

**Universitatea de Medicină și Farmacie
„Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină**

LUCRARE DE LICENȚĂ

Radioterapia ghidată imagistic în cancerul de prostată

Îndrumător:

Șef Lucrări Dr. Zsolt FEKETE

Asistent Universitar Dr. Sebastian CURCEAN

Absolvent:

Bogdan DUNCA

2022

Cuprins

PARTEA GENERALĂ.....	4
Introducere.....	5
Capitoulul I: Cancerul de prostată. Noțiuni generale.....	6
I.1. Epidemiologie si etiologie.....	6
I.2. Anatomia prostatei.....	9
Capitoulul II: Cancerul de prostată. Diagnostic si stadializare.....	11
II.1. Diagnostic clinic.....	11
II.2. Antigenul specific prostatic.....	12
II.3. Diagnostic imagistic și histopatologic.....	13
II.4. Scor Gleason.....	14
II.5. Stadializare.....	16
Capitoulul III: Indicațiile și opțiunile terapeutice.....	19
III.1. Etapele tratamentului oncologic.....	19
a. Supraveghere activă.....	19
b. Prostatactomia radicală.....	20
c. Hormonoterapia.....	20
d. Chimioterapie.....	21
III.2. Radioterapie.....	21
III.3. Definirea volumelor tumorale IMRT.....	23

Capitolul IV: Tehnologia modernă IMRT	26
IV.1. Evoluția radioterapiei: de la 3DCRT la IMRT.....	26
IV.2. Planificarea Computerizată inversă.....	28
IV.3. Controlarea computerizată a intensității fasciculare în timpul tratamentului.....	29
IV.4. Importanța poziționării pentru tratamentul IMRT.....	30
IV.5. Ponderarea fasciculară.....	30
IV.6. Alte modalități de livrare IMRT.VMAT.....	31
 PARTEA SPECIALĂ.....	32
1. Introducere.....	33
2. Materialși metode.....	34
3. Rezultate.....	39
4. Discuții.....	54
5. Concluzii.....	59
6. Bibliografie.....	60

PARTEA GENERALĂ

Introducere

Cancerul este a doua cauză de mortalitate la nivel global și devine o importantă problemă de sănătate publică. Creșterea supraviețuirii datorată progreselor medicale, duce în același timp și la o creștere a morbidității patologiei oncologice. Cele mai recente date ale OMS și GLOBOCAN, ne spun că la nivel global, au fost înregistrate 19.3 milioane de cazuri noi de cancer soldate cu 9.9 milioane decese în același an. În România, se remarcă o rapidă ascensiune a incidenței bolilor oncologice pe ultimii 30 de ani: cazurile s-au dublat, iar prognosticurile arată lafel de negativ pentru deceniile ce vin. Unul din cinci bărbați, respectiv o femeie din șase vor dezvolta un cancer în viață, după noile estimări.

Cu toate că vizează un singur sex, cancerul de prostată este al patrulea tip de cancer ca incidență în lume, cu 7,3% din cancere. În rândul bărbaților, este al doilea cancer ca frecvență. Motivația din spatele abordării subiectului de față vine din amenințarea pe care o presupune continua creștere a incidenței bolii, preponderent în țările cu nivel de dezvoltare socio-economic ridicat. În astfel de zone, faptul că riscul bolii e direct corelat cu vârsta și fenomenul de îmbătrânire a populației plasează subiectul pe lista de priorități a medicinei moderne și certifică importanța lui.

Prezentul studiu are în vedere derularea tratamentului radioterapeutic al cancerului de prostată și anume documentarea variației vezicii urinare pe parcursul radioterapiei și implicațiile acesteia asupra suprapunerii cu volumul țintă.

Radioterapia ghidată imagistic prin tehnica IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) este recunoscută ca revoluționară și devine standardizată în cele mai multe cazuri de cancer prostatic datorită tehnologiei tot mai sensibile

noilor provocări. Probabilitatea ca pacienții, tratați chirurgical în trecut, să fie eligibili pentru tratamentul IMRT de primă intenție, având același diagnostic e tot mai mare în prezent. Trecând tot mai mult de la o abordare paliativă la una ofensivă, vizând controlul local chiar și a bolii oligometastatice, IMRT evită structuri critice și reduce toxicitatea permițând totodată escaladarea progresivă a dozei. Această din urmă e cea mai importantă caracteristică explorată în prezent iar studiul de față nu face altceva decât să încurajeze mai departe îmbunătățiri în acest sens.

Capitolul I:

Cancerul de prostată. Noțiuni generale

I.1. Epidemiologie și etiologie

Având o creștere estimată la 1,4 mil de cazuri noi și 375.000 decese în lume, cancerul de prostată e al doilea tip de cancer ca frecvență și a cincea cauză a mortalității oncologice la bărbați în anul 2020. E cel mai frecvent diagnosticat cancer la bărbați în peste o jumătate (112 din 185) din țările lumii [2].

Cea mai mare incidență se găsește în Nordul și Estul Europei, Caraibbe, Australia/Noua Zeelandă, Africa de Sud în timp ce pragul negativ se află în Asia și Africa de Nord. Cauzele generale ale mortalității nu coincid cu cele ale incidenței pe aceleași regiuni, în statistici. Insulele Caraibbe, Africa sub-Sahariană, Micronesia/Polinesia sunt capul listei ca și mortalitate.

Cancerul de prostată e cauza principală de moarte prin cancer la bărbați în 48 de state, incluzând Africa sub-Sahariană, insulele Caraibbe, America Centrală și de Sud cât și Suedia. Cu toate că boala e atât de răspândită, prea puțin se cunoaște despre etiologia ei. Factorii de risc stabiliți se limitează la vârstă, istoric familial, mutații genetice sau sindroame (Lynch). Oamenii de culoare din SUA și Caraibe sunt primii la incidență pe glob, continuând să mențină rolul strămoșilor africani de vest în modularea riscului cancerului de prostată. Dovezi convingătoare în ce privește stilul de viață sau factori de mediu (până acum) care să ateste ceva de netăgăduit au fost puține, deși la acestea contribuie fumatul, obezitatea și alți factori nutriționali care pot crește riscul cancerului de prostată avansat [1].

Probabil cel mai mare factor al variației incidenței cancerului de prostată se datorează practicilor de diagnostic diferite pe glob. În state, Canada și Australia au fost creșteri rapide a incidenței ca urmare a introducerii testului PSA în 1980-1990, astfel depistând cancerule preclinice [2].

Creșterile dramatice au fost urmate de scurte scăderi în câțiva ani, reflectând cu precădere o depleție a cancerelor latente prevalente în populația generală. Următoarele scăderi de la finele anilor 2000 se atribuie unei reduceri de testări PSA, reflectând schimbări în recomandările privind screeningul bazat pe PSA a bărbaților asimptomatici. În multe țări, în Nordul și vestul Europei, împreună cu America de Sud, Centrală și Asia, au fost

observate suspiciuni similare ce reflectă folosință graduală a testării PSA în ultima vreme [3].

În contrast, incidența continuă să crească în China și în țări din estul Europei (Belarus, Bulgaria, Slovakia). Tendințe de creștere rapidă se observă și în Africa sub-Sahariană, creșterile anuale variând între 2 și 10% raportat în 9 țări (eg, South Africa, Kenya, Uganda, Mozambique, Zimbabwe) pe perioada examinată între anii 1995-2018. Motivele acestor creșteri uniforme sunt neclare dar se crede că reflectă creșterea informării și îmbunătățiri în domeniul medical, permițând un acces mai mare la testarea PSA și o posibilă creștere a utilizării rezecțiilor transuretrale [1].

Ratele mortalității pt cancer de prostată au scăzut în țările dezvoltate economic încă din anii 1990 , incluzând țări din in Northern America, Oceania, and Northern and Western Europe, foarte probabil sugerând progresele în tratamentul și depistarea precoce datorate unui screening crescut.

Tot în aceeași perioadă, rata incidenței a crescut în multe țări din centru și estul Europei, Asia și Africa și a continuat până recent în unele țări (Thailand, Bulgaria, and Ukraine), ceea ce reflectă probabil o creștere de bază în tendințele de incidență combinate cu acces limitat la testare PSA și tratament efficient [2].

O tendință recentă (2009-2013) remarcată în țările mai dezvoltate semnalează o stabilizare a mortalității în scădere (eg, the United States, Denmark, Norway, Switzerland, Spain, Argentina, New Zealand, Israel, and Japan) în vreme ce tendințele continuă să scadă în unele țări (Marea Britanie, Grecia, Italia, Austria, Franța, German, Olanda, Brazilia, Canada și Australia).

În S.U.A. a avut loc o creștere a diagnosticelor de cancer regional sau avansat încă din 2010 și o creștere concomitentă a frecvenței deceselor în stadiu avansat între 2012-2017. Direcția curentă a Societății Americane

pentru Cancer recomandă bărbaților pasibili de risc, începând cu 50 ani o decizie informată de a face testul PSA.

În 2018, forțele de prevenție și-au înnoit recomandările pentru o mai bună informare a bărbaților între 55-69 de ani. Impactul acestor schimbări în statisticile cancerului urmând să fie observate pe viitor [2].

I.2. Anatomia prostatei

Aflată în regiunea pelvisubperitoneală, situată retrosimfizar, prostata este o glandă de culoare roșie-cenușie, de consistență elastică cu aspect de castană turtită-baza orientată cranial iar vârful caudal. E poziționată sub vezica urinară, înglobând uretra proximală și antero-inferior de veziculele seminale, înglobând ductele ejaculatoare care se varsă în uretră. Glanda are raport posterior cu ampula rectală, iar inferior cu diafragma urogenitală și mușchii ridicători anali [4].

Glanda ocupă loja prostatică, iar spațiul care i-a naștere între pereții lojei și prostată se numește spațiul periprostatic, preponderent format din țesut conjunctiv lax. Structural, glanda e alcătuită din patru lobi: doi lobi laterali-unul stâng și altul drept separați printr-un șanț median vertical- , lobul median și cel posterior.

Funcțional, dezvoltarea și modificarea glandei este sub control hormonal, fiind testosterono-dependentă. Evoluția ei e progresivă: slab dezvoltată la naștere, crescând enorm în pubertate și devenind hipertrofică la senescență, comprimând uretra datorită scăderii nivelului dihidrotestosteronului[4].

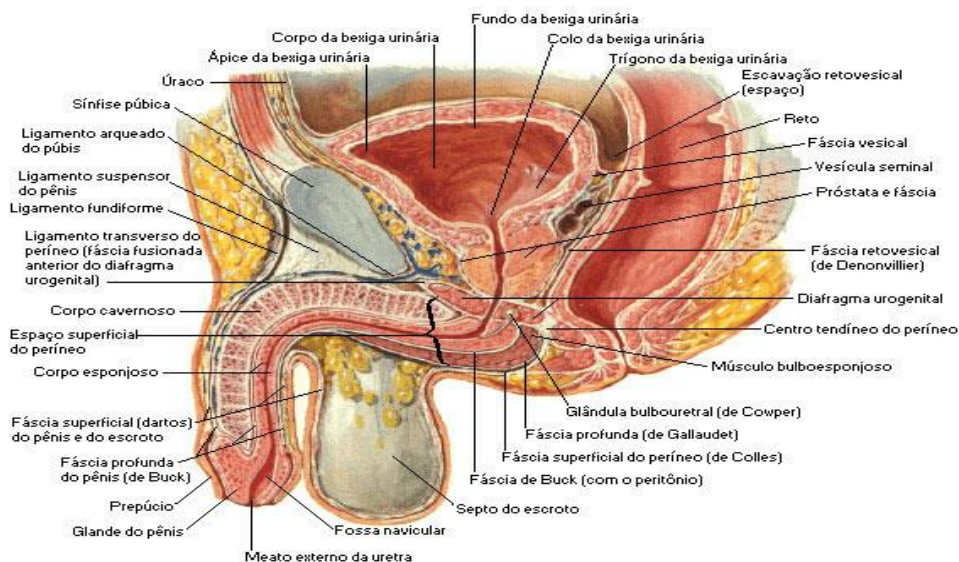


Fig. 1 - Raporturile prostatei - secțiune sagitală (figură preluată din cartea: Frank H. Netter. Atlas of human anatomy. 5th ed. Philadelphia PA; 2013)

Până la ora actuală, experiența clinică evidențiază 4 zone anatomice susceptibile la cancerul de prostată. Zona periferică (postero-laterală), cea mai voluminoasă și mai frecvent implicată în dezvoltarea cancerelor prostatice, zona tranzitorie (periureteral, cranial) cu frecvență mai mică, aici originând Hipertrofia Benignă de Prostată (HBP). Posterior acesteia e zona centrală, iar anterior e stroma fibromusculară unde șansele de colonizare tumorală sunt infime.

