

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**MORBIDITATEA VAGINALĂ ȘI CALITATEA VIETII
SEXUALE LA FEMEILE TRATATE PENTRU CANCER DE COL
UTERIN LOCAL AVANSAT FOLOSIND TEHNICA 3D DE
BRAHITERAPIE INTRACAVITAR-INTERSTIȚIALĂ GHIDATĂ
IMAGISTIC**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. STĂNESCU ANCA DANIELA

Student-doctorand:

ANGHEL BEATRICE

CUPRINS REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

<i>Introducere</i>	4
I. PARTEA GENERALĂ	5
1. Cancerul de col uterin local avansat și managementul radioterapeutic multimodal	5
1.1 Epidemiologie, etiopatogenie și factori de risc globali și naționali.....	5
1.2 Clasificare histopatologică și stadializare (FIGO).....	5
1.3 Radioterapia externă și radiochimioterapia concomitentă – rol terapeutic, principii și toxicitate generală.....	5
1.3.1 Radioterapia externă – principii și tehnici moderne	6
1.3.2 Radiochimioterapia concomitentă – rol terapeutic și toxicitate	6
1.4 Brahiterapia în cancerul de col uterin – evoluție și rol terapeutic	6
2. Brahiterapia 3D intracavitar-interstițială ghidată imagistic	7
2.1 Principii fizice și radiobiologice ale IGABT	7
2.2 Evoluția tehnicilor de aplicare: tranziția de la 2D la 3D și superioritatea tehnicii hibride (intracavitar versus intracavitar-interstițială).....	7
2.3 Planificarea 3D: delimitarea volumelor țintă și a organelor la risc	7
2.4 Echilibrul terapeutic: control tumoral și rezultate oncologice majore.....	7
3. Impactul tratamentului asupra organelor pelvine: Morbiditatea vaginală, funcția sexuală și calitatea vieții	8
3.1 Anatomia și radiosensibilitatea vaginului. Tipuri de toxicitate vaginală	8
3.2 Fibroza, stenoza și uscăciunea vaginală.....	8
3.3 Sistemul PIBS, relația doză-efect în brahiterapie, particularități dozimetrice la nivel vaginal	8
3.4 Disfuncțiile sexuale radio-induse și definirea calității vieții (HRQoL) în oncologia ginecologică	8
3.5 Instrumente de evaluare validate și importanța abordării multidisciplinare în supraviețuirea funcțională	9
3.5.1 Instrumente de evaluare a QoL și funcției sexuale	9
3.5.2 Importanța abordării multidisciplinare	9
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	9
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	9
5. Metodologia generală a cercetării	10
5.1 Planul de cercetare și selecția pacientelor	10

5.2 Profilul clinic și demografic al lotului studiat	10
5.2.1 Vârsta și prezența comorbidităților.....	10
5.2.2 Caracteristicile tumorale și evaluarea imagistică	11
5.2.3 Managementul terapeutic și factorul temporal	12
5.3 Analiza statistică	12
6. Rezultate clinice, dozimetrice și toxicități ale brahiterapiei hibride cu tandem și inel ghidate prin CT în cancerul de col uterin local avansat.....	12
6.1 Introducere	12
6.2 Pacienți și metode	13
6.2.1 Caracteristicile grupului de studiu si evaluarea inițială	13
6.2.2 Protocol terapeutic si planificarea brahiterapiei hibride ghidate CT	13
6.2.3 Monitorizare post-terapeutică si analiza statistică.....	13
6.3 Rezultate	13
6.3.1 Analiza dozimetrică si parametri de tratament	13
6.3.2 Rezultate oncologice si supraviețuire	14
6.3.3 Factori prognostici și modele statistice.....	14
6.3.4 Analiza generală a recidivelor	15
6.3.5 Analiza Multivariată prin modelul de regresie Cox	15
6.4 Discuții	16
6.5 Concluzii	16
7. Evaluarea longitudinală a calității vieții și a morbidității funcționale post-tratament.....	16
7.1 Introducere	16
7.2 Pacienți și metode.....	17
7.3 Rezultate, Discuții	18
7.3.1 Analiza simptomelor și complicațiilor clinice.....	18
7.3.2 Rolul PROMs în evaluarea HRQoL	19
7.3.3 Evaluarea calității vieții	20
7.3.3.1 Analiza aspectelor legate de sănătate	20
7.3.3.2 Analiza simptomelor subiective	21
7.3.4 Implicații clinice și terapeutice.....	22
7.3.4.1 Necesitatea monitorizării multidisciplinare	22
7.3.4.2 Prevenția și managementul toxicităților tardive	23
7.3.4.3 Personalizarea monitorizării oncologice.....	23
7.4 Concluzii	24
8. CONCLUZII	25
Bibliografie.....	27
Lista cu lucrările științifice publicate.....	31

Introducere

Tratamentul standard al cancerului de col uterin local avansat presupune o abordare multimodală bazată pe radiochimioterapie concomitentă urmată de brahiterapie adaptativă ghidată imagistic (IGABT), ultima determinând o îmbunătățire semnificativă a controlului local și a supraviețuirii, prin posibilitatea administrării unor doze tumoricide ridicate cu protejarea organelor la risc. Totuși, apariția unor efecte tardive funcționale, în special la nivel vaginal, afectează funcția sexuală, imaginea corporală și calitatea vieții pacientelor.

Obiectivul general al cercetării a fost evaluarea rezultatelor oncologice și funcționale, a morbidității vaginale și impactul asupra funcției sexuale și calității vieții la pacientele cu cancer de col uterin local avansat tratate prin radiochimioterapie concomitentă urmată de IGABT. În acest scop, au fost analizate rezultatele terapeutice, incidența și severitatea toxicităților tardive, corelațiile doză–efect și impactul tratamentului asupra recuperării funcționale și a calității vieții, utilizând instrumente validate internațional.

Obiectivele specifice ale studiului sunt:

- Analiza rezultatelor oncologice și a parametrilor terapeutici într-un lot reprezentativ;
- Cuantificarea impactului tratamentului asupra funcției sexuale și calității vieții, utilizând instrumente validate internațional;
- Identificarea a factorilor clinici predictivi și a corelațiilor doză-efect care influențează apariția efectelor adverse pelvine;
- Formularea de recomandări practice multidisciplinare pentru optimizarea planurilor BT și implementarea strategiilor de reabilitare funcțională.

Teza este structurată în două părți principale. Prima parte sintetizează datele actuale din literatura de specialitate referitoare la epidemiologia cancerului de col uterin, principiile radioterapiei adaptive și mecanismele morbidității vaginale post-iradiere [1–3]. Partea a doua cuprinde contribuțiile personale și rezultatele studiilor clinice realizate pe un lot de paciente tratate într-un centru oncologic din România, evidențiind atât eficiența oncologică a IGABT ghidată CT, cât și impactul acesteia asupra calității vieții și funcției sexuale.

Prin rezultatele obținute, prezenta teză contribuie la dezvoltarea unei perspective moderne asupra succesului terapeutic în cancerul de col uterin, demonstrând că evaluarea eficienței tratamentului trebuie să includă nu doar controlul bolii și supraviețuirea, ci și dimensiunile funcționale și psihosociale ale recuperării pacientelor.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Cancerul de col uterin local avansat și managementul radioterapeutic multimodal

1.1 Epidemiologie, etiopatogenie și factori de risc globali și naționali

Cancerul de col uterin reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate oncologică la femei [4]. Infecția persistentă cu HPV oncogen, reprezintă principalul factor etiologic [5,6], iar progresia bolii este favorizată de factori precum fumatul, imunosupresia, multiparitatea și statutul socio-economic scăzut [7–9]. Deși vaccinarea și programele de screening au redus incidența în multe regiuni dezvoltate, numeroase paciente sunt încă diagnosticate în stadii local avansate, necesitând tratamente multimodale complexe, asociate cu efecte tardive importante asupra funcției sexuale și calității vieții.

1.2 Clasificare histopatologică și stadializare (FIGO)

Clasificarea histopatologică are o importanță prognostică și terapeutică semnificativă, influențând răspunsul la tratament și evoluția bolii. Principalele tipuri histopatologice ale cancerului de col uterin, conform OMS, sunt [10,11]: 1. Carcinomul scuamos (cu subgrupele: carcinom scuamos keratinizant, carcinom scuamos non-keratinizant, carcinom scuamos bazaloid), 2. Adenocarcinomul (adenocarcinom endocervical uzual, adenocarcinom mucinos, adenocarcinom de tip gastric, 3. Carcinomul adenoscuamos, 4. Tipuri rare.

Stadializarea cancerului de col uterin se realizează conform sistemului FIGO, care reprezintă standardul actual utilizat în practica clinică și cercetare, revizuit în anul 2018.

