

ASPECTE GENERALE ALE RADIOTERAPIEI EXTERNE ŞI BRAHITERAPIEI ÎN PLANIFICAREA ŞI TRATAMENTUL CANCERULUI DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Urechi Virgil – şef secţie Radioterapie N4 (brahiterapie), doctorand
IMSP Institutul Oncologic din Moldova
urechivirgiliu@gmail.com; 079524562

Rezumat:

Au fost studiate şi prezentate aspecte generale ale radioterapiei externe şi brahiterapiei în planificarea şi tratamentul cancerului de col uterin local avansat în Republica Moldova. Totodată s-a descris problema cancerului de col uterin, fiind foarte actuală, menţinând poziţiile de top în rândul principalilor indicatori, în majoritatea statelor lumii, Republica Moldova nefiind o excepţie. Conform unui raport realizat şi publicat de OMS datele sunt extrem de critice pentru circa 70-80% din statele aflate în curs de dezvoltare, maladia devenind o problemă socială, tendinţa morbidităţii fiind în creştere.

Cuvinte-cheie: radioterapie externă, brahiterapie, cancer de col uterin local avansat.

Summary. General aspects of external beam radiotherapy and brachytherapy in planning and treatment of locally advanced cervical cancer in the Republic of Moldova

There have been studied and presented general aspects of external beam radiotherapy and brachytherapy in the planning and treatment of locally advanced cervical cancer in the Republic of Moldova. It also describes the cervical cancer problem, that is a very current one, maintaining top positions among the main indicators in most countries of the world, with the Republic of Moldova not being an exception. According to a report produced and published by the WHO, data are extremely critical for about 70-80% of developing countries, the disease becoming a social problem, the trend of morbidity rising.

Key words: external beam radiotherapy, brachytherapy, locally advanced cervical cancer.

Резюме. Общие аспекты дистанционной лучевой терапии и брахитерапии в планировании и лечении местно-распространённого рака шейки матки в Республике Молдова

В Республике Молдова были изучены и представлены общие аспекты дистанционной лучевой терапии и брахитерапии при планировании и лечении местно-распространённого рака шейки матки. Также, была описана проблема рака шейки матки, которая является очень актуальной на данный момент, сохраняя высокие позиции среди основных показателей в большинстве стран мира, при этом Республика Молдова не является исключением. Согласно докладу, подготовленному и опубликованному ВОЗ, данные чрезвычайно критичны для примерно 70-80% развивающихся стран, заболевание становится социальной проблемой, сохраняя тенденцию роста заболеваемости.

Ключевые слова: дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, местно - распространённый рак шейки матки.

Introducere. Cancerul de col uterin este al treilea cancer în ordinea frecvenţei observat la femei, cu un număr estimat de 529 828 de cazuri noi şi 275 128 de decese raportate în anul 2008 la nivel mondial. Peste 85% dintre cazurile înregistrate la nivel mondial apar în ţările în curs de dezvoltare, unde cancerul de col uterin este responsabil de 13% dintre cancerele din

populaţia feminină [1]. În ţările în curs de dezvoltare, rata mortalităţii standardizate în funcţie de vârstă este de 10/10 000 – de peste trei ori mai mare decât în ţările dezvoltate [2]. Ocupă locul 2 în lume, după răspândire, în ceea ce priveşte neoplaziile maligne ale organelor reproductive ale femeilor, fiind depăşit doar de cancerul glandei mamare. Apare mai frecvent

între vârsta de 35 – 65 [5, 9, 13] ani și reprezintă principala cauză de mortalitate pentru femeile cuprinse între vârsta de 15 - 45 ani [4, 5, 9]. Potrivit datelor furnizate de Centrul Național de Management în Sănătate, pe parcursul ultimilor 10 ani, cancerul de col uterin a fost cauza deceselor a 1.673 de femei, cele mai multe fiind înregistrate în raioanele din centrul Republicii Moldova. Datorită implementării în practică a screeningului cancerului de col uterin - se atestă o ușoară descreștere a ratei mortalității în ultimii ani, datorită depistării maladiei în stadiile incipiente. 213 femei, în anul 2006, au decedat din cauza cancerului colului uterin, în 2007 – 163, în 2008 – 166, iar în 2014 și 2015 – în jur de 150 de femei. Conform datelor literaturii, supraviețuirea generală timp de 5 ani ajunge până la 50 %, variind de la 15 la 80%, fiind dependentă direct de stadiul maladiei, oricum, un procent impunător de paciente decedează de la progresarea ulterioară a maladiei [3, 6, 8, 11, 12, 14, 15, 18, 19, 20]. Conform datelor a diferiți cercetători, rata cancerului de col uterin local avansat este cuprinsă între 41.2 % și 70 %. [2, 7, 10].