Învelișul capsular cât și fascia externă (periprostatică) împiedică progresia tumorală, fiind astfel un veritabil scut, dar lipsa acestor învelișuri la bază și apex compromit zonele respective. Glanda prostatică este învelită de o capsulă proprie, care face parte din stroma fibromusculară, și de o fascie externă, periprostatică [5].

Capitolul II:

Cancerul de prostată. Diagnostic și stadializare

II.1. Diagnostic clinic

De mare importanță sunt prognosticurile, metodele de diagnostic și stadializare de elecție ce vizează boala în cauză. Cu toate că examinarea histopatologică garantează certitudine, există alternative pe măsură.

Foarte accesibil, ușor de realizat și indispensabil, tușeul rectal este examenul clinic premergător testelor de certitudine deoarece poate confirma suspiciunile ce indică anomalii ale prostatei. Sunt vizați bărbații peste 40 ani, examinarea descoperind cancerul la o medie de 18% din pacienți.

Mai avansat, antigenul specific prostatic (PSA) conferă mai multă încredere suspiciunilor. Cu toate că nivelele crescute ale proteinei prostatice coincid cu neoplasmul, limita normală e depășită și în prostatită, ejaculare recentă sau hipertrofie benignă de prostată (HBP). Cu toate acestea, nivelul seric crescut e direct asociat cu riscul de cancer și crește simultan cu vârsta. Pragul valorilor normale se preconiza la 2.6 ng/ml în unele studii mai vechi.

II.2.Antigenul specific prostatic (PSA)

Testul de sange PSA a fost utilizat in diferite faze de tratament ale cancerului prostatic, incluzand screening și evaluarea riscurilor, identificarea reapariției bolii în urma terapiei locale cât și manegmentul stadiilor avansate.

Diagnosticul întemeiat doar pe acest test este o mare greșeală întrucât nu distinge între boli maligne clinice importante și tumori cu risc redus (cu toate astea PSA are un rol foarte important in diagnostic) [6].

Două studii trial din 2009, ce evaluează eficacitatea screening-ului de cancer prostatic indică un diagnostic mai rapid dar nu pot preveni fatalitatea bolii [7]. Pentru a evita un singur deces, un alt studiu arată că 293 de bărbați (95% din participanți) au fost testați pentru a repera doar 12 cazuri noi de cancer [8].

Potrivit altor studii populaționale, un singur nivel PSA la o vârstă mijlocie poate prezice riscul de a dezvolta boala pe termen lung. Datele sugerează că bărbații între 45 și 60 pot fi clasificați eficient cu un total de 3 măsurători ale PSA, limitând posibilitatea unor diagnostici ulterioare și totuși, urmărind o detecție rapidă a bolii [6].

Controversant, unele organizații profesionale discreditează screeningul PSA pentru populația generată. Nu e o poziție împotriva identificării rapide a bolii, cât o reacție la multitudinea de supradetecții și diagnostice exagerate în dreptul unor tumori clinice de prostată insignifiante, cât și a fatalității scăzute. Screeningul PSA încă se ridică la rigorile standard de sănătate publică care asigură în mod normal mai multe beneficii decât pagube. Practicarea tratamentului și testării la scară mare a dus la o reacție împotriva screeningului populațional datorită costurilor personale și financiare ridicate [6].

Dezvoltarea testelor diagnostice derivate sau unice pot deschide ușa unei noi abordări mai raționale de screening a cancerului de prostată cât și alegerea indivizilor potriviți pentru monitorizare și biopsii de diagnostic. Între timp, fiecare bărbat în parte trebuie să fie bine consultat înainte de screeningul PSA. [9]

Testul PSA , deși cu defecte, rămâne o bună măsură în monitorizarea bărbaților ce fac terapie în cancer prostatic localizat sau metastazat.

II.3.Diagnostic imagistic și histopatologic

În prezent cea mai folosită metodă de diagnostic e ultrasonografia transrectală (TRUS). Folosind o sondă biplană intra-rectală cu energie de 7.5-mHz, tehnica creează imagini clare a prostatei și veziculelor seminale. Examinarea nu e recomandată pentru detecția cancerului incipient întrucât nu identifică cancerele nepalpabile și e neeficientă în reperarea adenopatiilor. Cu toate astea, ecografia transrectală poate imagina un conturaj precis al prostatei, ajutând la determinarea volumului acesteia, identifică calcifieri, abcese sau chisturi în interiorul organului, fiind sensibilă în detectarea leziunilor canceroase periferice [10]. Tomografia computerizată aduce un plus în identificarea metastazelor osoase și adenopatiilor, iar MRI observă evoluția locală cât și extensia extracapsulară.

În momentul în care testele menționate mai sus, corelate, confirmă suspiciunea, se trece la biopsie. E adesea realizată prin abord transrectal sau perineal,. Ecografia transrectală și-a dovedit utilitatea prin ghidarea acului de biopsie în prostată și localizarea lui în regiuni specifice ale organului. Disconfortul și durerea pe care o presupune operațiunea au fost mult reduse prin anestezia locală în prezent. Înjecția se face ecoghidat adiacent de mănunchiurile nervoase posterolaterale, durează între 5-10 minute cu 10-12 recoltări etajate.

Biopsiile eco-ghidate transrectal sunt indicate când PSA-ul și examinarea rectală au rezultate anormale și când biopsiile precedente descoperă neoplazii intra-epiteliale prostatice izolate sau proliferare acinară, cu câteva excepții la cei mai în vârstă. Recoltări din veziculele seminale se fac uneori pentru stadializare când organele prezintă suspiciuni la tușeu rectal, PSA sau RMN [10].

II.4. Scorul Gleason

Evaluarea pieselor bioptice se face prin scorul Gleason, test în funcție de care cancerul prostatic poate fi stadializat. Această gradare e determinată de nivelul de similaritate dintre țesutul tumoral și cel sănătos vizualizat sub microscop. Tumorile ușoare arată asemănător cu țesutul sănătos pe când cele agresive diferă, acestea din urmă fiind susceptibile să disemineze în alte zone.

Cea mai larg folosită abordare pentru evaluarea cancerului prostatic e sistemul de scor Gleason. Anatomopatologii evaluează aranjarea celulelor canceroase și le gradează pe o scală de la 3 la 5 în două zone: celule aparent sănătoase primesc un grad mic pe când cele tumorale agresive un grad mai mare. Medicii histologi observă zona cu pattern-ul tumoral cel mai în dezvoltare, regiunea unde cancerul e cel mai vizibil, apoi caută o zonă similară. Astfel, doctorul va da o notă între 3 și 5 la două din ariile histologice cele mai agresive, sumându-le apoi într-un scor total [10].

Pentru a depista un cancer, scorul Gleason trebuie să fie mai mare de 6, o astfel de malignitate fiind considerată de risc redus. Tumora de grad mediu are scorul 7, în timp ce cancerul periculos are scorul peste 8. Un cancer de grad mic se dezvoltă mai gradual și are șanse reduse de metastazare față de un cancer de grad înalt. Când același scor e atribuit la doi

pacienți, pattern-ul tumoral cel mai frecvent din biopsie e cel care primează, cel cu nota mai mare în acest caz având un cancer mai agresiv [11].

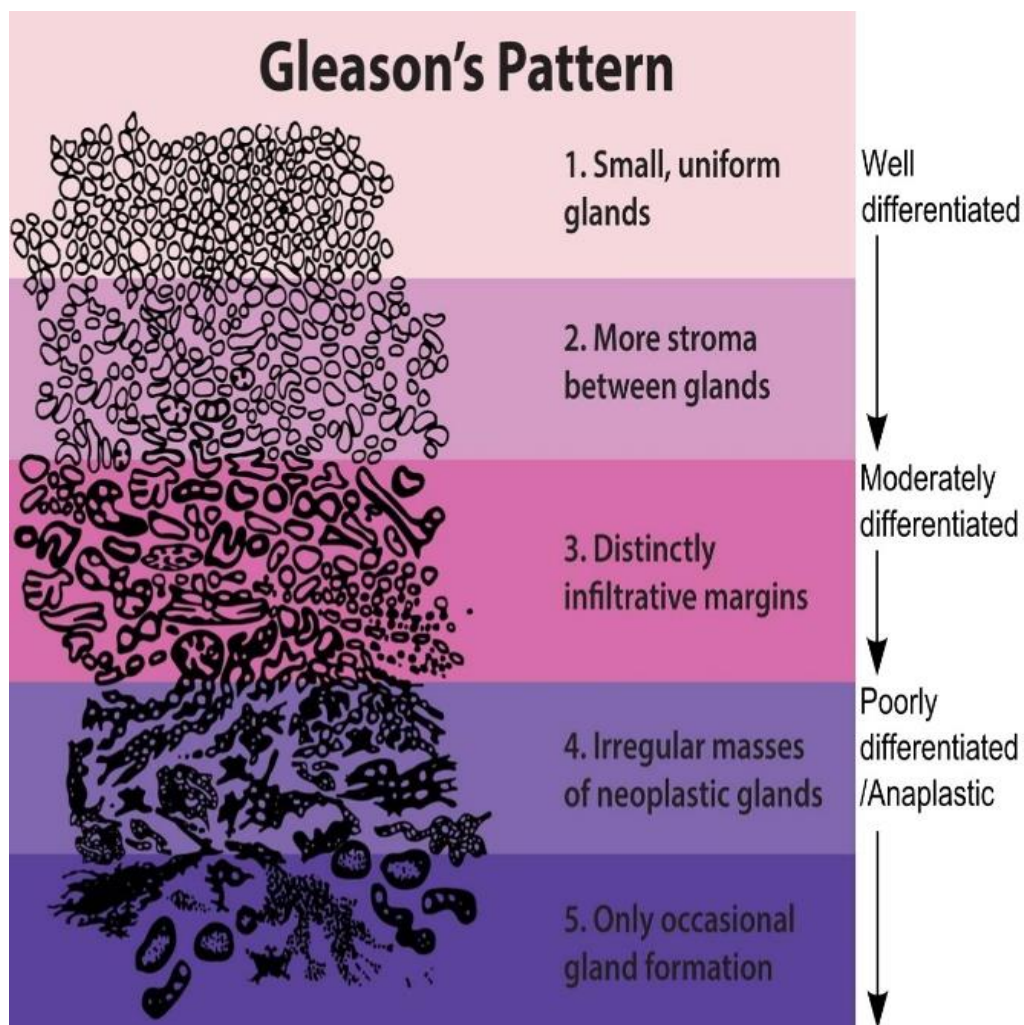


Fig. 2 – Ilustrație a gradului Gleason,

Wikipedia;

II.5. Stadializare

Stadializarea cancerului de prostată e clinică și determină cursul tratamentului. Pacienților tratați chirurgical, în urma prostactemiei radicale și analizei histopatologice le este stadializată boala, interesând afectarea ganglionară și metastazele sanguine. Tumora primară nu se recunoaște la tușeul rectal sau imagistic, cele secundare, însă, pot fi. Depășirea capsulei periprostatice semnalează stadiul T3, în vreme ce T4 necesită invazia organelor pelvine adiacente -vezica urinară, rect adiacent, planșeu pelvin. N1 implică ganglioni regionali, iar M pozitiv presupune invazie limfatică sau sanguină la distanță [10].