1.3 Radioterapia externă și radiochimioterapia concomitentă – rol terapeutic, principii și toxicitate generală

Tratamentul curativ standard al cancerului de col uterin local avansat (FIGO IIB–IVA) este multimodal și constă în radiochimioterapie concomitentă (radioterapie externă pelvină + cisplatină) urmată obligatoriu de brahiterapie, care permite escaladarea dozei tumorale cu protejarea organelor la risc [12].

1.3.1 Radioterapia externă – principii și tehnici moderne

Radioterapia externă reprezintă prima etapă a tratamentului curativ în cancerul de col uterin local avansat, având rolul de a controla tumora primară și ganglionii regionali, de a reduce volumul tumoral și de a ameliora rapid simptomele (hemostază și controlul durerii), pregătind astfel brahiterapia [1,2]. Trecerea la tehnicile moderne IMRT/VMAT, susținută de imagistică RMN/PET-CT, a permis o conformare superioară a dozei, reducerea semnificativă a toxicității gastrointestinale și genito-urinare și menținerea eficienței oncologice, cu o schemă standard de 45–50,4 Gy asociată cu chimioterapie pe bază de cisplatină și finalizarea tratamentului în maximum 56 de zile pentru optimizarea supraviețuirii [13].

1.3.2 Radiochimioterapie concomitentă – rol terapeutic și toxicitate

Radiochimioterapie concomitentă (RT + cisplatină săptămânal) reprezintă standardul curativ în cancerul de col uterin local avansat, oferind un avantaj semnificativ de supraviețuire și control local față de radioterapie exclusivă, dar necesitând monitorizare atentă a toxicităților hematologice, renale și neurologice pentru a evita întreruperile tratamentului. Noile strategii terapeutice explorează optimizarea secvențierii tratamentului prin chimioterapie de inducție și imunoterapie (cu beneficii demonstrate în studii precum INTERLACE și KEYNOTE-A18), în timp ce chimioterapia adjuvantă post-RCT nu a demonstrat beneficii de supraviețuire și este asociată cu toxicitate crescută, nefiind recomandată de rutină [14,15].

1.4 Brahiterapia în cancerul de col uterin – evoluție și rol terapeutic

Brahiterapia este componentă obligatorie a tratamentului curativ în cancerul de col uterin local avansat conform ghidurilor ESGO–ESTRO–ESP, neputând fi substituită prin creșterea dozei de EBRT, cu conformare superioară a dozei la HR-CTV și protecție mai bună a organelor la risc [16].

Datele din studiul EMBRACE-I confirmă superioritatea IGABT, cu control local de ~ 92% la 5 ani și reducerea semnificativă a toxicităților severe comparativ cu tehnicile convenționale, aceasta devenind standardul de aur, în timp ce SBRT rămâne doar o alternativă de salvare în cazuri selectate, fără a putea înlocui brahiterapia datorită limitărilor de conformare dozimetrică [1].

2. Brahiterapia 3D intracavitar-interstițială ghidată imagistic

2.1 Principii fizice și radiobiologice ale IGABT

Principiile fizice ale IGABT se bazează pe gradientul dozimetric abrupt și pe legea inversului pătratului distanței, care permit administrarea unor doze foarte mari la nivel tumoral, cu protejarea țesuturilor sănătoase adiacente. Brahiterapia HDR utilizează surse de Iridiu-192 și tehnologia „stepping source”, ce permit optimizarea tridimensională a distribuției dozei în funcție de extensia tumorală [17].

2.2 Evoluția tehnicilor de aplicare: tranziția de la 2D la 3D și superioritatea tehnicii hibride (intracavitar versus intracavitar-interstițială)

În era tehnicilor 2D, brahiterapia se baza pe radiografii și pe prescrierea dozei în „Punctul A”, fără vizualizarea tumorii, ceea ce ducea frecvent la subdozarea leziunilor voluminoase sau supradozarea țesuturilor sănătoase, cu toxicitate semnificativă. Trecerea la IGABT a permis individualizarea reală a tratamentului, cu modelarea tridimensională a dozei în funcție de anatomia reziduală și extensia tumorală, crescând acoperirea HR-CTV și reducând simultan doza pe organele la risc și morbiditatea vaginală pe termen lung [1].

2.3 Planificarea 3D: delimitarea volumelor țintă și a organelor la risc

Planificarea 3D în IGABT reprezintă baza brahiterapiei adaptive moderne, permițând individualizarea tratamentului în funcție de anatomia pacientei și de regresia tumorală după radiochimioterapie. Abordarea actuală utilizează volume țintă adaptive redefinite la fiecare aplicație pentru a optimiza distribuția dozei și a proteja organele la risc. RMN-ul rămâne standardul de aur pentru delimitarea tumorii reziduale datorită contrastului superior al țesuturilor moi, însă CT-ul reprezintă o alternativă în centrele cu acces limitat la RMN.

2.4 Echilibrul terapeutic: control tumoral și rezultate oncologice majore

IGABT reprezintă standardul modern ce optimizează raportul terapeutic prin escaladarea dozei la nivelul HR-CTV ($\approx 85-90$ Gy EQD₂) și protejarea organelor la risc, conform studiului EMBRACE-I, control local de $\sim 92\%$ la 5 ani și supraviețuire globală de $\sim 74\%$, cu toxicitate severă redusă. Tehnica hibridă intracavitar–interstițială este esențială pentru tumorile avansate, permițând

conformarea dozei în extensiile parametriaie fără a crește morbiditatea vaginală, iar succesul oncologic al IGABT a mutat accentul cercetării către efectele tardive funcționale și calitatea vieții pacienților [18,19].

3. Impactul tratamentului asupra organelor pelvine: Morbiditatea vaginală, funcția sexuală și calitatea vieții

3.1 Anatomia și radiosensibilitatea vaginului. Tipuri de toxicitate vaginală

Morbiditatea vaginală radioindusă rezultă din interacțiunea dintre structura complexă a vaginului și radiațiile ionizante, ce determină atât reacții acute inflamatorii (mucozită, ulcerații, aderențe), cât și efecte tardive (stenoză, scurtare, atrofie, uscăciune și rar fistule).

3.2 Fibroza, stenoza și uscăciunea vaginală

Cele mai frecvente și invalidante sechele ale mucoasei vaginale după brahiterapia pentru cancerul de col uterin sunt stenoza, fibroza și uscăciunea vaginală [20,21].

3.3 Sistemul PIBS, relația doză-efect în brahiterapie, particularități dozimetrice la nivel vaginal

Sistemul PIBS se bazează pe un reper osos fix și ușor de identificat pe imaginile secționale. Acest punct este utilizat ca „zero” anatomic pentru a defini axa longitudinală a vaginului, indiferent de poziția aplicatorului sau de distorsiunile anatomice cauzate de tumoră [22,23].

3.4 Disfuncțiile sexuale radio-induse și definirea calității vieții (HRQoL) în oncologia ginecologică

Disfuncția sexuală post-tratament în cancerul de col uterin este determinată de un mecanism multifactorial, în care se combină efectele locale ale radioterapiei (stenoză, fibroză, atrofie, uscăciune), insuficiența ovariană indusă de tratament cu scăderea libidoului și factorii psihologici (alterarea imaginii corporale, anxietate și dificultăți relaționale) [24].

3.5 Instrumente de evaluare validate și importanța abordării multidisciplinare în supraviețuirea funcțională

3.5.1 Instrumente de evaluare a QoL și funcției sexuale

Printre instrumentele validate și utilizate pe scară largă pentru evaluarea calității vieții și a simptomatologiei se numără chestionarul general oncologic EORTC QLQ-C30 și modulul dedicat cancerului de col uterin, EORTC QLQ-CX24. Acesta din urmă evaluează toxicitatea specifică a tratamentului, inclusiv simptomele vaginale și impactul asupra funcției și activității sexuale [25,26].

3.5.2 Importanța abordării multidisciplinare

Supraviețuirea funcțională nu reprezintă un obiectiv secundar, ci o componentă integrantă a monitorizării post-terapeutice oncologice moderne.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Lucrarea prezintă a pornit de la ipoteza de cercetare că IGABT prin CT și ultrasonografie asigură un control local oncologic eficient, care poate fi evaluat, dar poate cauza efecte nedorite asupra funcționalității fizice, psihologice, sociale și/sau sexuale, alterând permanent integritatea structurii intimității pacientelor prin apariția morbidității vaginale și disfuncției sexuale, gradul de alterare depinzând de particularitățile clinice și parametri dozimetrice ai tratamentului. În acest context, evaluarea rezultatelor clinice și funcționale aduce date relevante atât pentru practica regională, cât și pentru literatura internațională.

Obiectivul general al cercetării este analiza rezultatelor aplicării IGABT prin CT într-o populație tratată într-un centru oncologic din România și evaluarea rezultatelor clinice și funcționale, dar și a morbidității vaginale și a impactului asupra funcției sexuale și calității vieții la pacientele cu cancer de col uterin local avansat.