Scopul: Analiza datelor ce vizează aspecte generale ale radioterapiei externe și brahiterapiei în planificarea și tratamentul cancerului de col uterin local avansat pentru evaluarea situației în Republica Moldova pe această dimensiune.

Material și metode: Materialul cercetat a constituit metode aplicate la nivel național (Republica Moldova) de tratament radioterapeutic al cancerului de col uterin local avansat. Materialul prezentat este aplicat conform protocoalelor clinice naționale în cadrul IMSP Institutul Oncologic din Moldova, în cadrul secției Radioterapie N4. Metodele identificate în prezentul studiu este indus de asocierea a 2 tipuri (metode) de radioterapie: radioterapia externă și brahiterapia.

Rezultate. Cancerul de col uterin local avansat, se consideră procesul tumoral care «iese» din limitele uterului, fiind contraindicație pentru tratament chirurgical planic [16, 17]. În aceste cazuri radio-

terapia asociată fiind opțiune importantă și unică în tratamentul acestei maladii. Radioterapia este metoda de bază în tratamentul cancerului de col uterin, poate fi utilizată în orice stadiu al maladiei dar ca metodă de sine stătătoare este aplicată în procesul tumoral local avansat, adică în stadiile II B – IV A.

Pe parcursul ultimelor decenii se discută pe larg actualitatea problemelor în radioterapie, cele mai principale fiind: creșterea eficacității tratamentului pacienților cu procese oncologice local avansate după program radical, prin implementarea metodelor moderne de radioterapie, atât ca monoterapie cât și în combinație cu radiomodificatori; îmbunătățirea calității vieții pacienților, după tratamentul radiant prin scăderea procentului de recidivare și metastazare a maladiei și reducerea toxicității postradice acute și tardive; elaborarea metodelor noi de brahiterapie; asigurarea calității tratamentului radiant.

Posibilitățile radioterapiei se măresc, prin aplicarea brahiterapiei, în rezultatul utilizării izotopilor radioactivi, așa ca Co-60 și Cesium-137, dar în ultimele decenii, tot mai des fiind utilizat Ir-192, ce ne dă posibilitatea să aplicăm doze mari pe volum mic de țesut, în timp scurt. Ca și radioterapia externă, de la convențională la conformă, brahiterapia de asemenea a trecut prin etape de modernizare, ajungând de la «*simple afterloading*» la «*remote afterloading*», ce a făcut însăși metoda de iradiere mai simplă, mai accesibilă și mai efektivă prin îmbunătățirea rezultatelor atât imediate cât și la distanță în tratamentul cancerului de col uterin local avansat.

Totodată, timpul scurt de iradiere este datorat faptului utilizării radioizotopilor cu doză înaltă de iradiere, la care se referă Co-60 și Ir-192, ce are o importanță majoră în planificarea brahiterapiei cu alegerea tipului de fracționare. Brahiterapia intracavitară folosind surse cu doză înaltă de iradiere HDR, este utilizată din ce în ce mai des, în diferite clinici ale lumii, datorită avantajelor, cum ar fi timpul scurt al tratamentului, fixarea rigidă, oferirea confortului pacienților dar și în unele cazuri lipsa necesității de spitalizare.



Fig. 1. Aparatul pentru radioterapia externă TERABALT



Fig. 2. Aparatul pentru radioterapia externă CLINAC DHX

Tratamentul radiant al cancerului de col uterin se efectuează prin asocierea a 2 tipuri de radioterapie: radioterapia externă şi brahiterapia.

Radioterapia externă este utilizată ca prima etapă a radioterapiei asociate, acţionând asupra zonelor regionale de metastazare şi asupra focarului primar cu reducerea maximală în volum a acestuia, ce creează condiţii şi permite ulterior aplicarea brahiterapiei intracavitare.

Brahiterapia intracavitară se aplică ca a doua etapă a radioterapiei asociate, scopul ei fiind acţiunea pe restul de tumoare. Metodele de radioterapie externe pot fi împărţite în: convenţională, conformaţională şi complexă.