Tumoră primară

TX- Nu poate fi evaluată;
TO- Nu există evidența tumorii primare;
T1- Tumoră inaparentă clinic și imagistic, nepalpabilă;
T1a- Tumoră descoperită incidental histologic, interesând maxim 5 % din țesutul rezecat, Gleason < 7, fără pattern de grad 4 sau 5;
T1b- Tumoră descoperită incidental histologic, interesând mai mult de 5 % din țesutul rezecat, sau/și Gleason ≥ 7, și pattern de grad 4 sau 5;
T1c- Tumoră descoperită prin puncție-biopsie prostatică (spre exemplu efectuată datorită descoperirii unor valori crescute ale PSA);
T2- Tumora limitată la prostată (invazia apexului și a capsulei, dar fără depășirea acestora), palpabilă/vizibilă;

T2a- Tumora interesează maxim ½ dintr-un lob prostatic;
T2b- Tumora interesează mai mult de ½ dintr-un lob prostatic, dar nu amândoi;
T2c- Tumora interesează ambii lobi prostatici;
T3- Tumora se extinde extracapsular, palpabilă;
T3a- Extindere extracapsulară, uni sau bilateral;
T3b- Invazia veziculei(-) seminale(VS)
T4- Tumora fixată în pelvis sau invadează organele adiacente, altele decât veziculele seminale (col vezical, sfincter uretral striat, pereți pelvini, mușchii ridicători anali);

Tabel 1: Stadializarea TNM- AJA 2009 [10]

Noduli limfatici regionali

- NX Nu au putut fi evaluați;
- N0 Nu există adenopatie regională malignă (imagistic);
- N1 metastaze ganglionare pelviene;

Metastaze

- MX Nu au fost evaluate metastazele la distanță;
- M0 Nu există metastaze la distanță;

- M1 Metastaze la distanță prezente;
- M1a Metastaze în ganglionii limfatici extraregionali;
- M1b Metastaze osoase;
- M1c Metastaze la distanță cu diferite localizări;

Stratificare Prognostică D'Amico are în vedere terapia, monitorizând riscul recidivei postterapeutice. Ținând cont de cei 3 factori predictivi importanți, asociați: PSA, scorul Gleason și stadiul T, sunt expuse 3 grupe de risc așa:

<u>Risc scăzut</u> $\leq T2a$ $PSA \leq 10 \text{ ng/ml}$ $\text{Scor Gleason} \leq 6$
<u>Risc intermediar</u> $T2b - T2c$ $PSA 10-20 \text{ ng/ml}$ $\text{Scor Gleason } 7$
<u>Risc înalt</u> $T3-T4$ $PSA \geq 20 \text{ ng/ml}$ $\text{Scor Gleason } 8-10$

Tabel 2 – Stratificarea prognostică D'Amico [12]

Capitolul III:

Indicațiile și opțiunile terapeutice în canceul de prostată

III.1. Etapele tratamentului oncologic

Cu toate că fiecare pacient și caz patologic este unic, evoluția cercetării oncologice a dus la o complexă sistematizarea a bolii, vizând stadiul și evoluția ei așa încât se cunosc multiple variante terapeutice, pliate și livrate acestor variațiuni: supraveghere activă, intervenția chirurgicală (prostatectomie radicală), terapia hormonală, chimioterapia și radioterapia.

a. Supraveghere activă

În ce privește abstenția de la terapie, există opțiunea observației active în cazul unor pacienți asimptomatici care nu răspund opțiunilor standard: vârstnici (peste 75 ani), pacienți comorbizi cu expectanță de viață foarte redusă, monitorizați în vederea unui tratament palitiv. Supravegherea activă are în vedere evitarea intervenției chirurgicale la pacienții cu risc redus, care pot supraviețui mai mult prin monitorizare riguroasă a evoluției bolii. Tumora trebuie să rămână localizată, PSA-ul sub valoarea de 10 ng/ml cât și scorul Gleason ≤ 6 [13]. Prostatectomia radicală se amână atât cât este posibil pentru a evita posibile complicații post-intervenționale, dar e luată în considerare la progresia tumorii [14].

b. Prostatectomia radicală

În ultimele 2 decenii, prostatectomia radicală a fost cel mai utilizat tratament pentru cancerul de prostată localizat la bărbați sănătoși peste 70 ani. Screening-ul pe baza PSA a crescut rata tumorilor localizate la momentul diagnosticului, mărind șansele unui rezultat chirurgical pozitiv. Pacienții cu cancer de prostată localizat, sub 70 de ani, au șansele de supraviețuire peste 10 ani, iar cei fără alte morbidități sunt eligibili pentru acest tratament.

Metoda presupune îndepărtarea prostatei și capsulei, veziculelor seminale și ampulei ductului deferent. Se poate accesa perineal, retropubian sau cel mai adesea, laparoscopic.

Îndepărtarea prostatei crește de obicei calitatea vieții indivizilor cu probleme ale tractului digestiv inferior preexistente datorită hiperplaziei benigne de prostată. Incontinența urinară și disfuncția erectilă sunt două posibile complicații serioase ale operației, afectând nervii urinari sau erectili. Potrivit mărturiilor, recuperarea potenței e raportată de 75% spre 86% din cei operați [15, 16], totuși rata potenței în registrele tumorale variază între 30%-35%[17, 18]. Întoarcerea funcției sexuale postoperatorie are loc gradual, de la 12 la 14 luni. Tehnica laparoscopică permite o recuperare mai scurtă și eficientă, reducând șansa complicațiilor [13].

c. Hormonoterapia

Cea mai frecventă intervenție terapeutică în cancerele agresive este deprivarea androgenică. Aceasta se poate realiza medicamentos sau prin orhiectomie bilaterală, administrată continuu sau sporadic, în funcție de stadiu și rezultatele testelor de screening. Eficiența tehnicii crește asociată cu radioterapia la pacienții cu risc mediu sau crescut, fiind indispensabilă pacienților cu metastaze ca paliativ [19].

d. Chimioterapia

Mai degrabă ca tratament paliativ, chimioterapia e utilă pacienților cu cancer avansat și metastaze pentru prelungirea supraviețuirii și reducerea durerii. Adăugat hormonoterapiei, sunt indicați taxanii în tumori refractare, mitoxantrona și corticosteroizi sau doxacelel pentru a îmbunătăți calitatea vieții [20].

III.2. Radioterapia

În interesul acestei lucrări, radioterapia este opțiunea de tratament cea mai indicată în multiple stadii ale cancerului de prostată. Fiind o tehnică variată, o putem clasifica în funcție de poziția sursei de iradiere raportată la volumul tumoral: radioterapia externă (la distanță) versus cea de contact-brahiterapia (BT), cât și cea pe cale metabolică- vasculară, utilizând radioizotopi. Procesul terapeutic are o durată prestabilită -etalaarea (frecvent între 6-8 săptămâni) și un anumit număr de ședințe (fracționarea), favorizând refacerea leziunilor subletale [21].

Brahiterapia

În ultimii 10 ani, brahiterapia interstițială a devenit larg acceptată ca tratament pentru cancerul de prostată localizat. Tehnica presupune inserția unei surse radioactive înăuntrul sau apropierea unei tumori maligne. În funcție de nivelele de energii, există trei opțiuni de tratament brahiterapeutic cunoscute: brahiterapia cu debit ridicat (HDR high-dose-rate), cu debit mediu (MDR) sau redus (LDR), cea cu debit mediu fiind mai puțin utilizată [13].

Brahiterapia cu debit redus (LDR) folosește semințe radioactive de Iod-125, implantate permanent în prostată, livrând lent o doză de 145 Gy, active aproximativ 10 luni de zile. A altă sursă utilizată e Paladium. Acesta livrează o doză de 125 Gy acumulată timp de 3 luni. Tipic, brahiterapia LDR e utilizată ca monoterapie indivizilor cu risc scăzut și mediu de cancer prostatic (fără semne de obstrucție urinară sau alte comorbidități) sau e asociată cu radioterapia externă pentru pacienții cu risc ridicat.

Tehnica brahiterapeutică cu debit redus e o procedură chirurgicală de o zi, sub anestezie generală sau medulară. Pacienții sunt trimiși acasă după câteva ore de la intervenție și pot să facă activități de rutină în câteva zile. Utilizând între 20-30 ace, a câte 2-7 semințe radioactive: peste 100 surse radioactive pătrund prostata prin perineu [13].

Brahiterapia cu debit ridicat (HDR) utilizează radioizotopi precum Iridiu-192 plasați în catere și implantați temporar (câteva minute), apoi retrași datorită energiilor mari. O formulă terapeutică poate fi administrarea a câte 9,5 Gy în 4 fracțiuni diferite. Cele două tehnici sunt considerate de unii experți ca fiind cel mai eficient tratament pentru cancerul de prostată [22].

Majoritatea bărbaților au ușoare simptome iritative și obstructive care durează câteva luni; de altfel, mai mult de 90% din bărbați au probleme urinare mici sau deloc pe termen lung [23, 24]. Retenția urinară afectează în jur de 5-10% din pacienți, necesitând catetere Foley; cu toate astea, afecțiunea aceasta se rezolvă în câteva zile. Notabil, rata de succes în tratarea disfuncțiilor erectile prin brahiterapie e mare [13].

Radioterapia externă

În tratament e inclusă o paletă largă de radiații ionizante: electromagnetice (fotoni X și Y) sau corpusculare (electroni, protoni,

neutroni, particule α , mezoni sau ioni grei), ce produc ionizări la nivelul nucleului atomic. Interacționând cu materia, fotonii produc cele trei tipuri de efecte cunoscute: fotoelectric, Compton și generarea de perechi, producând radicali liberi și generând leziuni uni- sau bilaterale la nivel de membrană sau citoplasmă. Energia depozitată de 1 Joule într-un kilogram de materie (J/kg) echivalează cu 1Gy, doza de radiație [25].

Radioterapia externă (RTE) se aplică în cancerul localizat dar și în stadii mai avansate (T1-T4, care nu implică metastaze pe cale sanguină sau ganglionară). În trecut, se evita iradierea țesutului sănătos rectal și intestinal prin reducerea dozelor între 64-70 Gy (non-conformațional), ca în prezent, prin evoluția IMRT să poată fii livrate doze mai mari și mai precise, cruțând mai mult țesut adiacent și limitând complicațiile printr-o doză conformațională. Terapia hormonală acompaniază adesea radioterapia externă pentru reducerea atât a volumului prostatic (neoadjuvantă) cât și a iradierii țesuturilor din vecinătatea ei, în cazul pacienților cu risc mediu sau prognostic nefavorabil [26].