Acest obiectiv general a fost realizat în prezentul studiu prin atingerea unor obiective specifice:

- Analiza rezultatelor oncologice (control local, supraviețuire) și a parametrilor terapeutici (EBRT, durata de așteptare, volume țintă, etc.) într-un lot reprezentativ;

- Evaluarea incidenței, severității și dinamicii temporale a toxicității vaginale tardive;
- Cuantificarea impactului tratamentului asupra funcției sexuale și calității vieții, utilizând instrumente validate internațional;
- Identificarea predictivă a factorilor clinici și a corelațiilor doză-efect care influențează apariția efectelor adverse pelvine;
- Formularea unor recomandări practice multidisciplinare pentru optimizarea planurilor BT și implementarea strategiilor de reabilitare funcțională.

Pentru realizarea acestor obiective s-a efectuat un studiu detaliat pentru evaluarea controlului tumoral, a supraviețuirii și a toxicității acute pentru lot de paciente diagnosticate cu cancer de col uterin local avansat și tratat prin radiochimioterapie concomitentă, urmată de brahiterapie adaptivă ghidată imagistic (IGABT).

5. Metodologia generală a cercetării

5.1 Planul de cercetare și selecția pacienților

Studiul a inclus un grup de 180 de paciente cu cancer de col uterin local avansat (FIGO IB3–IVA) tratate curativ prin EBRT și BT, la care au fost colectate date clinice, demografice, oncologice și de tratament din dosarele medicale, precum și informații privind supraviețuirea. Grupul a fost evaluat prin chestionare validate internațional (EORTC QLQ-CX24 și QLQ-C30), utilizate pentru analiza calității vieții asociate sănătății.

5.2 Profilul clinic și demografic al lotului studiat

5.2.1 Vârsta și prezența comorbidităților

Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 14 și 89 de ani, vârsta medie la diagnostic 54 de ani, 84,4% din total eșantion se încadrează în grupa 25-69 de ani, grupa aflată la risc de cancer cervical.

Un aspect clinic important, care influențează deciziile terapeutice și complianța la tratament, este prezența comorbidităților. În figura 5.1 este prezentată distribuția comorbidităților la diagnostic. 65% dintre paciente prezentau cel puțin o afecțiune asociată. De menționat este și faptul

că 35% din paciente nu au o comorbiditate descoperită. Aceste comorbidități sunt foarte importante din perspectiva tratamentului și supraviețuirii pacienților.

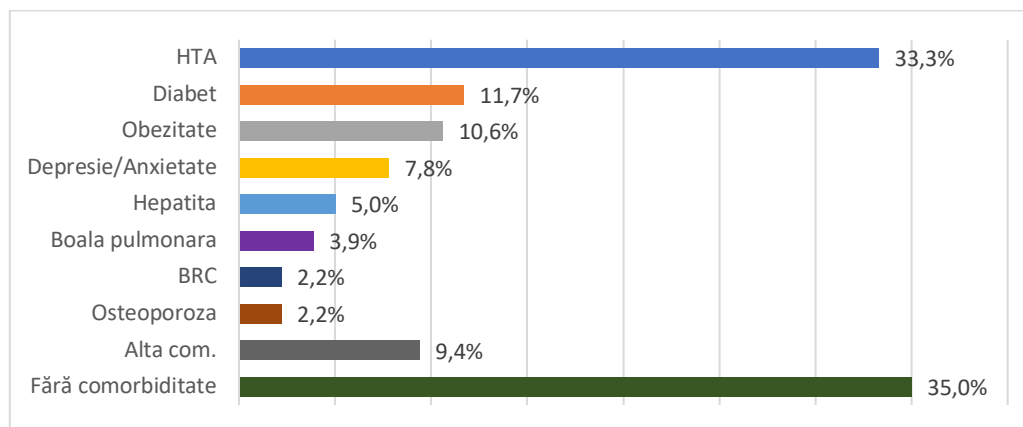
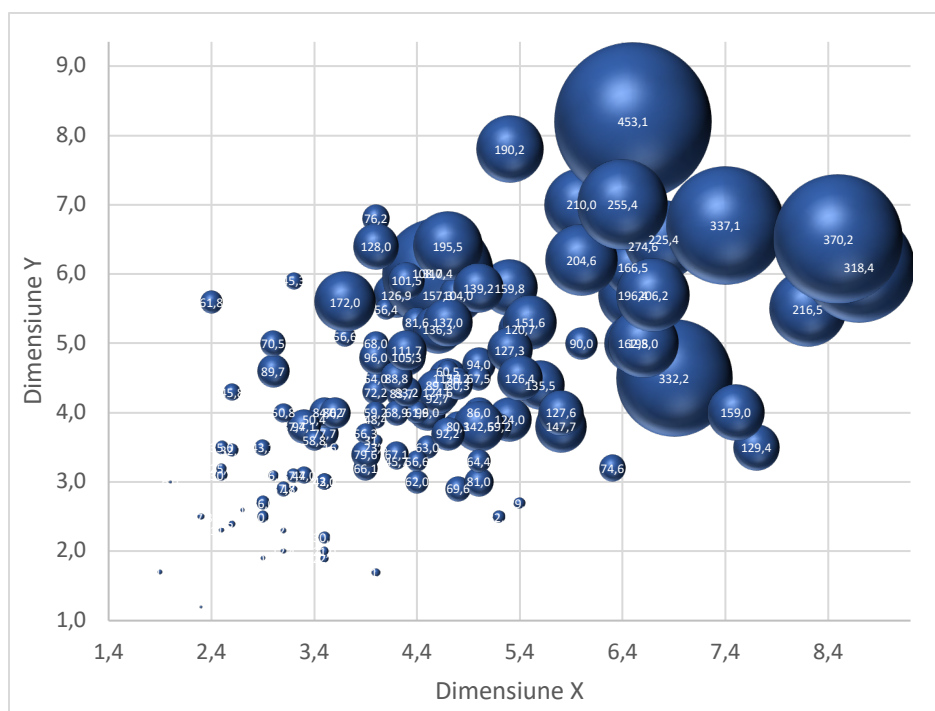


Figura 5.1 Principalele comorbidități la diagnostic

5.2.2 Caracteristicile tumorale și evaluarea imagistică

În Figura 5.2 este prezentată repartiția femeilor în dependență de dimensiunile tumorale, doar 12,2% prezentau tumori sub 30 cm³. Un sfert din grup a fost diagnosticat cu formațiuni depășind 100 cm³, aspect ce subliniază caracterul local avansat al bolii la prezentare și necesitatea unei brahiterapii complexe, adesea interstițială, pentru o acoperire dozimetrică adecvată.



5.2.3 Managementul terapeutic și factorul temporal

Doar 48,3% au început RT în primele 6 săptămâni de la confirmarea histologică, respectiv 26,6% în prima lună de la stabilirea diagnosticului. Timpul mediu de așteptare până la începerea RT a fost de aproximativ 2 luni.

5.3 Analiza statistică

Analizele statistice au fost realizate cu suportul metodologic al unui specialist în biostatistică (a se vedea secțiunea de Mulțumiri). Pentru a caracteriza eșantionul din punct de vedere cantitativ, s-a efectuat o analiză descriptivă (medie, mediană, deviație standard). Variația pe diverse caracteristici a fost analizată pe baza indicatorilor abatere standard, dispersie sau coeficient de omogenitate.

Pentru testarea asocierilor și diferențelor dintre subgrupuri, s-au aplicat teste statistice specifice: Testul t-Student, Testul Hi-pătrat (χ^2), Testul Z, Curbele Kaplan-Meier, Testul Log-rank (Mantel-Cox), Curbele ROC (Receiver Operating Characteristic), Modelul de regresie proporțională Cox.

Modelele multivariabile de regresie Cox pentru OS (supraviețuire globală) și LC (control local) au inclus covariabile stabilite a priori: stadiul FIGO, HR-CTV D₉₀ EQD₂, statusul ganglionar radiologic și dimensiunea tumorii.

6. Rezultate clinice, dozimetrice și toxicități ale brahiterapiei hibride cu tandem și inel ghidate prin CT în cancerul de col uterin local avansat

6.1 Introducere

Acest capitol prezintă rezultate clinice, dozimetrice și profilul toxicităților asociate utilizării brahiterapiei hibride cu tandem și inel ghidate prin CT în tratamentul cancerului de col uterin local avansat. Analiza acestor parametri este esențială pentru evaluarea eficienței terapeutice și a siguranței tehnicii 3D de brahiterapie intracavitar-interstițială ghidată imagistic, utilizată tot mai frecvent în practica oncologică modernă. Parametrii dozimetrice și rezultatele clinice obținute permit corelarea expunerii tisulare cu apariția complicațiilor vaginale și cu modificările raportate de paciente privind funcția sexuală și calitatea vieții.