Discuţii. În Republica Moldova se utilizează 2 metode de radioterapie externă: convenţională şi conformaţională. Metoda convenţională de radioterapie externă se efectuează prin intermediul aparatului TERAGAM, instalat în IMSP IO în anul 2006 şi modernizat până la TERABALT în anul 2009. Metoda conformaţională sau 3D CRT se efectuează prin intermediul aparatului CLINAC DHX, instalat în IMSP IO în anul 2009.

Radioterapia convenţională 2D RT se caracterizează prin metode relativ simple de iradiere, câmpurile fiind dreptunghiulare cu utilizarea blocurilor dreptunghiulare. Dimensiunile câmpurilor şi adâncimea izocentrului se stabilesc la etapa de simulare, conform imaginilor create din 2 proiecţii. Tratamentul se efectuează conform distanţei sursa-piele sau distanţei sursa-focar. Principiul de bază al radioterapiei conformaţionale 3D CRT este de a delivra doza necesară în volumul ţintă cu micşorarea ei în ţesuturile înconjurătoare sănătoase. Acest tip de radioterapie se efectuează doar în rezultatul planificării tridimensionale.

Acceleratorul Linear CLINAC DHX este dotat cu sisteme colimator multi-lame (MLC). Acest colimator este reprezentat prin plăcuţe multiple, cu lăţimea nu mai mult de 10 mm, care se situează strâns una lângă alta, câmpurile de iradiere de forma necesară

fiind create în urma combinaţiei acestor plăcuţe cu blocuri de protecţie speciale, blocând astfel iradierea ţesuturilor sănătoase înconjurătoare. Acceleratoarele Lineare de ultima generaţie permit efectuarea controlului acestui colimator multi-lame prin gestionarea lor la distanţă utilizând calculatorul.

Metoda de radioterapie externă cea mai modernă se consideră cea complexă, din ea făcând parte aşa metode ca iradierea cu intensitate modulată (IMRT) şi radioterapie ghidată de imagini (IGRT), care în prezent se folosesc în tarile dezvoltate. Metoda iradierii cu intensitate modulată se bazează deasemenea prin crearea câmpurilor de iradiere folosind colimatorul multi-lame, care se utilizează atât în metoda statică de iradiere cât şi în cea dinamică. Metoda dinamică se realizează după tehnologia «*step-and-shoot*», fiecare câmp de iradiere de forma necesară fiind generat din timp. Tehnologia «*sliding window*» permite crearea câmpurilor de iradiere de forma necesară în timpul deplasării fasciculului, ceea ce înseamnă că în timpul şedinţei de radioterapie externă, plăcuţele din colimatorul multi-lame sunt în permanentă mişcare. Acest tip de iradiere se consideră ca avînd nivelul cel mai înalt de conformaţionalitate.

Pentru utilizarea în clinică a principiilor moderne de planificare a radioterapiei, conform recomandărilor Societăţii Americane a Oncologiei şi Radiologiei Terapeutice (ASTRO) şi a Asociaţiei Americane a Fizicienilor Medicali (AAPM) din 2004, este nevoie de respectat un şir de condiţii: prezenţa imaginii corecte a tumorii primare şi a structurilor din jur, care e posibil de efectuat prin intermediul tomografiei computerizate sau a rezonanţei magnetice nucleare; imobilizarea rigidă a pacientei pe masa de iradiere şi luarea în consideraţie a posibilităţii mişcării fiziologice a volumului ţintă şi organelor înconjurătoare.

În planificarea radioterapiei externe conformaţionale, conform recomandărilor Comisiei Internaţionale a Unităţilor de Radiaţie şi Măsurare (ICRU), este necesar de respectat volumele ţintă şi hotarele lor,

