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the U.S.A. in 1978. International journal of radiation oncology, biology, physics 1991, 20(1): 87–93

Lanciano RM., Won M., Coia LR. et al. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. International journal of radiation oncology, biology, physics 1991, 20(4): 667–676

Kudelka AP, Levy T, Verschraegen CF, et al. A phase I study of TNP-470 administered to patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 1997, 3(9): 1501–1505

Cooper RA., Wilks DP., Logue JP. et al. High tumor angiogenesis is associated with poorer survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 1998, 4(11): 2795–2800

Yang JC., Haworth L., Sherry RM. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. New England Journal of Medicine 2003, 349(5): 427–434

Burger RA., Sill MW., Monk BJ. et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecology Oncology

Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007, 25(33): 5165–5171

Monk BJ., Sill MW., Burger RA. et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, 27(7): 1069–1074

Brixey CJ., Roeske JC., Lujan AE. et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002, 54(5): 1388–1396

ICRU. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU report no. 38. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measures, 1985

Reinstein LE., McShan DL., Land RE. et al. Three-dimensional reconstruction of CT images for treatment planning in carcinoma of the lung. in Ling CC., Rogers CC., Morton RJ. (eds.) *Computed tomography in radiation therapy*, New York: Raven Press, 1983, 155-165

Fraass BA., Jolly S., Eisburch A. Conformal Therapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy: Treatment Planning, Treatment Delivery, and Clinical Results. in Gunderson LL., Tepper JE. (eds) *Clinical Radiation Oncology (3rd Ed.)*, New York: Elsevier Saunders, 2012, 15: 287-316

Viswanathan AN., Dimopoulos J., Kirisits C., Berger D., Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2007, 68(2): 491-498

Sturdza AE., Fokdal LU., Lindegaard JC., Potter R. et al. PD-0213 Retro-Embrace: A Multicentre Retrospective Study Of Image Guided Adaptive Brachytherapy In Cervical Cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2012, 103(1): 82-83

Potter R., Georg P., Dimopoulos JC. 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. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011, 100(1): 116–123