Obiectivul specific al acestui studiu este evaluarea rezultatelor clinice, a parametrilor dozimetrice și a profilului de toxicitate la pacientele cu cancer de col uterin local avansat tratate

prin IGABT (tandem și inel) ghidată imagistic prin CT, cu accent asupra impactului tratamentului asupra morbidității vaginale și calității vieții sexuale.

6.2 Pacienți și metode

6.2.1 Caracteristicile grupului de studiu si evaluarea inițială

Acest capitol reprezintă un studiu retrospectiv efectuat pe un grup de 180 de paciente cu LACC confirmat histologic, stadiul IB1–IVA conform sistemului de stadializare FIGO 2018, tratate în Centrul de Oncologie SANADOR în perioada 2020–2022.

Caracteristici clinice ale pacientelor: vârsta medie 54 ani, 38% peri menopauza, evaluare RMN și CT, 82,8% cu afectare ganglionară limfatică.

Profil anatomopatologic și molecular: 67,8% în stadiul FIGO IIIC1–IIIC2, 88,3% histologie SCC, 7,2% ADK, dimensiunea tumorală ≥ 50 mm la 56,7% dintre cazuri.

6.2.2 Protocol terapeutic si planificarea brahiterapiei hibride ghidate CT

EBRT a fost administrată în principal prin VMAT cu fotoni de 6 MV, 75% dintre paciente necesitând iradiere cu câmp extins la nivel para aortic. Toate pacientele au primit EBRT în doză totală de 45–50 Gy, administrată în fracții de 1,8 Gy (25–30 de fracțiuni). Metastazele ganglionare pelvine și para aortice au fost tratate prin administrarea unei doze prin tehnica „simultaneous integrated boost” (SIB) de 50-55 Gy, respectiv 55-60 Gy. Chimioterapia concomitentă cu cisplatină (40 mg/m²) a fost administrată săptămânal (la 93,3% dintre paciente). Intervalul mediu de la diagnostic până la inițierea radioterapiei a fost de 62,6 zile (abatere standard $\pm 70,5$). S-a folosit un raport $\alpha/\beta = 10$ Gy pentru volumele tumorale și $\alpha/\beta = 3$ Gy pentru OAR.

6.2.3 Monitorizare post-terapeutică si analiza statistică

Statistica descriptivă a fost utilizată pentru a rezuma caracteristicile inițiale ale pacientelor, parametrilor dozimetrici și profilul de toxicitate. Rezultatele privind supraviețuirea, inclusiv LC, PFS și OS au fost estimate utilizând metoda Kaplan-Meier.

6.3 Rezultate

6.3.1 Analiza dozimetrică si parametri de tratament

Dozele medii cumulative D_{2cm^3} EQD₂ la nivelul vezicii urinare, rectului, colonului sigmoid și intestinului subțire au fost de 84,8 Gy (84.0,85.7), 71,4 Gy (70.6,72.1), 66,8 Gy (65.8,67.8) și,

respectiv, 62,1 Gy (61.1,63.2), toate menținându-se în limitele constrângerilor de planificare ale protocolului EMBRACE II.

Relația dintre volumul HR-CTV și acoperirea cu doză obținută (HR-CTV D_{90} EQD₂), stratificată în funcție de stadiul FIGO (II–IV), este ilustrată în Figura 6.1.

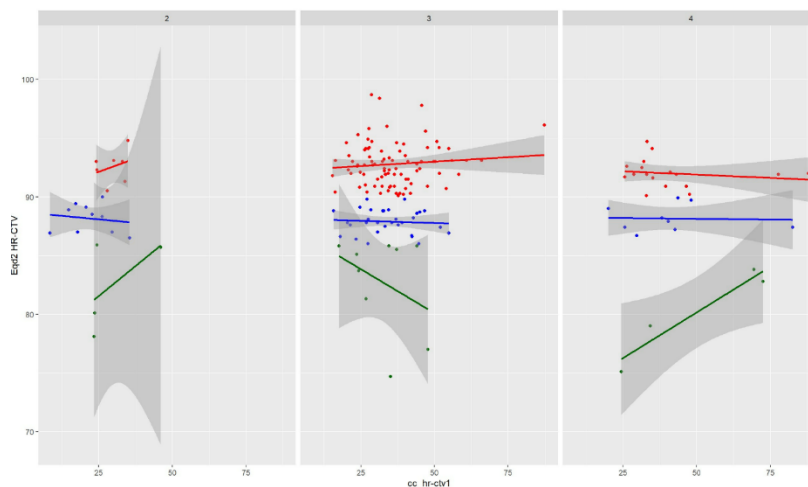


Figura 6.1 Corelația dintre volumul țintă clinic cu HR-CTV și doza obținută D_{90} EQD₂, stratificată în funcție de stadiul FIGO (II, III și IV)

În urma analizei individuale a curbelor ROC pentru HR_CTV1, Eq2HR-CTV, Eq2d IR-CTV și OTT a rezultat că între HR_CTV1, EQD₂ HR-CTV, EQD₂ IR-CTV și OTT, *singurul predictor semnificativ este HR-CTV1*, sugerând utilizarea *HR_CTV1* în prognosticul supraviețuirii.

6.3.2 Rezultate oncologice si supraviețuire

Evaluarea rezultatelor clinice după diferite perioade de timp, cu nivel de încredere de 95%, a arătat ca probabilitatea de supraviețuire la 1 an, 2 ani și 5 ani a fost de 98,3%, 76,1% și, respectiv, 61,2%, supraviețuirea fără progresie a bolii a fost de 90,6% la 1 an, 68,9% la 3 ani și 56,9% la 5 ani, iar controlul local s-a menținut la un nivel ridicat, înregistrând rate de 98,9% la 1 an și 94,5% la 2 ani. *Rata de deces crește pe măsură ce durata de așteptare crește.*

6.3.3 Factori prognostici și modele statistice

Analiza univariată a identificat mai mulți factori care ar putea fi predictorii prognostici asociați cu o supraviețuire scăzută: Subtipul histologic, Stadiul FIGO, Valoarea hemoglobinei (HB), Gradul de diferențiere histologic (G), HR-CTV și OTT.

Principalele rezultate ale analizei statistice au fost: Pacientele cu ADK au șanse semnificativ mai mici de supraviețuire, Supraviețuirea scade pe măsură gradul de diferențiere crește, Pacientele

își diminuează șansele de supraviețuire pe măsură ce boala este mai avansată – Stadiu FIGO, Pacientele cu anemie severă, HB sub 8 g/dl, au șanse de supraviețuire semnificativ mai mici decât celelalte sub-grupuri.

6.3.4 Analiza generală a recidivelor

În figura 6.2 este reprezentată schematic distribuția recidivei în funcție de localizare.

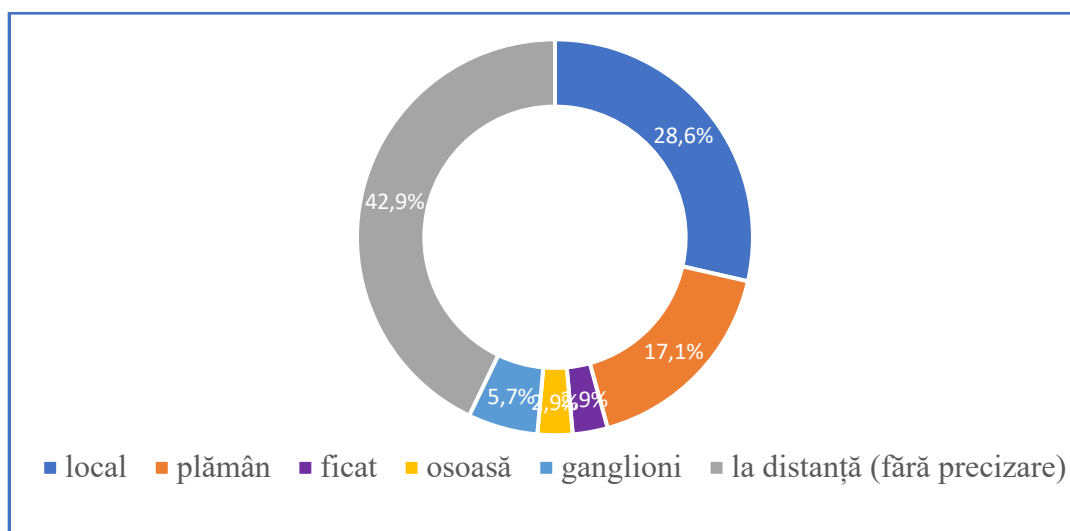


Figura 6.2 Structura pacientelor în funcție de localizarea recidivei

Comparația efectuată pe stadii FIGO scoate în evidență diferențe semnificative statistice privind supraviețuirea fără recidivă ($p=0,034$). Durata medie fără recidivă a fost de 47,6 luni pentru stadiul II, de 39,7 luni pentru stadiul III și de 33,2 luni pentru stadiul IV. La un an de zile probabilitatea de supraviețuire fără recidivă a femeilor aflate în stadiul II este de 95%, pentru stadiul III, 86%, iar pentru stadiul IV aceasta coboară la 73%.