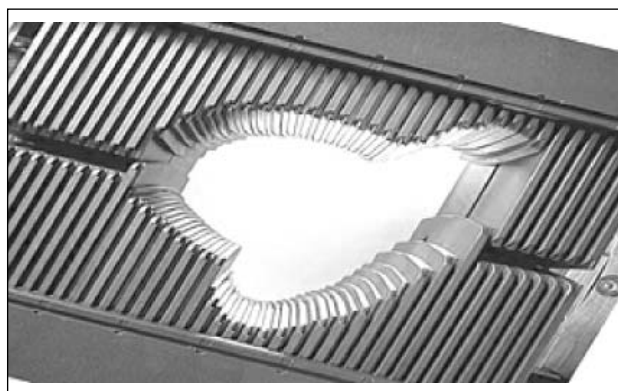


Fig. 3. Colimator multilame MLC

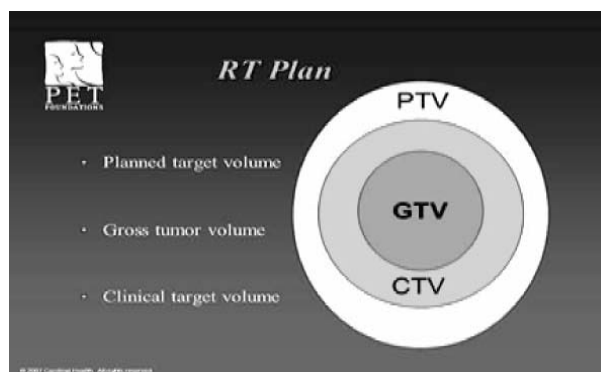


Fig. 4. Definiția volumelor tinta conform recomandărilor ICRU Nr. 50 și Nr. 62

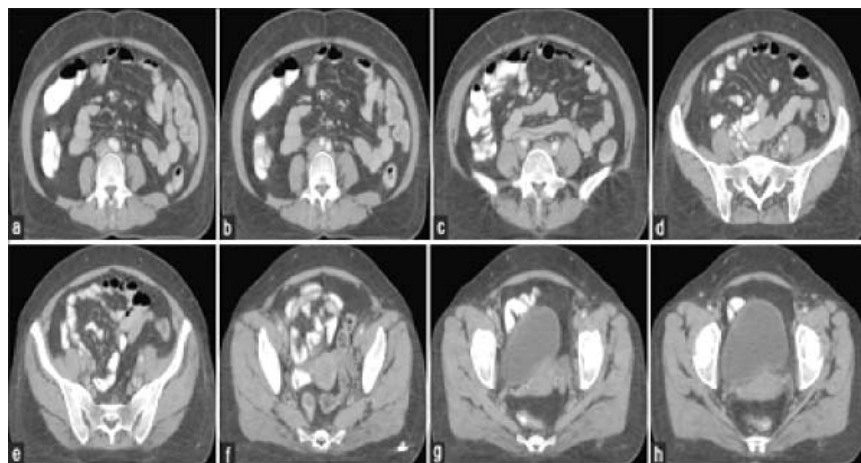


Fig. 5. Delinierea volumelor tinta

definiția acestor volume fiind prezentată în rapoartele Nr. 50 și Nr. 62.

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

CTV (clinical target volume) - volumul țintă clinic, care include nu numai tumoarea, dar și zonele de răspândire sub-clinice (microscopice) a tumorii. Este o noțiune clinică.

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

OAR (organs at risk) - organele de risc.

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

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

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

Metodele moderne de planificare a tratamentului radiant ne oferă posibilitatea de a furniza doza necesară către volumul țintă și de a minimiza iradierea țesuturilor sănătoase înconjurătoare.

În dependență de parcul de aparatură de care dispun instituțiile, de metodele de planificare și realizare a radioterapiei externe, fiecare clinică dispune de standardele sale de tratament. Totuși, se consideră, că radioterapia externă este utilizată ca prima etapă a radioterapiei asociate, creând condiții pentru a doua etapă a radioterapiei asociate – brahiterapia intracavitătară.

În anul 2006 a fost instalat dispozitivul de brahiterapie GammaMed Plus 3/24 HDR, la moment fiind