Post-chirurgical, radioterapia externă completează terapia când trebuie eliminate reburturi tisulare pozitive periprostatic sau când tumorile depășesc stadiul T3. În fazele finale ale bolii, această terapie poate servi ca paliativ pacienților cu metastaze osoase secundare pentru ameliorarea durerilor dar și pentru îmbunătățirea simptomelor urinare ulterioare progresiei tumorale prostatice [26].

III.3. Definirea volumelor tumorale IMRT

Unul din cei mai importanți factori care a contribuit la evoluția radioterapiei externe e nomenclatura standard stabilită de Comisia Internațională pentru Unități și Măsurători de Radiații (ICRU) privind volumele tumorale. Definirea volumelor incluse în planul de tratament, în acest cadru

joacă un rol foarte important în evoluția acestor modalități de tratament, luându-se în calcul: mișcarea organelor în timpul terapiei, variațiile zilnice în localizarea tumorii și poziționarea pacientului sau extensia microscopică tumorală [27].

Volumul Tumoral Vizibil (GTV)

Conform ultimului raportaj ICRU (83) volumele tumorale sunt definite după cum urmează. Extensia tumorală brută și localizată a tumorii maligne e reprezentată de termenul Volumul Tumoral Vizibil (GTV). În funcție de condițiile clinice, poate fi alcătuit din tumora primară, nodulii limfatici regionali sau metastaze la distanță. GTV-ul poate fi definit folosind tehnici imagistice anatomice (CT, IRM) sau imagistică funcțională (PET cu diferiți radiotrasori) atât înainte de tratament cât și în timpul acestuia pentru captarea modificărilor în Volumul Țintă. Se pot specifica chiar două GTV-uri [28].

Ținând cont de faptul că tumora are capacitatea de infiltrare la nivel microscopic în țesutul sănătos adiacent și să disemineze pe cale limfatică, acest țesut potențial afectat care trebuie înlăturat e denumit Volumul Tumoral Clinic (CTV). GTV-ul și CTV-ul sunt termeni oncologici care indică volumele țintă de tratat pentru a îndeplini obiectivul terapiei radicale [28, 27].

Înainte de a utiliza o anumită tehnică de iradiere pentru aceste volume după delimitarea lor, trebuie luate în calcul anumite fluctuații, incertitudini, sau chiar erori datorate parametrilor geometrici. De fapt, factorii fiziologici (inspirul sau umplerea unor organe) pot cauza modificări ale CTV-ului astfel încât întreaga poziție a pacientului trebuie schimbată de la o sesiune la alta. Datorită acestor considerente geometrice, a fost definită o margine din interiorul CTV-ului, Volumul Tumoral Intern (ITV) și au fost configurate margini necesare variației mișcării din instalarea zilnică a pacientului pentru

tratament. Atunci când mobilitatea internă a țintei depășește incertitudinile configurațiilor clinice stabilite, ITV-ul poate fi de folos.

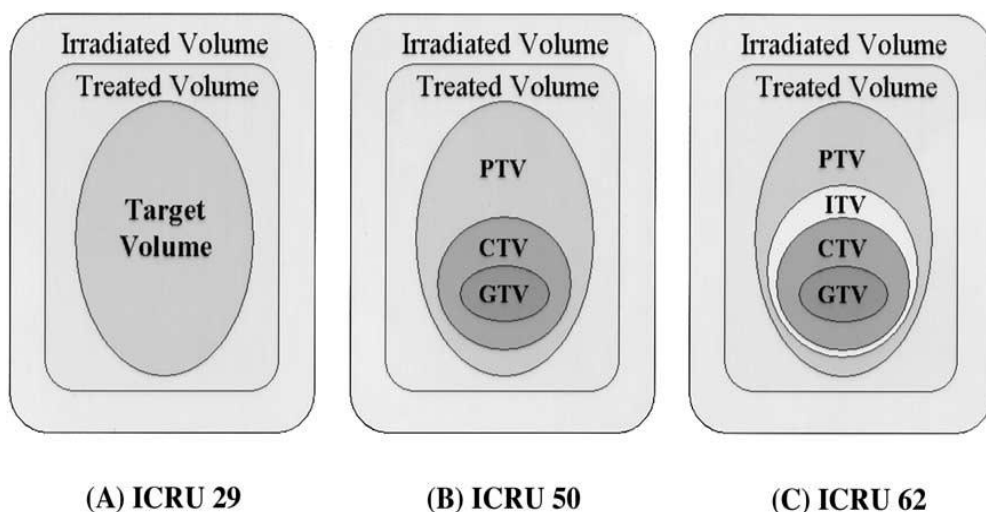


Fig. 3 – Evoluția nomenclaturii volumelor tumorale definite de ICRU [27]

Volumul Tumoral de Planning (PTV)

Volumul care cuprindea atât marginile geometrice cât și CTV-ul e cunoscut ca Volumul Tumoral de Planning (PTV-ul). E un concept geometric util planului de tratament, definit pentru a garanta că dozele recomandate sunt livrate CTV-ului cu o probabilitate clinică acceptabilă. PTV-ul trebuie să fie lafel pentru oricare CTV, IMRT fiind tehnica de specialitate capabilă să specifice dozele pentru oricare PTV [28].

În general, PTV-ul se consideră aproximativ 0.5 – 1 cm adăugat în jurul prostatei, pentru a asigura o atentă acoperire extracapsulară, ținând cont de modificările de poziție potențiale[424]. Un alt studiu important arată că mișcările tipic mai frecvente sunt cele antero-superioare, în jur la 0.5 cm, pe când cele laterale (stanga-dreapta) sunt mai mici: 0.05 cm [29].

Organele la risc (OAR)

Organele la risc (OAR) sau structurile vulnerabile importante sunt cele care, fiind expuse la radiații devin considerabil morbide, influențând astfel planul de tratament sau prescripția dozei. De regulă, oricare volum tisular în afara ariei țintite se poate încadra aici deși, țesutul sănătos considerat OAR e tipic dependent de locația CTV-ului sau de prescripția dozei. Delinierea organelor la risc trebuie făcută atent pentru a fi iradiate cât de puțin posibil.

În ce privește Volumul Tumoral de Planning, pentru a preveni complicații majore, e important de luat în considerare incertitudinile și fluctuațiile din zona OAR pe parcursul tratamentului. Din această cauză, trebuie aplicate niște margini organelor la risc imitând aceleași ghidaje precum cele care marchează PTV-ul pentru a preveni aceste fluctuații și mișcări. Această strategie a dus la definirea Volumul de Planning al Organelor la Risc (PRV). Alegerea astor margini, depinde însă de anatomia OAR și e mult mai importantă în privința unor organe la risc (măduva spinării) față de altele (plămâni, glande parotide, unde marginea OAR la PRV poate fii de 0 mm) [28].

Capitolul IV:

Tehnologia modernă IMRT

IV.1. Evoluția radioterapiei: de la 3DCRT la IMRT

Când e folosită ca principala metodă de tratament în cancerul de prostată, Radioterapia 3D Conformală (3D CRT) oferă rezultate mai bune decât radioterapia tradițională fiind totodată, mai dăunătoare datorită

efectelor adverse asupra vezicii și rectului. Bazat pe numeroase publicații se optează pentru folosirea IMRT mai mult decât 3DCRT în tratamentul radical al cancerului de prostată localizat atunci când sunt necesare doze mai mari decât 70 Gy. Postoperator, însă, nu există dovezi concrete pentru a susține același lucru. Noile studii tind să privească la IMRT după intervenția chirurgicală, utilizând diferite scheme de fracționare combinate cu chimioterapie sau hormonoterapie.

În evoluția tratamentului obișnuit, depășirea pragului de 78 Gy (pentru a îmbunătăți rezultatele bolii) cât și creșterea dozei per fracțiune prin regimurile de hipofracționare (exploatând caracteristicile radiopostulate a cancerului prostatic și scurtând programele de iradiere) necesită o doză mai conformală decât e posibil prin 3DCRT. Astfel, pentru a menține riscurile efectelor adverse acute sau tardive în limite tolerabile, era nevoie de îmbunătățiri tehnologice în modul de administrare a radiației. Introducerea simulării CT pentru delinierea volumelor țintă, colimatorul multilame pe unități de tratament, computerizat; îmbunătățirea metodelor de aliniere și poziționare pentru tratament folosind ghidajul prin imageria portală, ultrasunete sau ghidaj CT sunt doar câteva exemple de îmbunătățiri. Folosind aceste rafinamente pe aparatura 3DCRT la doze convenționale, tehnica e benefică în reducerea efectelor adverse [30].

Mai recentă, tehnologia IMRT reprezintă un mare avans tehnic în administrarea radiației. Ca alternativă la metodele tradiționale, aduce idei noi precum tratarea inverse planning, depozitarea radiației controlată computerizat, și evitarea mai eficientă a structurilor critice. Fiindcă poate produce multiple ținte și structuri de evitat, tratandu-le în același timp cu doze variate, cât și să cântărească și să prioritizeze multiplele ținte și structuri critice în funcție de importanța lor, IMRT e cea mai folosită tehnică în radioterapia oncologică. S-a demonstrat că reduce morbiditatea acută post-tratament și permite escaladarea dozei îmbunătățind controlul tumoral, ca

obiectiv final. Comparată cu 3DCRT, IMRT face posibilă livrarea unei doze distribuite mai conformațional utilizând doze mai ridicate [31].

Tehnica IMRT a fost inițial utilizată în cancerul prostatic după anul 1990 la Memorial Sloan-Kettering Cancer Center unde s-a observat că, deși folosind doze mai mari, rata toxicității în zonele de risc e mai mică versus 3DCRT [32]. În prezent, e considerată ca fiind tehnica standard de planning și livrare. IMRT e mereu mai recomandată decât 3DCRT în tratamentul radical de prostată, utilizând doze mai mari de 70 Gy. Privind efectele acute sau tardive gastro-intestinale și genito-urinare în contextul evoluției dozei (>70 Gy/2 Gy fracțiuni) terapeutice, dovezile sugerează că diferențele sunt mici și în multe cazuri arată superioritatea IMRT în detrimentul 3DCRT pentru tratamentul radical de cancer prostatic localizat, când dozele de radiație sunt similare [30].

În faza postoperatorie (când RTE e secundară), nu există suficiente dovezi pentru a susține superioritatea sau inferioritatea IMRT față de 3DCRT. Beneficiile utilizării IMRT versus 3DCRT s-au remarcat inițial acolo unde dozele radiației au variat între 70-80 Gy față de convențional (1.8 -2.0 Gy) sau ușor hipofracționate (2.0 Gy/zi) în schema de tratament [30].

IV.2. Planificarea Computerizată inversă (Inverse Planning)

Spre deosebire de abordarea obișnuită încercare-și-eroare, radiooncologul era cel care definea tumora și doza de radiații pe care o livrează în jurul acesteia. Prin planificare inversă, câmpurile ideale de tratament vor fi alese de computer, folosind conturajul simulat. Razele fasciculare sunt analizate particular și acceptate în plan numai dacă se potrivesc dozimetriei stabilite inițial și a ariilor critice de evitat. Software-ul

reevaluează dozele și planul până nu mai poate face nici o îmbunătățire, realizând cel mai bun compromis de optimizare a tratamentului: o doză cât mai conformațională și omogenă în același timp.