Analiza recidivei în funcție de comorbidități nu a evidențiat diferențe semnificative statistice. Tipul histologic SCC nu determină semnificativ o recidivă mai mare la distanță. Vârsta nu are o semnificație statistic semnificativă asupra recidivelor. Stadiul bolii însă este un factor esențial, semnificativ statistic, pacienții din stadiul IV având un risc de deces de cca 8 ori mai mare decât cei din stadiul II. Tipul histologic este de asemenea un predictor semnificativ al supraviețuirii.

6.3.5 Analiza Multivariată prin modelul de regresie Cox

Analiza statistică generală arată o capacitate bună de ajustare a riscului de deces.

Prezența recidivei a reprezentat cel mai important factor prognostic negativ, crescând de 5,8 ori riscul de deces (CI 95%: 2,21–15,35; $p < 0,001$). S-a stabilit o corelație semnificativă între doza

cumulată la iradiere, EQD2 HR-CTV și mortalitate ($HR = 1,067$; $p < 0,001$). Se pare că valori mai mari ale acestui indicator cresc șansele de deces.

6.4 Discuții

În timp ce cazurile în stadiul II au menținut o acoperire stabilă cu doză, tumorile în stadiul IV au prezentat valori EQD₂ inferioare, reflectând complexitatea geometrică a bolii aflate în stadiu tardiv.

Prin completarea examinării CT cu rezultatele evaluării IRM pre-brahiterapie pentru conturarea volumelor (în 78% din cazuri), au fost obținute rezultate comparabile cu cele din seriile ghidate exclusiv IRM.

6.5 Concluzii

Rezultatele confirmă eficiența brahiterapiei adaptive ghidate imagistic, asociată RCT, în tratamentul cancerului de col uterin local avansat, prin obținerea unor rate favorabile de control local și supraviețuire. Factorii clinici și biologici analizați (stadiul FIGO, tipul histologic, valorile hemoglobinei, recidiva bolii, HR-CTV) au influențat semnificativ prognosticul și supraviețuirea pacientelor, evidențiind importanța clasificării riscului și a individualizării terapeutice.

Toxicitățile acute și tardive observate, în special stenoza vaginală și afectarea funcțională pelvină, evidențiază faptul că succesul terapeutic nu trebuie evaluat exclusiv prin prisma controlului tumoral și a supraviețuirii, ci și prin impactul tratamentului asupra statusului funcțional și a vieții cotidiene a pacientelor.

Rezultatele prezentate în acest capitol demonstrează necesitatea unei evaluări suplimentare a consecințelor tratamentului asupra vieții cotidiene, funcționalității și reintegrării socio-familiale a pacientelor tratate pentru cancer de col uterin.

7. Evaluarea longitudinală a calității vieții și a morbidității funcționale post-tratament

7.1 Introducere

Radioterapia pelvină, intervențiile chirurgicale extensive și tratamentele sistemice pot determina modificări structurale și funcționale cu repercusiuni importante asupra activității zilnice și a sănătății sexuale. Morbiditatea vaginală radio-indusă ocupă un loc central între complicațiile

tardive, incluzând stenoza vaginală, fibroza, dispareunia și afectarea elasticității tisulare. Aceste modificări sunt frecvent asociate cu reducerea activității sexuale, alterarea imaginii corporale și afectarea relațiilor interpersonale. În paralel, simptome precum durerea pelvină, cistita cronică, oboseala sau limfedemul pot contribui suplimentar la deteriorarea HRQoL. Utilizarea PROMs permite transformarea experienței subiective a pacientelor în date cuantificabile și facilitează aprecierea multidimensională a HRQoL.

Prezentul studiu are ca obiective specifice:

- Evaluarea incidenței, severității și dinamicii complicațiilor vaginale tardive și a impactului acestora asupra HRQoL;
- Identificarea factori clinici și tehnici cu influența asupra morbidității vaginale disfuncției sexuale și implicațiilor funcționale;
- Identificarea predictivă a factorilor clinici și a corelațiilor doză-efect care influențează apariția efectelor adverse pelvine;
- Cuantificarea impactului tratamentului IGABT asupra funcției sexuale și calității vieții, utilizând instrumente validate internațional;
- Corelarea parametrilor dozimetrici – morbiditate;
- Formularea de recomandări practice multidisciplinare pentru optimizarea planurilor BT și implementarea strategiilor de reabilitare funcțională.

7.2 Pacienți și metode

Studiul a inclus un lot de 180 de paciente diagnosticate și tratate, din care 155 au răspuns la evaluare, în timp ce 24 erau decedate la finalul colectării datelor. Morbiditatea vaginală a fost evaluată clinic la momentul inițial, precum și la 3, 6 și 12 luni, utilizând criteriile CTCAE v5.0. Parametrii evaluați au inclus stenoza, uscăciunea vaginală, sângerarea, mucozita și formarea de fistule.

Pentru evaluarea HRQoL și a toxicității vaginale au fost utilizate chestionare validate internațional, EORTC QLQ-C30 și EORTC QLQ-CX24, la inițierea tratamentului, la 3 și 12 luni. S-a evaluat impactul bolii asupra vieții cotidiene și simptomele specifice cancerului de col uterin, inclusiv funcția sexuală, simptomatologia vaginală și imaginea corporală. Rata de completare a chestionarelor a fost de 91,7%.

Analizele au fost efectuate utilizând SPSS v25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, SUA). Statisticile descriptive au sintetizat caracteristicile pacienților. Variabilele categorice au fost

comparate folosind teste hi-pătrat sau teste exacte Fisher; variabilele continue prin testul t Student sau testul U Mann-Whitney. Analiza rezultatelor a avut un caracter descriptiv, fiind evaluate frecvența complicațiilor tardive și distribuția acestora în cadrul grupului studiat.

Rezultatele au fost interpretate în contextul impactului toxicităților asupra HRQoL și al necesității monitorizării multidisciplinare pe termen lung a pacientelor tratate pentru neoplazia cervicală. Pentru aprecierea impactului clinic și funcțional al complicațiilor au fost utilizate principii specifice evaluării PROMs, care permit integrarea percepției subiective a pacientelor asupra simptomelor și a efectelor tratamentului.

7.3 Rezultate, Discuții

7.3.1 Analiza simptomelor și complicațiilor clinice

Evaluarea a urmărit atât severitatea clinică obiectivă a toxicităților, cât și impactul acestora asupra activităților cotidiene, sănătății sexuale, imaginii corporale și relațiilor sociale. Au fost colectate, de asemenea, informații privind activitatea sexuală, utilizarea dilatatoarelor vaginale și anumite aspecte socio-economice, inclusiv independența financiară.

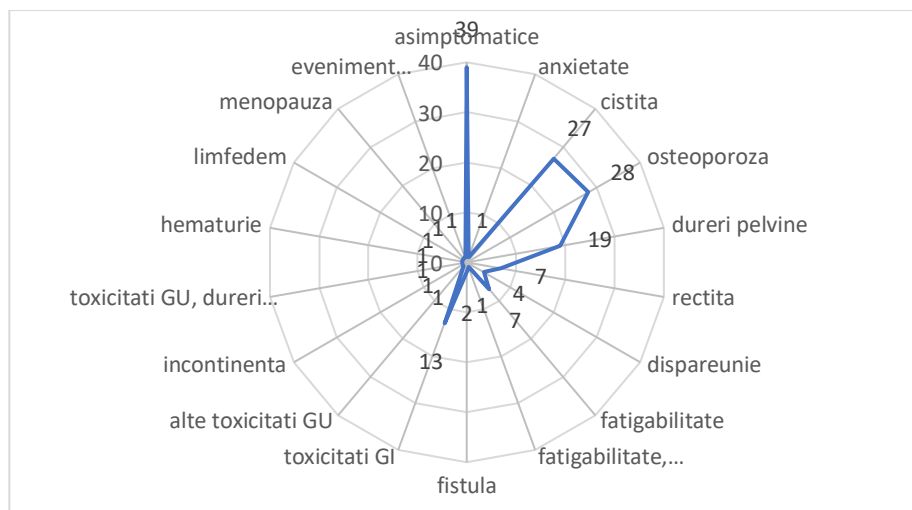


Figura 7.1 Distribuția complicațiilor dominante

S-a observat o creștere a frecvenței toxicității la pacientele care au primit doze mai mari de 70 Gy. Aceste rezultate sugerează existența unei relații doză–efect între iradiere și morbiditatea vaginală. În figura 7.1 este prezentată distribuția complicațiilor dominante. Frecvența crescută a osteoporozei, a durerilor pelvine și a toxicităților gastrointestinale indică persistența unor efecte tardive cu impact semnificativ asupra calității vieții, care indică necesitatea unei monitorizări

multidisciplinare, incluzând evaluare ginecologică, endocrinologică, reumatologică și suport pentru recuperare funcțională.