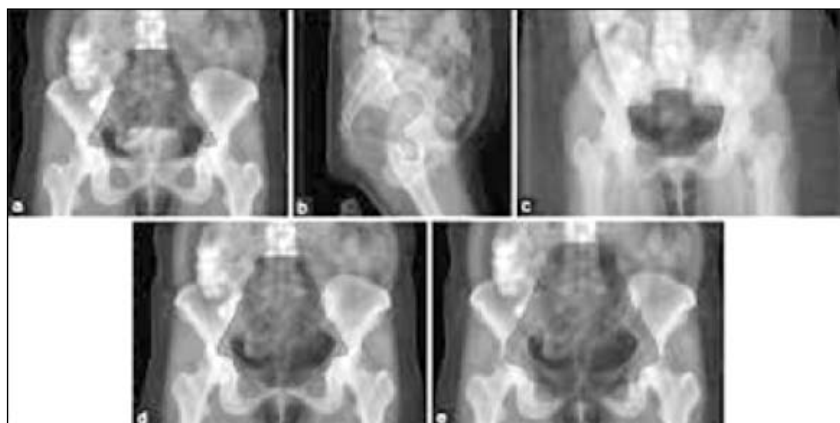


Fig. 6. Crearea planului de tratament

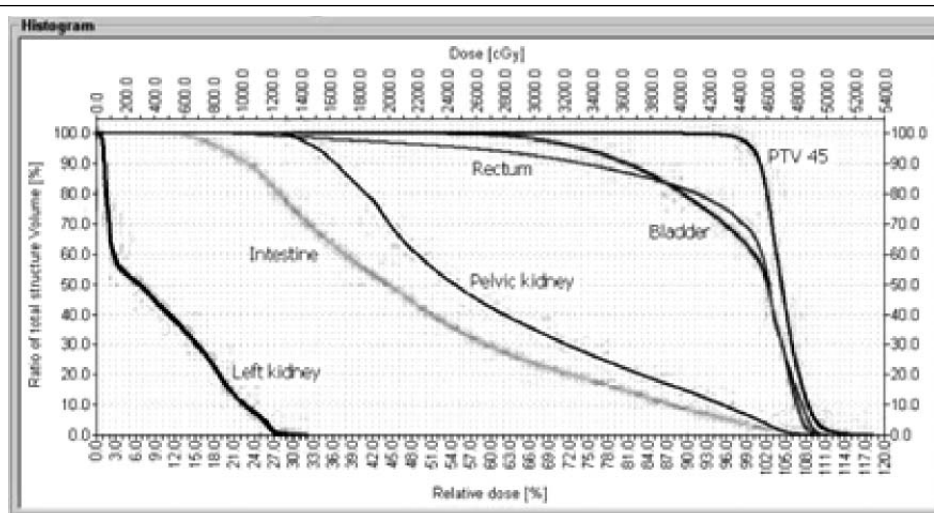


Fig. 7. Histograma Doza – Volum DVH

unicul aparat pentru brahiterapie, utilizat în Republica Moldova, dotat cu trei canale de livrare a sursei radioactive, sursa radioactivă Iridiu – 192, activitatea nominală 10 Ci, lungimea activă de 3,5 mm, lungimea totală 4,52 mm, diametrul activ de 0,6 mm, diametrul total de 0,9 mm, distanța de la capătul activ pînă la vîrf de 0,62 mm. Utilizarea Ir – 192 în radioterapie a început în anii 1960, astăzi fiind cel mai popular radioizotop folosit în brahiterapie, rata dozei înalte permite efectuarea procedurilor de tratament într-un timp foarte scurt.

Conform publicațiilor ICRU Raport Nr. 38, după rata dozei brahiterapia se împarte în 4 tipuri:

- LDR (doză mică de radiații, mai puțin de 2Gy/oră)
- MDR (doză medie de radiații, între 2-12Gy/oră)
- HDR (doză înaltă de radiații, mai mult de 12Gy/oră)
- PDR (dozare la impuls, periodic câte 1Gy/oră) – implică administrarea de impulsuri scurte de radiații, de obicei o dată pe oră, efectul biologic al acestui efect de radiație, fiind similar celui al LDR.

Conform recomandărilor raportului ICRU Nr. 38,



Fig. 8. Aparatul Gamma Med Plus HDR IR 192

planificarea se face conform a 2 imagini ortogonale și raportarea dozei se face la punctele de referință, care sunt următoarele: punctul A (zona triunghiului paracervical), punctul B (pereții pelvisului), punctul V (peretele posterior al vezicii urinare) și punctul R (peretele anterior al rectului).

Brahiterapia este o metodă importantă de terapie a cancerului de col uterin, care permite un tratament de o calitate înaltă, obținând doză maximă și omogenă în volumul țintă și doză minimă în țesuturile sănătoase, timp scurt de iradiere cu confort pentru pacientă.

După datele Organizației Mondiale ale Sănătății, succesul radioterapiei în 25% depinde de planificarea computerizată a tratamentului, în 25% de disponibilitatea instituției de aparat modern, folosit în tratamentul radiant și în 50% de factorul medical, adică de calificarea personalului medical, implicat în tratament, radiosensibilitatea tumorii, nivelul de răspândire a procesului oncologic etc.