IV.3. Controlarea computerizată a intensității fasciculare în timpul tratamentului

La baza formării IMRT(sistemul NOMOS, Peacock) stau principiile Computer Tomografice (CT). Printr-o rotație în jurul pacientului, o scanare CT expune pacientul la radiații în mod constant. O dozare neuniformă a radiației părăsește corpul și lovește detectorul ca rezultat al diferitelor nivele de atenuare în diferite țesuturi. Computerul procesează datele trimise de detectori pentru a produce scanările feliate. Pe de altă parte, sistemul Peacock IMRT începe cu volumul țintă și aplică o dozare constantă și conformală în jurul întregii tumori. Pentru ca acceleratorul linear să distribuie aceasă expunere neuniformă de radiații producând un model conformal de doză , computerul retroproiectează prin țesutul pacientului la sursa acceleratorului linear. Felie cu felie, rotația de arc e metoda utilizată de mașină, asemănător cu scanarea CT.

IMRT e un tip de radioterapie personalizată, croită pentru fiecare pacient în funcție de propria anatomie pelvică și locație tumorală, regimul de tratament fiind unicat. Filtre, scuturi-tip bloc sau alte filtre compensatoare nu sunt necesare. Computerizarea avansată permite o planificare mult mai rapidă în prezent și, dat fiind că nu se cer fascicule mixte (fotoni sau electroni) sau fotoni de diferite energii, livrarea tratamentului e foarte eficientă, de asemenea. Pentru a atinge o oarecare distribuție egală de doză unui volum țintă, colimatorul modern multilamelar cu modulare a intensității (MLC-ul) e utilizat pentru administrarea unei expuneri spațiale neuniforme pacientului [33].

IV.4. Importanța poziționării pentru tratamentul IMRT

Tratarea cancerului prostatic implică dificile schimbări de poziție a organelor sau a pacientului. Abordarea unei fixări intruzive pentru pelvis s-a dovedit nepractică datorită limitelor anatomice și fizice. Experiența anterioară cu tehnicile de imobilizare a permis dezvoltarea unui sistem fiduciar conectat la un suport tip cutie. În acesta se află o pernă gonflabilă special pliată pe anatomia pacientului, cu pacientul în decubit dorsal, în pronație. Pe parcursul terapiei, fiecare pacient are propria lui astfel de sistem de contenție, ceea ce a rezolvat problema mobilității nedorite [33].

O altă problemă e ceea ce se cunoaște ca fiind mișcarea proprie a prostatei [34], o provocare majoră în tratarea cancerului de prostată prin IMRT. Mobilitatea organului pe durata terapiei poate cauza o dozare insuficientă sau o supra-dozare a țintei și structurilor importante din jur (rect sau vezică). Pentru a reduce această mișcare s-a creat un cateter rectal cu balon gonflabil, stabilizând localizarea organului, crescând astfel precizia în livrarea dozei.

IV.5. Ponderarea fasciculară

Sistemul Peacock IMRT permite ponderări variabile fasciculare pe ambele volme țintă și structuri critice în plus față de tratamentul și protejarea obișnuite. Tumora primește adesea o ponderare mai mare decât structurile critice, deși în cazurile în care tumora înconjoară un organ critic, cum ar fi chiasma optică, și pacientul refuză să accepte posibilitatea orbirii post-tratament, atunci organul critic trebuie mai bine ponderat decât ținta. Abilitatea de a pondera fasciculele de iradiere diferit a extins abilitatea IMRT de adaptare și îi permite să fie personalizată preferințelor pacientului [33].

IV.7. Alte modalități de livrare IMRT. VMAT

În afară de step-and-shot IMRT, s-au realizat și alte cercetări inovative de livrare a tratamentului IMRT. Tomoterapia (Helical Tomotherapy) e una dintre ele, folosind un singur deposit per felie cu un colimator de rezervă pentru a facilita modificările continue a fasciculului de raze. Comparând-o cu tehnica step-and-shot IMRT, tomoterapia obține o rezoluție spațială mai bună pentru modulare, însă tratamentul zilnic mai multe unități monitor (UM) și prelungirea duratei tratamentului [35].

Arc terapia (VMAT- Volumetric modulated arc therapy) e noua paradigmă de tratament propusă pentru livrarea IMRT, ea implicând un arc modulat în mod dinamic. Prin coordonarea rotațiilor de gantry, mișcarea MLC-urilor și modificarea dozimetriei deodată, tehnologia VMAT facilitează un tratament de conformitate foarte înaltă cu o evitare excelentă a structurilor critice proximale volumului țintă. S-au realizat o serie de studii care compară IMRT step-and-shot cu cea VMAT în ce privește cancerul de prostată [36, 37].

Metoda VMAT obține scăderea fascicul-pe-timp până la 55% în timp ce păstrează performanța dozimetrică egală cu cea realizată prin IMRT step-and-shot. Un studiu comparativ realizat în Canada descoperă că planurile VMAT reduc semnificativ nivelul de unități monitor față de cât se cereau prin planurile convenționale IMRT, ceea ce ar trebuie să scadă radiația împrăștiată pentru întregul corp. Planurile pentru VMAT pot pune la dispoziție un debit per pacient mai crescut decât cele pentru IMRT [35].

PARTEA SPECIALĂ

1.Introducere

Scopul studiului de față este analiza retrospectivă a variației volumului vezicii urinare cât și a PTV-ului de overlap, alcătuit din suprapunerea volumului vezicii urinare cu PTV-ul de prostată, pe parcursul tratamentului pacienților diagnosticați cu cancer de prostată utilizând radioterapia externă IMRT, VMAT.

Amenințarea pe care o presupune cancerul de prostată e indiscutabil foarte îngrijorătoare. Deși s-a avansat în era modernă că progresul științific, de orice fel ar fi acesta duce numai la progresul și bunăstarea omenirii, nu pare să fie așa. Faptul că incidența cancerului de prostată, și nu numai, e mai frecventă preponderant în statele cu un nivel de dezvoltare socio-economic ridicat e cel puțin curios. Desigur, nu putem ignora că în același timp de au crescut sau apărut, exponențial, noi factori de risc, și alte genuri de expuneri nocive care pot să influențeze celula umană chiar la nivel genetic.

Tehnica IMRT este recunoscută și considerată tot mai mult ca tehnică standard de abordare terapeutică prin radioterapie externă în cazul mai multor tipuri de cancer, nu doar a celui de prostată. Toleranța țesutului normal la radiație e factorul de limitare cel mai important în radioterapie iar optimizarea ideală a acesteia e de a livra doza cea mai mare posibilă tumorii, simultan cu o doză cât mai mică organelor critice sănătoase. Datorită IMRT, prin multiple câmpuri de tratament, o varietate de modalități și intensități fasciculare, ponderarea fasciculelor și utilizând filtre sau compensatoare tisulare s-a contribuit la atingerea acestui obiectiv.

La ce ar ajuta acest studiu? Ar putea aduce ceva nou, o îmbunătățire în tratamentul cancerului de prostată? Cu siguranță! Explorarea variațiilor acestor volume tumorale și a organelor, cât și urmărirea lor în timp sunt în

temă cu marele obiectiv principal al eficacității IMRT: escaladarea dozei terapeutice până la limitele sale maxime, descoperirea de noi granițe a volumelor tumorale. Toate acestea cu scopul optimizării dozei, sporind omogenitatea și conformalitatea ei, căutând cel mai bun compromis pentru obținerea celui mai bun rezultat posibil pentru pacient.

Beneficiile unui astfel de îmbunătățiri nu se rezumă doar la extirparea tumorală cea mai sigură ci e în legătură directă și cu reducerea toxicităților gastrointestinale sau genitourinare, reducerea efectelor adverse cât și a complicațiilor post-terapeutice.

2. Materiale și metode

Lucrarea de față reprezintă un studiu descriptiv, de tip observațional și longitudinal retrospectiv. Au fost identificate zece cazuri de pacienți de sex masculin, confirmați histopatologic cu cancer de prostată, risc intermediar sau crescut, care au fost tratați cu radioterapie prin tehnica IMRT/VMAT (volumetric modulated arc therapy) în cadrul Institutului Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță” (IOCN) din Cluj-Napoca, în perioada 2021-2022. Datele medicale au fost preluate din baza de date a institutului. Toți pacienții prinși în studiu și-au exprimat în prealabil, în scris, acordul ca datele lor să fie utilizate la cercetare medicală.

În vederea realizării obiectivului acestui studiu, au fost colectate 3 CBCT-uri pentru fiecare pacient: primul CBCT din ziua 1 de tratament, al doilea CBCT în jurul fracțiunii 20 de tratament (fracțiunea 20 ± 5) și al treilea CBCT la finalul tratamentului. Pe fiecare CBCT s-au conturat următoarele volume: volumul vezicii urinare și volumul de suprapunere între volumul vezicii și volumul PTV-ului prostatic inițial. Mai întâi s-a înregistrat volumul PTV-ului de prostată (care nu se schimbă) și mai apoi volumul inițial de

suprapunere a PTV-ului prostatic cu cel al vezicii urinare (PTV overlap). S-a documentat și volumul inițial al vezicii urinare, precum și volumul PTV-ului prostatic.

Criterii de includere

- Diagnostic pozitiv de cancer de prostată, confirmat histopatologic;
- Indicația de radioterapie hotărâtă de comisia oncologică a IOCN, după analizarea dosarului medical al pacientului;
- Intervalul de timp în care s-au realizat cazurile a fost între anii 2021-2022;
- Pacienților le-au fost verificate următoarele date clinice: vârsta, stadiul T al tumorii, iPSA (PSA-ul inițial), examenul histopatologic (scorul Gleason) și doza totală radiație prescrisă, fracționarea și etalarea.
- Consemnarea în acordul informat al pacientului disponibilitatea de a participa la cercetare medicală.

Criterii de excludere

- pacienții tratați folosind altă metodă radioterapeutică decât IMRT/VMAT;

Simularea CT:

- mai înainte de procedura de simulare cu care se începe tratamentul, pacientului trebuie să i se prezinte întregul parcurs terapeutic, cu tot ce presupune el: ghidajele pentru simulare, toleranța la substanța de contrast și modul de administrare a acesteia, dozimetria și fracționarea. Mai important, e informat că anterior oricărei livrări de

- doză, rectul trebuie golit înainte cu o zi iar vezica trebuie să fie în repleție (500 ml cu 30-60 minute anterior tratamentului);
- poziție: decubit dorsal, cu suport pentru cap, genunchi și picioare, mainile pe piept;
 - scanare CT , cu limita la nivelul articulațiilor sacro iliace sau L4, în funcție de ce și cât se iradiază, cu felii de 2,5-3 mm și verificarea ulterioară a imaginilor. Pentru a nu se repeta simularea, volumul vezicii trebuie să fie de aprox. 180 ml, în vreme ce diametrul antero-posterior rectal limitat la 4 cm;
 - folosirea uneltelor eficiente pentru repetarea precisă a volumului țintă: tatuaje, recatal spacer , balon endorectal și alte scule sau tehnici [38];

• **Conturarea volumelor țintă:**

- a. **Risc scăzut** (scor Gleason ≤ 6 , T1-T2a, PSA ; 10 ; ng/ml):
 - CTVp cuprinde toată prostata aparentă la CT. Limitele acestuia sunt după cum urmează: vrâful prostatei superior bulbului penian cu 1 cm, marginile laterale, în porțiunea declivă cu mușchii elevator anali, iar în cea superioară cu mușchiul intern obturator. Limita anterioară organului e fascia anterioară iar marginea posterioară e data de segmentul inferior al peretelui rectal anterior;
 - CTVs include veziculele seminale, care nu sunt iradiate în acest stadiu decât 1.4 cm proximal în plan axial, la decizia medicului;
 - PTV-ul egal cu CTV-ul + aprox. 10 mm superior, anterior și inferior și 5 mm posterior, rămânând stabil.
- b. **Risc mediu** (scor Gleason > 7 și PSA 10-20 ng/ml sau T2b):
 - Conturarea CTVp-ului cu aceleași limite menționate anterior;

- CTVsv cuprinde măcar 1.4-2 cm proximali din veziculelor seminale. În caz că riscul ROACH de metastazare la nivelul ganglionilor pelvini depășește 10-20% și aceștia se vor contura.
- CTVn cuprinde ganglionii: iliaci interni și externi, comuni distali, obturatori și presacrați. Limita cranială de conturaj e marginea de jos a vertebrei L5 (cu potențială extindere de 10 mm), caudal vertebra S3 incluzând ganglionii de la acest nivel. CTVn-ul se editează la nivelul osului, mușchilor sau intestinului subțire.
- PTVp și PTVsv sunt adaos de 1 cm anterior, superior și inferior și 5 mm posterior la CTV.
- PTVn se extinde în toate direcțiile cu 5 mm.

c. **Risc crescut** (scorul Gleason 9-10 sau PSA > 20 ng/ml sau T3a):

- CTVp și PTV-ul se conturează la fel.
- CVTsv include mai mult din veziculele seminale: 2 cm proximali sau integral dacă sunt alterate (T3b);
- Când riscul ROACH de metastazare ganglionară depășește 10-20 mm, CTVn se conturează cu aceleași limite expuse adineauri.
- Notabil: la posibila extensie metastatică extra-capsulară de risc mediu sau crescut, CTVp se extinde 3 mm inferior, lateral, anterior și posterior, fără margini rectale dacă nu există extensie la acest nivel [38].