În ceea ce privește morbiditatea vaginală radio-indusă, stenoza vaginală s-a constatat că în rândul pacientelor aflate în viață, majoritatea au prezentat stenoză vaginală grad 1 (n=72), în timp ce 13 paciente au avut stenoză grad 2.

Faptul că 7% de paciente în viață nu au prezentat stenoză vaginală poate reflecta eterogenitatea răspunsului tisular la radioterapie și influența unor factori protectori, precum doza administrată, tehnica de iradiere, statusul hormonal, activitatea sexuală sau utilizarea măsurilor preventive, inclusiv a dilatatoarelor vaginale.

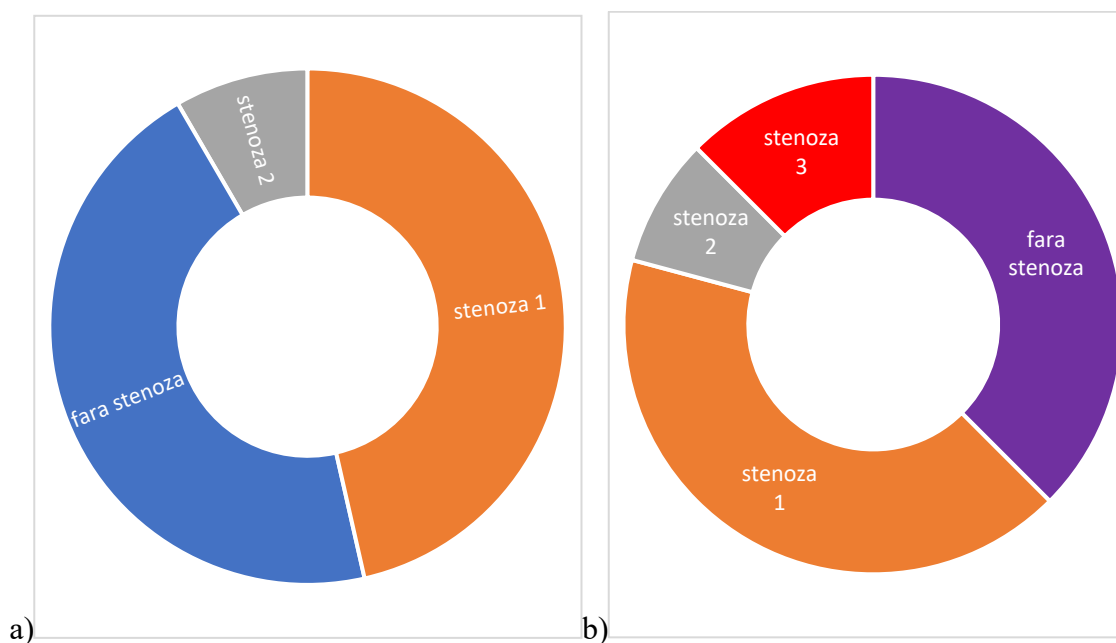


Figura 7.2 Distribuția gradelor de stenoză pentru pacientele a) în viață și b) cele decedate

Prezența stenozei vaginale grad 2 la 13 paciente sugerează existența unor modificări structurale mai importante, cu potențial impact asupra examinării ginecologice, monitorizării oncologice și funcției sexuale. Chiar în absența cazurilor de stenoză grad 3 în grupul pacientelor aflate în viață, distribuția observată indică persistența unei morbidități vaginale relevante clinic după tratamentul oncologic. Aceste efecte tardive nu sunt frecvent raportate în practica clinică, deși influențează semnificativ HRQoL și adaptarea psihosexuală a pacientelor.

7.3.2 Rolul PROMs în evaluarea HRQoL

Rezultatele obținute în cadrul studiului evidențiază importanța evaluării centrate pe pacientă în aprecierea impactului toxicităților tardive asupra calității vieții legate de sănătate (HRQoL).

Prezența simptomelor urinare, pelvine, sexuale și musculoscheletale raportate de paciente demonstrează faptul că morbiditatea post-terapeutică nu poate fi evaluată exclusiv prin parametrii clinici obiectivi, fiind necesară integrarea percepției subiective a pacientelor în procesul de monitorizare oncologică.

Evaluarea percepției pacientelor prin intermediul PROMs evidențiază impactul major al tratamentului oncologic asupra calității vieții și funcționalității cotidiene. Simptome precum durerea pelvină, oboseala, dispareunia, uscăciunea vaginală și tulburările urinare influențează semnificativ sănătatea sexuală, imaginea corporală, relațiile interpersonale și reintegrarea socială.

Studiul arată că evaluarea exclusiv clinică poate subestima severitatea reală a acestor probleme, deoarece modificările aparent minore pot produce afectare funcțională și psihologică importantă. În acest context, integrarea sistematică a PROMs în monitorizarea post-terapeutică permite identificarea precoce a toxicităților tardive, îmbunătățește comunicarea medic-pacientă și contribuie la dezvoltarea unei îngrijiri oncologice centrate pe pacientă, orientată nu doar spre supraviețuire, ci și spre optimizarea calității vieții.

7.3.3 Evaluarea calității vieții

7.3.3.1 Analiza aspectelor legate de sănătate

Chestionarele aplicate au permis aprecierea percepției individuale asupra stării de sănătate, a toleranței la efort și a capacității funcționale pe termen lung. Rezultatele arată o relativă stabilitate a disponibilității la efort în timp, aproape jumătate dintre paciente raportând dificultăți la activități fizice ușoare, precum ridicarea unor obiecte. În schimb, majoritatea femeilor au menținut o capacitate bună de a efectua plimbări scurte, peste 85% raportând un efort minim indiferent de momentul evaluării. Totuși, la un an de la tratament s-a observat o creștere a nevoii de repaus și a necesității de ajutor pentru activitățile zilnice, deși proporția pacientelor cu dependență severă a rămas redusă.

Capacitatea de desfășurare a activităților profesionale și casnice nu a prezentat modificări semnificative statistic pe parcursul evaluării. Activitățile recreative și timpul liber au avut însă o evoluție heterogenă: unele paciente au raportat ameliorări, în timp ce altele au prezentat limitări crescute la un an. Problemele respiratorii au rămas reduse pe tot parcursul monitorizării, iar durerea a înregistrat o ameliorare progresivă semnificativă. Proporția pacientelor fără dureri aproape s-a dublat la un an comparativ cu evaluarea inițială.

În ceea ce privește oboseala și nevoia de odihnă, s-a observat o îmbunătățire temporară la trei luni, urmată de o ușoară deteriorare la un an, fără diferențe majore față de momentul inițial. Tulburările de somn s-au redus progresiv în timp, iar starea generală de slăbiciune a prezentat o ameliorare semnificativă comparativ cu perioada postoperatorie. De asemenea, apetitul alimentar s-a îmbunătățit constant, proporția pacienților fără probleme de alimentație crescând semnificativ la 12 luni.

Per ansamblu, rezultatele sugerează că, deși multe simptome fizice se ameliorează după tratament, persistă afectări funcționale și emoționale care influențează semnificativ calitatea vieții pe termen lung. Aceste date susțin necesitatea monitorizării multidimensionale a pacienților și integrarea evaluărilor centrate pe pacientă în practica oncologică modernă.

Rezultatele evidențiază o evoluție aparent paradoxală a percepției pacienților: în timp crește atât proporția femeilor care își apreciază starea ca foarte bună sau excelentă, cât și a celor care percep o stare precară de sănătate. Analiza scorurilor medii arată că starea generală de sănătate tinde să se deterioreze progresiv, însă calitatea generală a vieții este percepută ca fiind tot mai bună. Corelația dintre starea generală de sănătate și calitatea vieții a fost slabă și nesemnificativă statistic la toate momentele evaluării, coeficientul Spearman scăzând de la 0,24 la momentul inițial la aproximativ 0,07–0,08 la 3 și 12 luni.

7.3.3.2 Analiza simptomelor subiective

Analiza simptomelor subiective prin chestionarul EORTC QLQ-CX24 evidențiază evoluția complexă a efectelor tardive după tratamentul cancerului de col uterin. Simptomele urinare au crescut în primele 3 luni după tratament, însă la evaluarea de la un an majoritatea pacienților au revenit la starea inițială. Excepția a fost reprezentată de incontinența urinară, care a rămas mai frecventă pe termen lung. Simptomele neurologice, precum furnicăturile și amorțelile, au devenit mai frecvente la 12 luni comparativ cu momentul inițial. În schimb, iritațiile vulvo-vaginale, secrețiile și sângerările vaginale anormale au prezentat o ameliorare progresivă semnificativă statistic, mai ales după primul an de monitorizare.