Concluzii: Radioterapia asociată cu scop curativ în cancerul colului uterin local avansat trebuie să fie reprezentată prin iradiere pelvină externă cu fotoni cu energie înaltă urmată de brahiterapie intracavitară, și trebuie administrată în doze mari (75 - 85 Gy, echivalent a câte 2 Gy pe fracție) într-un interval scurt de timp (pînă la 49 zile, dar nu mai mult de 56 zile), cu cele mai bune resurse tehnice aflate la dispoziție. În anul 2006 a fost instalat dispozitivul de brahiterapie GammaMed Plus 3/24 HDR, la moment fiind unicul aparat pentru brahiterapie, utilizat în Republica Moldova, dotat cu trei canale de livrare a sursei radioactive, sursa radioactivă Iridiu – 192, activitatea nominală 10 Ci, lungimea activă de 3,5 mm, lungimea totală 4,52 mm, diametrul activ de 0,6 mm, diametrul total de 0,9 mm, distanța de la capătul activ pînă la vîrf de 0,62 mm. Metodele moderne de planificare a tratamentului radiant ne oferă posibilitatea de a furniza

doza necesara către volumul țintă și de a minimiza iradierea țesuturilor sănătoase înconjurătoare.

Bibliografie:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [on-line] 2010; [http:// globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)
2. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22: 2675–2686.
3. Coucke P.F., Maingon P., Ciernik IF., et al. A survey on staging and treatment in uterine cervical carcinoma in the radiotherapy cooperative group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer // *Radioth and Oncology*. – 2000. – Vol. 54(3). – P. 221 – 228.
4. Ghid Național de tratament și îngrijiri în patologia colului uterin. Chișinău, 2010.
5. Grillo F, Vallée J, Chauvin P. Inequalities in cervical cancer screening for women with or without a gynaecological follow-up, in Paris, France. *Prev Med*. 2012;24.
6. Hareyama M., Sakata K., Oouchi A., et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial // *Cancer*. – 2002. – Jan 1, 94(1). – P. 117 – 124.
7. Kitagawa, R., Katsumata, N, Shibata, T. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505. // *J Clin Oncol*. - 2015. -1. - No33(19).- P.2129-35.
8. Nakano T., Kato S., Ohno T., et al. Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Cancer*. – 2005. – Jan 1, 103 (1). – P. 92 – 101.
9. Paladi Gh. Ginecologie. Chișinău, 1997.
10. Pan, D., Wei, K, Ling, Y, et. al. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in cervical cancer: a systematic review with meta-analysis. // *Med Sci Monit*. - 2015. - No21. - P.882-889.
11. Rose P.G., Ali S., Watkins E., Thigpen J.T, et al. Gynecology Oncology Group. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hy-

droxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecology Oncology GroupStudy // *J Clin Oncol*. – 2007. – Jul. 1, 25(19). – P. 2804 – 2810.

12. Sharma V., Mahantshetty U., Menon V., et al. A modified technique for high-dose-rate intracavitary brachytherapy in advanced cancer of the cervix // *Brachytherapy*. – 2003. – 2(4). – P. 246 – 248.

13. Vârtej P, Vârtej I. Ginecologie endocrinologică (manual). București, 2003.

14. Демидова Л.В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2006г. – 226 с.;

15. Квеладзе В.В., Важенин А.В., Жаров А.В. и др. Отдаленные результаты многокомпонентного лечения больных местнораспространенным раком шейки матки // IV съезд онкологов и радиологов СНГ, Избранные лекции и доклады, г. Баку, 28 сентября –1 октября 2006. – С. 304 – 307.

16. Костромина К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2001. - Т. 46, №1. - С. 48-51.

17. Крикунова Л.И. Сочетанная лучевая и комбинированная терапия рака эндометрия: Дис. ... докт. мед. наук. Обнинск. 1999г., с.70-76

18. Титова В.А., Нечушкин М.И., Харченко Н.В. Интервенционные радиотерапевтические вмешательства в органосохраняющем лечении злокачественных опухолей. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Часть 1, Минск, 25-28 мая, 2004г. – С. 133 – 134.

19. Титова В.А., Харченко Н.В., Столярова И.В. Некоторые вопросы усиления радиочувствительности при лечении рака женской половой системы // в кн.: Автоматизированная лучевая терапия рака органов женской половой системы. – М.: Медицина, 2006. – С. 118 – 132.

20. Ткачев С.И. Современные тенденции в развитии лучевой терапии злокачественных новообразований // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Часть II, Минск, 25-28 мая, 2004г. – С. 353.