- **Radioterapia post-operatorie** (PSA < 0,2 ng/ml și caracteristici de risc crescut) și “de salvare”:

- CTV-ul postoperator include loja prostatică și veziculele seminale cu următoarele limite anatomice: cranial- veziculelor seminale sau 3-4 cm deasupra simfizei pubiene, inferior 8-12 mm sub anastomoza vezico-ureterală ori superior de bulbul penian, laterale sunt marginea medială a mușchiului elevator anal, sub

simfiza pubiană, iar superior de aceasta fața medială a mușchiului obturator intern. Anterior e osul pubian, marginea anterioară, posterior limita peretelui rectal anterior și fascia mezorectală.

- Delimitarea CTVn e condiționată de prezența ganglionilor pozitivi postoperator sau recidivă. Odată ce funcția urinară post-chirurgicale permite, se poate începe terapia.

- **Conturarea organelor la risc**

- Rectul: pornește de la limita anală superioară/tuberozitățile ischiadice și ajunge la joncțiunea recto-sigmoidiană, unde rectul își schimbă traiectul.
- Vezica urinară: integral, interesând mai ales baza prostatei proximale organului;
- Capetele femurale: integral cu limită la tuberozitățile ischiadice.
- Intestinul subțire: delimitat ca anse individuale sau metoda “bowel bag”;
- Bulb penian: împreună cu bulbul spongios proximal diafragmei genitourinare;

- **Imageria pe parcursul tratamentului:**

- de la prima ședință de iradiere și pe parcurs, pacientul e poziționat cu ajutorul reperelor tehnice și verificat prin cele anatomice (creasta iliacă, sacrul, corpi vertebrali etc.) înaintea imageriei kv/EPID pentru repoziționare identică. Imageria CBCT asigură o bună verificare 3D a volumelor organelor interne sau mișcarea acestora, facilitând noua decizie terapeutică, adaptată pentru acea zi. Nu se admit deplasări peste 5 mm la pelvis și orice modificare presupune repoziționare și re-verificare imagistică. De regulă, în zilele 1-3 se fac verificări imagistice și dacă apar modificări pe axele x, y, z , se fac corecții și o medie a erorilor sistematice ce nu trebuie să treacă de 3 mm. Imageria se reface

și zilele 4-5 în caz de erori și se repetă săptămânal sau la orice modificare necesară.

- Consultare a pacienților săptămânal sau mai des pentru prevenirea efectelor adverse acute.
- Post-tratament, controalele continuă: la 2 luni, mai apoi la 6 luni sau anual cu teste clinice și bilanț imagistic.

3.Rezultate

Vârsta la diagnostic

Repartizarea pacienților pe grupe de vârstă scoate în evidență o medie de 69.11, și mediana în valoare de 68 ani, ținând cont de faptul că datele nu sunt normal distribuite. Din lotul celor 10 cazuri culese, vârsta minimă a fost de 59 ani iar vârsta maximă a fost de 77 ani.

În studiu au fost cuprinși 2 pacienți în intervalul 60-65 ani, 2 între 65-70 ani și 3 cazuri în intervalul 70-75 ani. Un singur pacient este sub 60 ani și alte 2 cazuri în extrema opusă, care depășesc 75 de ani.

Scorul Gleason

Distribuția scorului Gleason este următoarea: Scor 6(3+3): 2 pacienți, Scor 7 (3+4): 3 pacienți, Scor 8 (4+4): 2 pacienți iar cu Scor 9 (4+5): 3 pacienți.

Dozele IMRT

Cu toate că pacienții au fost iradiați și la nivelul veziculelor seminale și a ganglionilor loco-regionali, preocuparea lucrării e limitată la doza primită de PTV prostată, având în vedere că acest volum țintă primește doza maximă prescrisă. Figura 7 prezintă doza, fracționarea și etalarea fiecărui pacient.

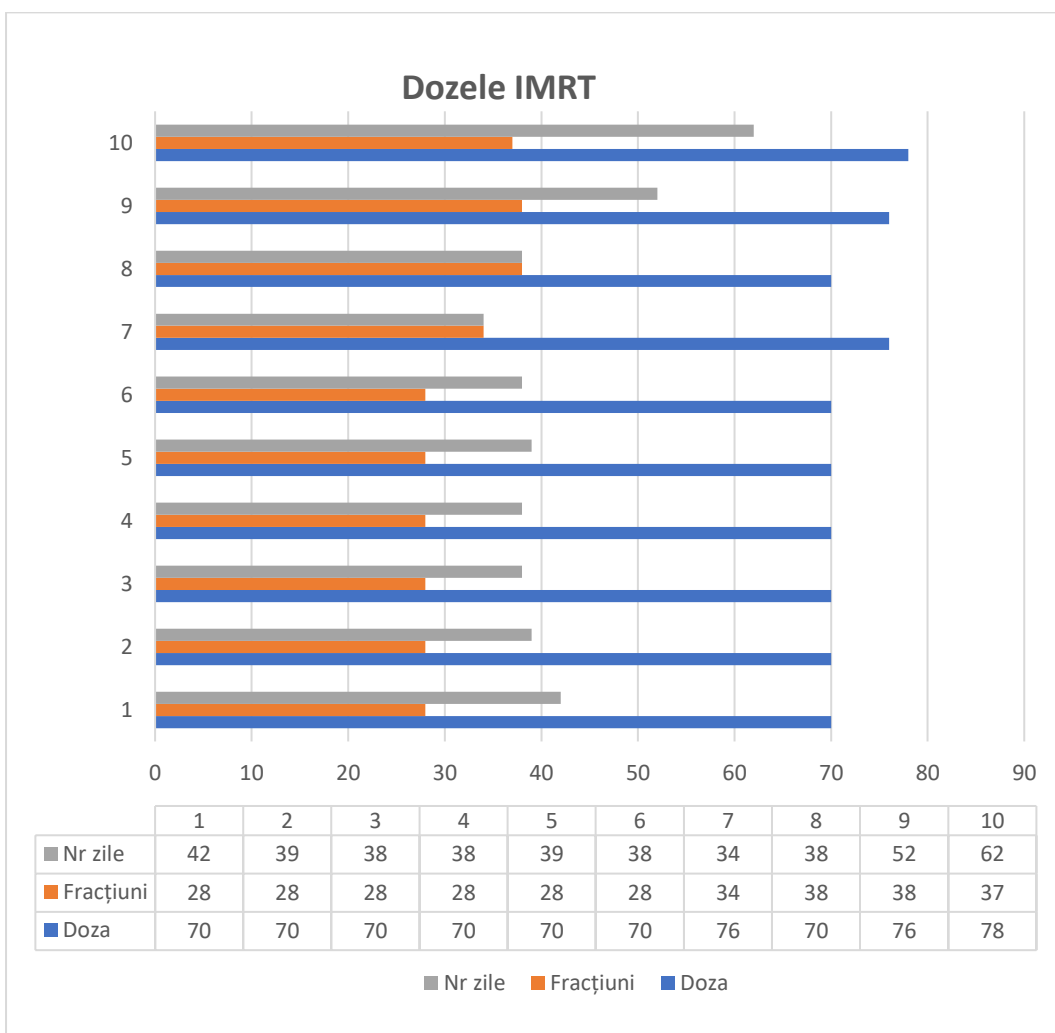


Fig. 4 – Dozele IMRT

Distribuția cazurilor în funcție de stadiul TNM

Tabelul 4 prezintă distribuția cazurilor în funcție de stadiul TNM. Singurul caz metastatic prins în studiu a fost low-burden, beneficiind de radioterapie la nivelul prostatei.

Stadium bolii	Nr. cazuri
T3aN0M0	3
T3aN0M1b	1
TxN0M0	1
T3bN0M0	3
T2cN0M0	1
T1cN0M0	1

Tabel 3 – TNM

iPSA (PSA inițial)

Valorile testului PSA inițial sunt expuse în Figura 9. Astfel, valoarea medie este 23,79 ng/ml, mediana 11,65 ng/ml. Cea mai mică valoare s-a înregistrat la 7,18 ng/ml iar valoarea maximă a fost de 85 ng/ml într-un caz metastatic.

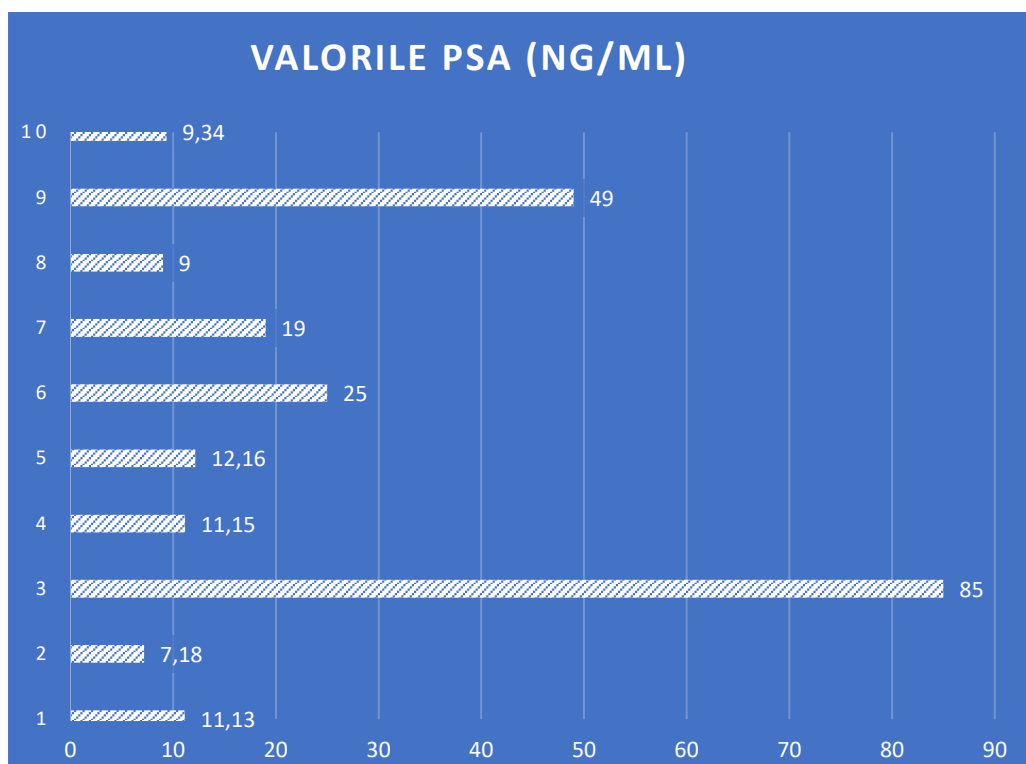


Fig. 5 – Valorile PSA inițiale, la diagnostic (iPSA)

Descrierea volumelor de interes

După cum s-a menționat în introducere, în partea specială a acestui studiu se vor analiza volumele vezicii și PTV-ul de overlap (volumul vezicii suprapus cu cel al PTV-ului) pe parcursul tratamentului pentru pacienții diagnosticați cu cancer de prostată. Se are în vedere variația acestor volume și interpretarea lor pe parcursul radioterapiei astfel încât în studiu se includ 4 ipostaze ale acestor 2 volume: înregistrarea volumului inițial și mai apoi 3 CBCT-ului diferite, de la începutul, mijlocul și finalul terapiei.