Bufeurile și transpirațiile au crescut în frecvență după tratament, sugerând impactul insuficienței ovariene induse terapeutic. Percepția imaginii corporale, feminității și atractivității personale s-a menținut relativ stabilă, aproximativ jumătate dintre paciente declarând că nu se simt mai puțin feminine sau mai puțin mulțumite de propriul corp.

În ceea ce privește sănătatea sexuală, frica de contact sexual dureros a scăzut semnificativ după tratament, însă activitatea sexuală s-a redus progresiv: procentul pacientelor inactive sexual a crescut de la 57,2% inițial la 72,2% la un an. Funcția sexuală s-a deteriorat în timp, fiind influențată în special de uscăciunea vaginală, stenoza și reducerea satisfacției sexuale. Aproximativ un sfert dintre paciente au utilizat regulat dilatatoare vaginale sau au menținut activitate sexuală continuă, iar neutilizarea dilatatoarelor a fost identificată ca principal factor de risc modificabil pentru dezvoltarea stenozei vaginale severe.

Percepția privind îngustarea și scurtarea vaginului s-a agravat semnificativ după tratament, multe paciente exprimând temeri importante legate de stenoza vaginală. Deși durerea în timpul actului sexual nu a crescut semnificativ statistic la nivel global, un procent dintre paciente au raportat apariția dispareuniei la evaluările tardive. Per ansamblu, rezultatele evidențiază impactul major și persistent al toxicităților radio-induse asupra sănătății sexuale și calității vieții, subliniind importanța monitorizării simptomelor subiective și a intervențiilor de suport pe termen lung

7.3.4 Implicații clinice și terapeutice

7.3.4.1 Necesitatea monitorizării multidisciplinare

Monitorizarea pacientelor tratate pentru cancer de col uterin necesită o abordare multidisciplinară, deoarece toxicitățile tardive ale tratamentului oncologic afectează simultan funcțiile anatomice, fizice și psihosociale, influențând semnificativ calitatea vieții (HRQoL).

Evaluarea ginecologică periodică este esențială atât pentru depistarea recidivei, cât și pentru identificarea precoce a complicațiilor radio-induse, precum stenoza vaginală, fibroza, atrofia mucoasei și disfuncțiile sexuale. În paralel, specialistul radioterapeut monitorizează relația dintre dozele administrate și severitatea toxicităților tardive, contribuind la optimizarea strategiilor terapeutice și la prevenirea complicațiilor severe.

Recuperarea medicală are un rol important în menținerea funcționalității și autonomiei pacientelor, prin intervenții orientate către controlul durerii, combaterea fatigabilității, managementul limfedemului și îmbunătățirea mobilității pelvine.

De asemenea, suportul psihologic și consilierea sexologică sunt indispensabile pentru gestionarea anxietății, depresiei, afectării imaginii corporale și a disfuncțiilor sexuale asociate tratamentului oncologic. Integrarea acestor specialități permite nu doar creșterea supraviețuirii, ci și menținerea funcționalității, reintegrării sociale și a bunăstării psihosociale pe termen lung.

7.3.4.2 Prevenția și managementul toxicităților tardive

Utilizarea dilatatoarelor vaginale constituie una dintre principalele metode de prevenire a stenozei vaginale radio-induse, contribuind la menținerea elasticității și permeabilității vaginale, deși complianța pacientelor este adesea redusă. Consilierea sexuală are un rol important în identificarea și gestionarea disfuncțiilor sexuale și a impactului psihologic asociat acestora, facilitând comunicarea medic–pacientă și reducerea afectării psihosociale.

Managementul simptomatic include terapii medicamentoase, fizioterapie, recuperare medicală și suport psihologic pentru controlul durerii, fatigabilității și altor simptome persistente. În plus, screeningul pentru osteoporoză și limfedem permite identificarea precoce a complicațiilor și inițierea rapidă a măsurilor preventive și terapeutice. Integrarea evaluării periodice și a instrumentelor PROMs contribuie la adaptarea strategiilor terapeutice și la optimizarea calității vieții pe termen lung.

7.3.4.3 Personalizarea monitorizării oncologice

Creșterea supraviețuirii pacientelor cu cancer de col uterin a determinat redefinirea monitorizării oncologice, care trebuie să urmărească nu doar depistarea recidivei, ci și identificarea și managementul toxicităților tardive și al impactului acestora asupra calității vieții (HRQoL). În acest context, personalizarea urmăririi post-terapeutice devine esențială pentru menținerea funcționalității și a autonomiei pe termen lung.

Un rol central îl are clasificarea riscului, care permite individualizarea monitorizării în funcție de caracteristicile clinice și terapeutice ale pacientelor. Factori precum doza totală de radioterapie, volumele iradiate, asocierea chimioterapiei, statusul hormonal, vârsta și comorbiditățile influențează riscul apariției complicațiilor tardive, inclusiv stenoza vaginală, disfuncțiile sexuale, tulburările urinare, limfedemul și osteoporoza. Identificarea precoce a pacientelor cu risc crescut facilitează aplicarea unor măsuri preventive și terapeutice adaptate, precum utilizarea dilatatoarelor vaginale, consilierea sexuală sau monitorizarea pentru osteoporoză.

Evaluarea periodică trebuie să includă atât statusul oncologic, cât și simptomele urinare, gastrointestinale, sexuale și psihologice, printr-o abordare multidisciplinară care implică oncologul, radioterapeutul, ginecologul, specialistul în recuperare medicală și psihologul.

Integrarea evaluării HRQoL și a instrumentelor PROMs în practica clinică permite aprecierea directă a percepției pacientei asupra simptomelor și a impactului tratamentului asupra vieții cotidiene. Aceste instrumente contribuie la identificarea problemelor insuficient raportate, precum disfuncția sexuală, anxietatea sau afectarea imaginii corporale, și facilitează individualizarea strategiilor terapeutice. Astfel, succesul oncologic modern nu trebuie definit doar prin supraviețuire și control tumoral, ci și prin menținerea unei calități a vieții cât mai apropiate de normal.

7.4 Concluzii

Datele longitudinale au evidențiat o ameliorare semnificativă a durerii, oboselii și tulburărilor de somn după IGABT, precum și o îmbunătățire a calității globale a vieții, determinată în principal de reducerea simptomelor. Totuși, funcția fizică și cea sexuală au rămas afectate, subliniind faptul că indicatorii globali ai calității vieții nu reflectă complet impactul funcțional al tratamentului.

Neutilizarea dilatoarelor vaginale a reprezentat cel mai important predictor modificabil independent al stenozei vaginale de grad ≥ 2 , susținând necesitatea implementării standardizate a programelor de reabilitare vaginală și a consilierii dedicate, în special la pacientele postmenopauză.

Studiul demonstrează importanța evaluării integrate a simptomelor, toxicităților și percepției subiective a pacientelor prin utilizarea PROMs și a instrumentelor HRQoL. Rezultatele susțin necesitatea unei monitorizări multidisciplinare și a strategiilor de prevenție și management precoce al toxicităților tardive, cu scopul optimizării supraviețuirii funcționale și al calității vieții pe termen lung.

8. CONCLUZII

Prezenta cercetare doctorală a demonstrat că brahiterapia adaptativă ghidată imagistic prin CT reprezintă o metodă eficientă și fezabilă pentru tratamentul pacienților cu cancer de col uterin local avansat, permițând obținerea unui echilibru favorabil între controlul oncologic și limitarea toxicităților tardive. Utilizarea tehnicilor hibride intracavitare–interstițiale a permis administrarea unor doze tumoricide ridicate cu respectarea constrângerilor dozimetrice pentru organele la risc, chiar și în cazul unei cohorte cu prognostic nefavorabil, caracterizată prin stadii FIGO avansate, tumori voluminoase și afectare ganglionară frecventă.

Analiza rezultatelor clinice și funcționale a evidențiat o rată redusă a stenozelor vaginale severe, cu predominanța formelor ușoare și moderate, susceptibile de prevenție și reabilitare. Totodată, studiul a demonstrat că morbiditatea vaginală și disfuncția sexuală rămân componente importante ale toxicității tardive, cu impact semnificativ asupra funcționalității zilnice, relațiilor personale și statusului emoțional al pacienților supraviețuitoare.

Evaluarea prospectivă a calității vieții prin utilizarea instrumentelor validate internațional EORTC QLQ-C30 și CX24 a evidențiat ameliorarea simptomelor generale și a percepției globale asupra stării de sănătate după tratament, concomitent cu persistența unei deteriorări progresive a funcției sexuale la unele paciente. Rezultatele confirmă existența unei disocieri între succesul oncologic și recuperarea funcțională completă, subliniind necesitatea integrării evaluărilor funcționale și sexuale în monitorizarea standard post-terapeutică.

Studiul a permis identificarea unor factori predictivi independenți pentru apariția morbidității vaginale tardive, printre care vârsta peste 55 ani, menopauza preexistentă, volumele tumorale mari și lipsa utilizării dilatatoarelor vaginale după tratament. În mod particular, neutilizarea dilatatoarelor vaginale s-a asociat semnificativ cu creșterea riscului de stenoză vaginală, evidențiind importanța implementării precoce a măsurilor de prevenție și reabilitare funcțională.

Rezultatele obținute susțin necesitatea integrării sistematice a evaluării vaginale și a instrumentelor PROMs în practica oncologică modernă, întrucât impactul toxicităților tardive depășește frecvent limitele evaluării clinice obiective. Prin corelarea datelor clinice, dozimetrice și funcționale, cercetarea propune o abordare multidisciplinară și centrată pe pacient pentru evaluarea rezultatelor terapeutice după IGABT.

Din perspectivă tehnico-economică, studiul demonstrează că utilizarea ghidajului CT reprezintă o alternativă accesibilă și eficientă pentru implementarea brahiterapiei adaptive în centrele fără acces permanent la RMN de planificare. În același timp, aplicarea tehnicilor moderne IGABT necesită infrastructură avansată, software dedicat și personal medical specializat, aspecte care pot limita extinderea uniformă a acestor tehnologii în centrele cu resurse reduse.

Limitările actuale rămân legate de lipsa unui consens internațional privind conturarea vaginală pe imaginile CT și definirea relației exacte doză–efect la nivelul mucoasei vaginale. Limitările principale ale tehnicii sunt legate de contrastul tisular inferior al CT comparativ cu RMN-ul, în special pentru delimitarea precisă a extensiei tumorale reziduale și a pereților vaginali. Acest aspect necesită experiență clinică avansată și corelare imagistică multimodală. În acest context, sunt necesare studii prospective multicentrice cu perioade extinse de urmărire, precum și dezvoltarea unor protocoale standardizate de protecție vaginală și reabilitare funcțională.

Valoarea practică a cercetării constă în aplicabilitatea imediată a rezultatelor obținute, care au permis rafinarea tehnicilor de iradiere și formularea unor strategii terapeutice personalizate, orientate simultan către optimizarea controlului oncologic, reducerea morbidității tardive și îmbunătățirea supraviețuirii funcționale și a calității vieții pacientelor tratate pentru cancer de col uterin local avansat.

Bibliografie

- [1] Anghel B, Serboiu C, Marinescu A, Taciuc I-A, Bobirca F, Stanescu AD. Recent Advances and Adaptive Strategies in Image Guidance for Cervical Cancer Radiotherapy. *Medicina (Kaunas)* 2023;59. <https://doi.org/10.3390/medicina59101735>.
- [2] Anghel B, Georgescu M-T, Serboiu CS, Marinescu AN, Aliuş C, Georgescu D-E, et al. Optimizing Palliative Pelvic Radiotherapy in Gynecological Cancers: A Systematic Review and Analysis. *Diagnostics (Basel)* 2024;14. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050547>.
- [3] Manea E, Anghel B, Stanescu AD, Rata AM, Gafton B, Scripcariu V. Adaptive Target Volume and Dosimetry in Image-Guided Radiotherapy for Cervical Cancer. *J Clin Med* 2025;14:3418. <https://doi.org/10.3390/jcm14103418>.
- [4] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229–63. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- [5] Walboomers JMM, Jacobs M V., Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F).
- [6] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* 2007;370:890–907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0).
- [7] Tewari KS. Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* 2025;392:56–71. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2404457>.
- [8] Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJLM, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case–control study. *Cancer Causes & Control* 2003;14:805–14. <https://doi.org/10.1023/B:CACO.0000003811.98261.3e>.
- [9] Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1093–101. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08151-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08151-5).
- [10] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155 Suppl 1:28–44. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>.

- [11] Salib MY, Russell JHB, Stewart VR, Sudderuddin SA, Barwick TD, Rockall AG, et al. 2018 FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imaging. *RadioGraphics* 2020;40:1807–22. <https://doi.org/10.1148/rg.2020200013>.
- [12] Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22:538–47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30753-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30753-1).
- [13] Jääskeläinen E, Kärkkäinen H, Palmgren J-E, Haataja M, Hinkula M, Anttila M. Implementing treatment according to the guidelines is of paramount importance in locally advanced cervical cancer: a real-world study. *Front Oncol* 2025;15. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1562067>.
- [14] McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, Diez P, Farrelly L, Kent C, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2024;404:1525–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01438-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01438-7).
- [15] Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet* 2024;403:1341–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00317-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00317-9).
- [16] Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*. *International Journal of Gynecological Cancer* 2023;33:649–66. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004429>.
- [17] Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen E Van, Barillot I, Brabandere M De, Dimopoulos J, et al. 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. *Radiotherapy and Oncology* 2006;78:67–77. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.11.014>.

- [18] Serban M, Kirisits C, de Leeuw A, Pötter R, Jürgenliemk-Schulz I, Nesvacil N, et al. Ring Versus Ovoids and Intracavitary Versus Intracavitary-Interstitial Applicators in Cervical Cancer Brachytherapy: Results From the EMBRACE I Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2020;106:1052–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.12.019>.
- [19] Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, Haie-Meder C, Tan LT, Gillham C, 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. *Radiotherapy and Oncology* 2016;120:434–40. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.020>.
- [20] Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K, Lindegaard JC, Westerveld H, Haie-Meder C, et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:88–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.032>.
- [21] Kirchheiner K, Smet S, Jürgenliemk-Schulz IM, Haie-Meder C, Chargari C, Lindegaard JC, et al. Impact of Vaginal Symptoms and Hormonal Replacement Therapy on Sexual Outcomes After Definitive Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer: Results from the EMBRACE-I Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2022;112:400–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.08.036>.
- [22] Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48–60. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001>.
- [23] Torigoe R, Dennen C, Mayadev J, Makale MT. Current challenges in the assessment and management of radiotherapy-induced vaginal stenosis. *International Journal of Gynecological Cancer* 2026;36:102801. <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.102801>.
- [24] Kurtuluş D, Arkan K, Suçeken FY, Akgöl S, Can B, Behram M. Pelvic Floor Dysfunction Following Gynecologic Cancer Surgery and Adjuvant Therapy: Epidemiology,

- Mechanisms, and Management-A Systematic Review. *Int Urogynecol J* 2026.
<https://doi.org/10.1007/s00192-026-06522-w>.
- [25] Fayers P, Bottomley A, EORTC Quality of Life Group, Quality of Life Unit. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 4:S125-33.
[https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00448-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00448-8).
- [26] Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom A, Duric VM, Jensen PT, Singer S, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module. *Cancer* 2006;107:1812–22.
<https://doi.org/10.1002/cncr.22217>.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. Optimizing Palliative Pelvic Radiotherapy in Gynecological Cancers: A Systematic Review and Analysis.

Beatrice Anghel, Mihai-Teodor Georgescu, Crenguța Sorina Șerboiu, Andreea Nicoleta Marinescu, Cătălin Aliuș, Dragoș-Eugen Georgescu, Bogdan Mocanu, Sabina Sucuri, Anca Daniela Stănescu.

Revista: *Diagnostics*, anul 2024; Vol. 14 (Issue 5): 547.

IF (JCR 2023): 3.4, Q2

Link: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050547>

Articolul a fost redactat din informațiile prezentate în capitolul 1 (pg 12-22).

2. *Recent Advances and Adaptive Strategies in Image Guidance for Cervical Cancer Radiotherapy.*

Beatrice Anghel, Crenguța Șerboiu, Andreea Marinescu, Iulian-Alexandru Taciuc, Florin Bobîrcă, Anca Daniela Stănescu.

Revista: *Medicina*, anul 2023; Vol. 59 (Issue 10): 1735.

IF (JCR 2023): 2.6, Q3

Link: <https://doi.org/10.3390/medicina59101735>

Articolul a fost redactat din informațiile prezentate în capitolul 2 (pg 23-31).

3. *Adaptive Target Volume and Dosimetry in Image – Guided Radiotherapy for Cervical Cancer.*

Beatrice Anghel, Elena Manea, Anca Daniela Stănescu, Ana Maria Rață, Bogdan Gafton, Viorel Scripcariu.

Revista: *J. Clin. Med.*, anul 2025; 14(10): 3418.

IF (JCR 2023): 3.2, Q2

Link: <https://doi.org/10.3390/jcm14103418>

Articolul a fost redactat din informațiile prezentate în capitolul (pg 49-75).