Ținând cont de faptul că datele culese a acestor volume nu sunt normal distribuite, în studiul de față vom înlocui valorile de analiză statistice descriptive în felul următor: mediana va lua locul mediei în vreme ce se va

lua în considerare distanța intercvartilică ca substitut pentru deviația standard. Desigur, pentru a livra aceste date se vor lua în considerare de fiecare dată toți cei 10 pacienți împreună.

PTV-ul inițial de prostată (cm³)

Cu toate că PTV-ul de prostată nu e urmărit în mod particular și pe parcursul terapiei, valorile inițiale ale acestuia sunt importante pentru că reflectă decizia terapeutică de planificare a tratamentului pentru fiecare caz în parte. Valoarea mediane PTV-ului de prostată este de 73,9 cm³ în vreme ce intervalul intercvartilic e 35,8 cm³.

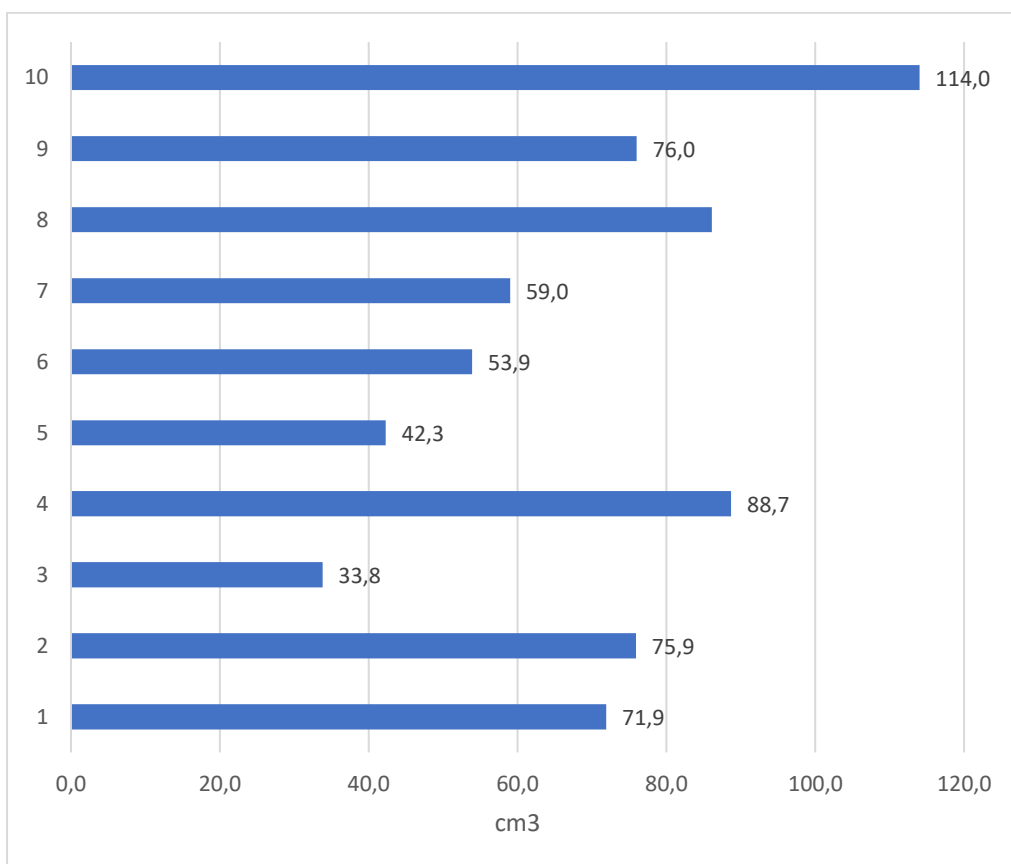


Fig. 6- Vol PTV prostată (cm³)

Volumul inițial vezical (cm³) + CBCT-urile 1, 2, 3

Valorile inițiale ale vezicii sunt foarte importante pentru că acestea vor fi standardul de referință pentru înregistrările CBCT de pe parcurs, pentru a fi comparate. Mediana pentru cele 10 volume inițiale este de 302,7 cm³ iar distanța intercvartilică 263.1 cm³.

Mediana CBCT-urilor vezicale inițiale este 212,4 cm³ iar distanța intercvartilică de 285cm³. Al doilea CBCT are mediana de 121,95 cm³ și distanța intercvartilică de 90,7 cm³ iar ultimul CBCT cu mediana 91,7 cm³ și distanța intercvartilică de 107 cm³.

Puse la comun cele 3 CBCT-uri vezicale rezultă o mediană de 149,81 cm³ cu variația intercvartilică de 156,74 cm³. Aceste date au fost puse în raport cu cele ale vezicii inițiale, pentru a scoate în evidență diferența dintre ele: de aici a rezultat o mediană de 141,95 cm³ și variația intercvartilică la 184,68 cm³.

PTV-ul de overlap inițial (cm³) + CBCT-urile 1, 2, 3

La fel de importante, valorile PTV-ului de overlap inițial sunt repere pentru compararea ulterioară cu celorlalte volume care se pot modifica în timp. Astfel, mediana valorilor inițiale de suprapunere a PTV-ului cu volumul vezical pentru cele 10 cazuri este de 6,7 cm³ cu variația intercvartilică de 7cm³.

Mediana primelor CBCT-uri pentru PTV-ului de overlap este de 7,2 cm³ cu variația intercvartilică de 11,5 cm³. Următorul grup de CBCT-uri are mediana de 4,3 cm³ cu o variație intercvartilică de 8 cm³, iar grupul 3 de CBCT-uri a înregistrat o mediană de 4,95 cm³ și un interval intercvartilic de 8,35 cm³.

Ca și în cazul vezicii, cele 3 CBCT-uri au fost puse la comun pentru pentru a obține o mediană PTV overlap de 5,1167 cm³ cu variația intercvartilică de 8,86 cm³. Raportată la volumul inițial al PTV-ului de overlap se remarcă diferența următoare: mediana are 1,3150 cm³ iar variația intercvartilică este de 2,91 cm³.

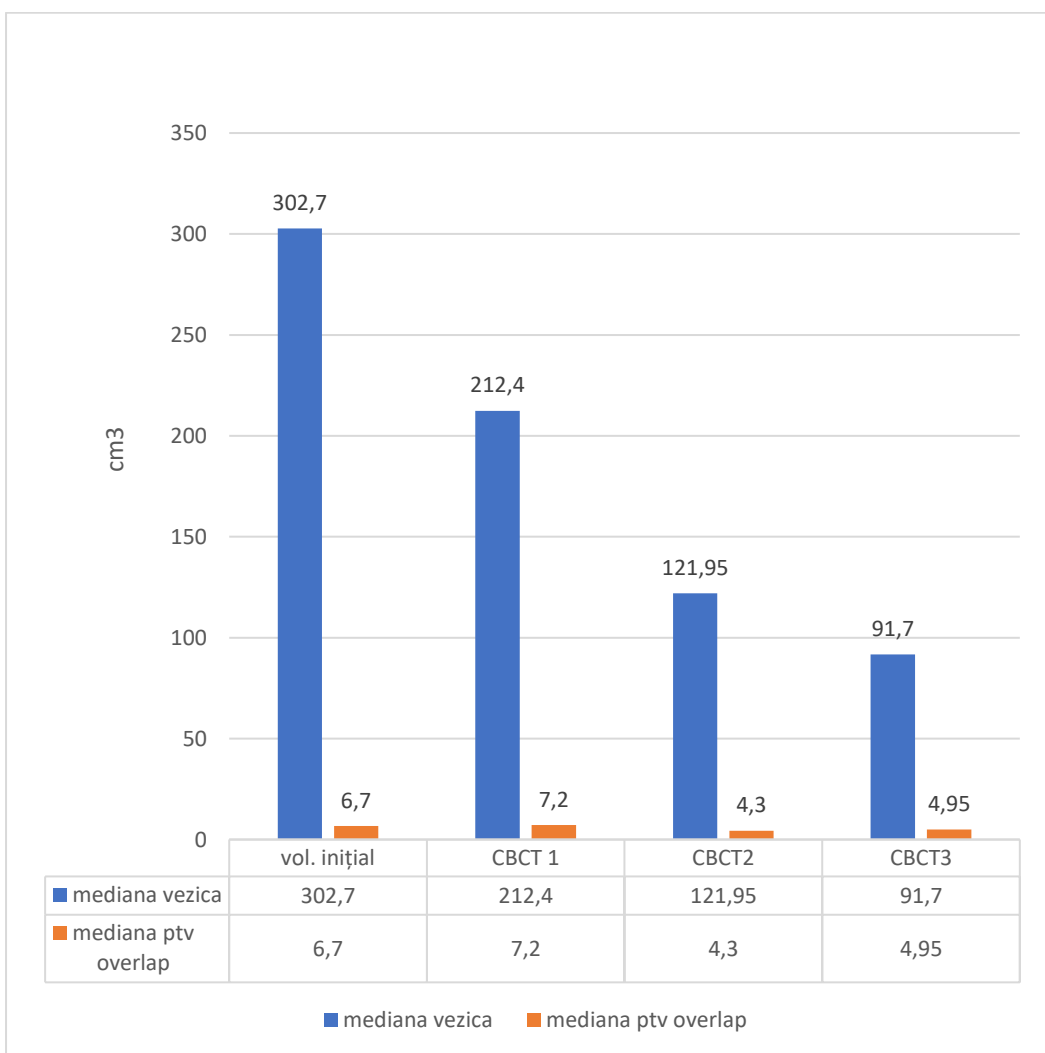


Fig. 7- Medianele volumelor: vezică și PTV overlap

Testul Wilcoxon signed rank

Acest test special este relevant pentru a compara media CBCT-urilor 1, 2, 3 cu volumul inițial de interes. Mai întâi, în cazul vezicii urinare, prin compararea de tip 2-tailed s-a obținut un nivel de semnificație $p = 0,021$.

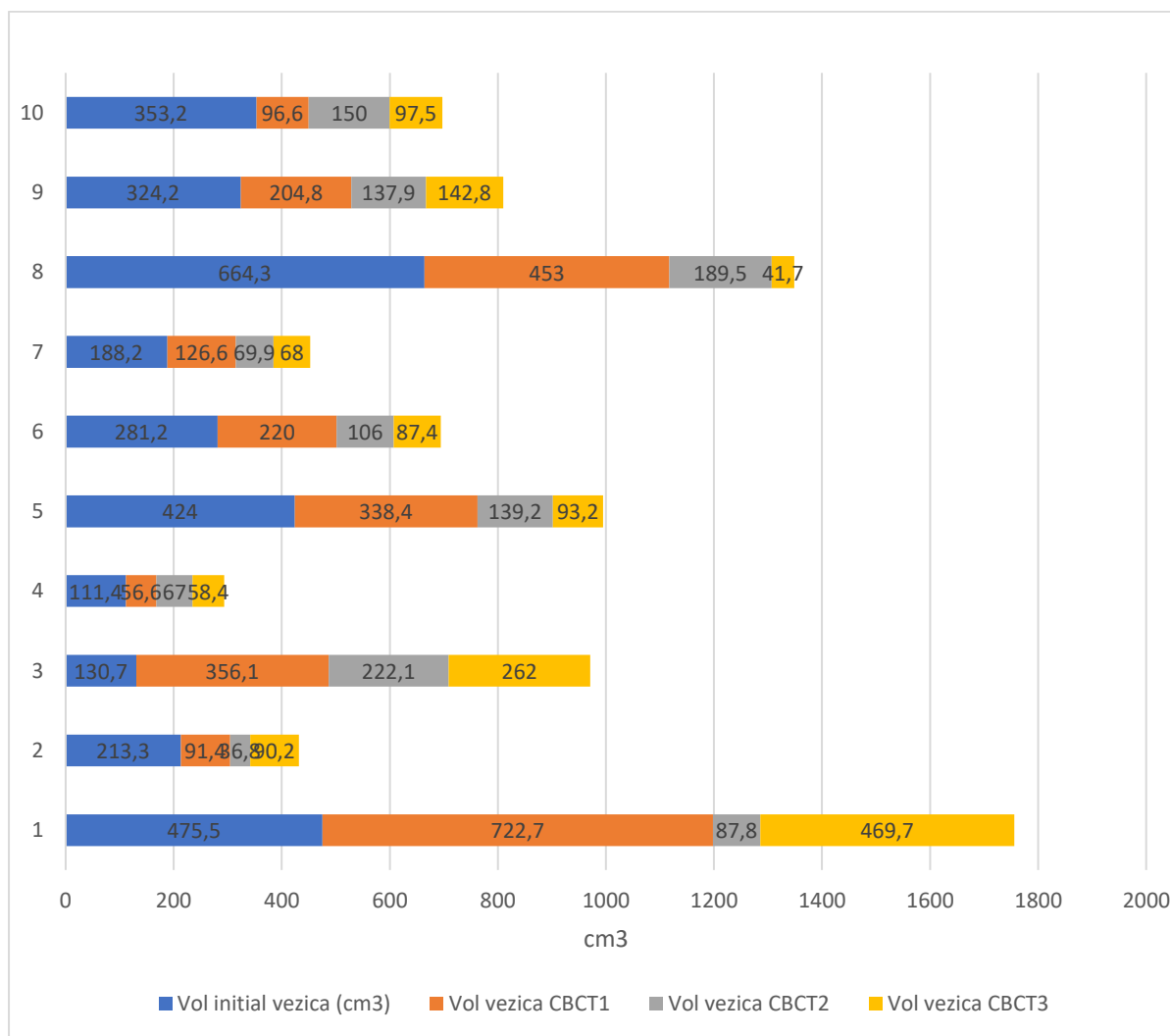


Fig. 8- Evoluția volumelor vezicale distribuite per pacient

În cazul PTV de overlap, rezultatul testului Wilcoxon indică un nivel de semnificație: $p = 0,344$ în afara limitei optime, depășind 0,05.

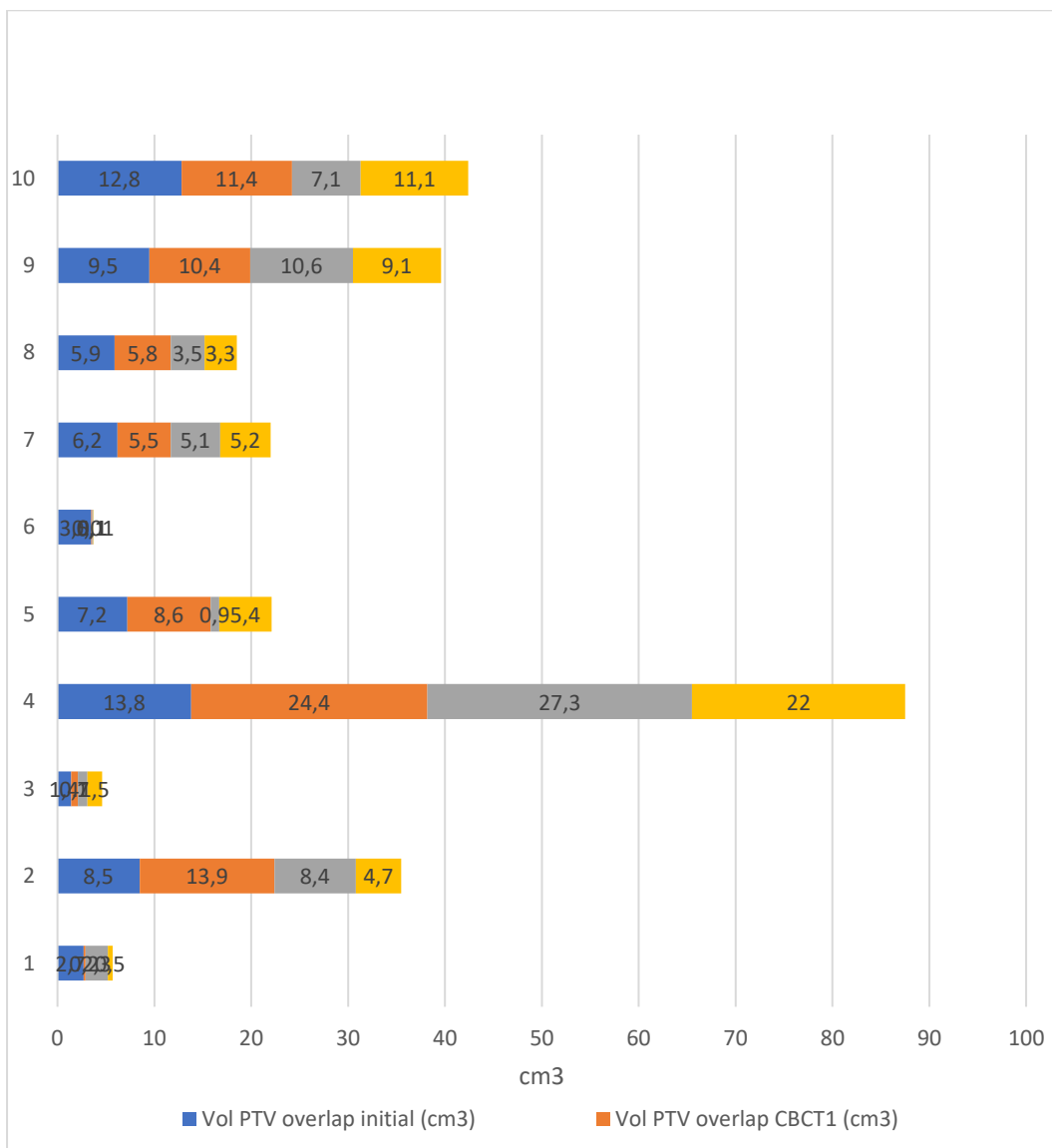


Fig. 9- Variația PTV-urilor de overlap distribuite per pacient

Testul Kruskal Wallis H. urmat de testul post-hoc Dunn (corelația Bonferroni) între cele 4 momente temporale

Pentru a analiza cele 4 momente temporale pentru fiecare din cele două volume de interes în parte se asociază testele Kruskal Wallis H. și Dunn pentru că cel dintâi este din categoria testelor omnibus. Astfel, dacă valoarea lui este semnificativă el semnalează o modificare dar testul Dunn este cel care o localizează, luând volumele separat prin teste tip pereche.

- **Vezica urinară**

Pentru vezică, rezultatul Kruskal WH. are un nivel de semnificație $p=0,012$, ceea ce înseamnă că cel puțin 2 din cele 4 momente volumetrice diferă între ele. Împerecherea momentelor pentru comparație dau următoarele nivele de semnificație prin testul Dunn-Bonferroni:

VOLUME ÎMPERECHEATE	P(NIVEL DE SEMNIFICAȚIE)
CBCT 3- CBCT 2	0.893
CBCT 3- CBCT 2+1	0.069
CBCT 3- VOL. INIȚIAL	0.005
CBCT 2- CBCT 2+1	0.092
CBCT 2- VOL.INIȚIAL	0.008
CBCT 2+1- VOL.INIȚIAL	0.329

Tabel 4- nivelul de semnificație conform perechilor de volume

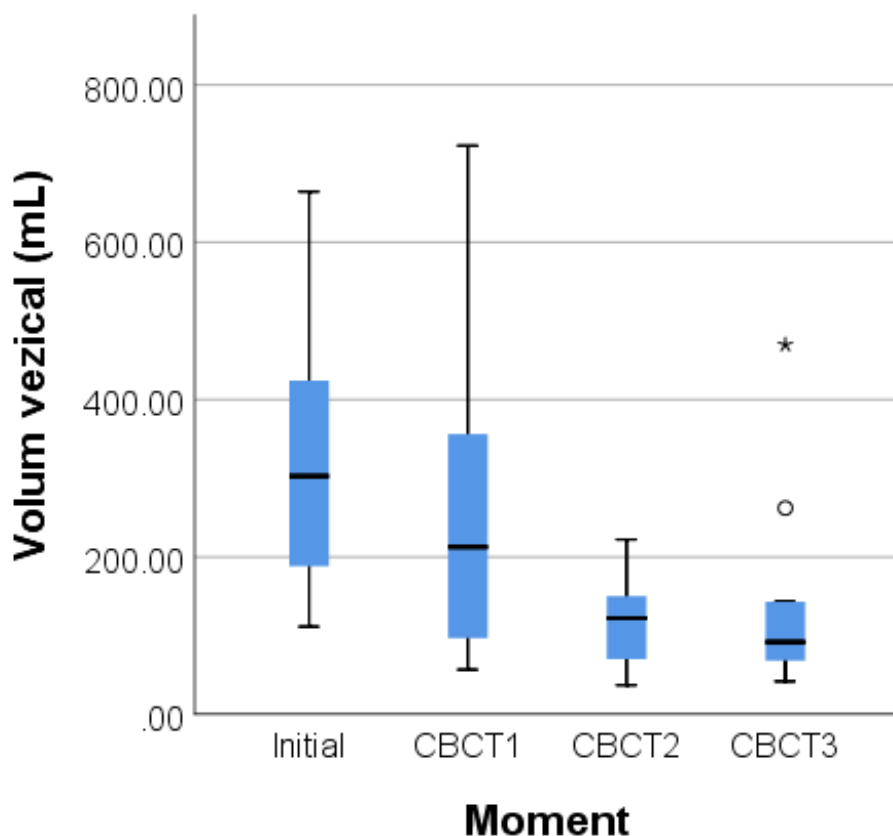


Fig. 10- variația momentelor vezicale

- **PTV overlap**

Rezultatul aceluiași test, Kruskal Wallis în cazul PTV-ului suprapus cu volumul vezical este de 0,661 (nivel de semnificație). Fără să existe diferențe semnificative între cele 4 momente în timp, după cum se vede și în următorul grafic, testul Dunn-Bonferroni nu mai este relevant, de aceea nu s-a efectuat și în cazul PTV de overlap.

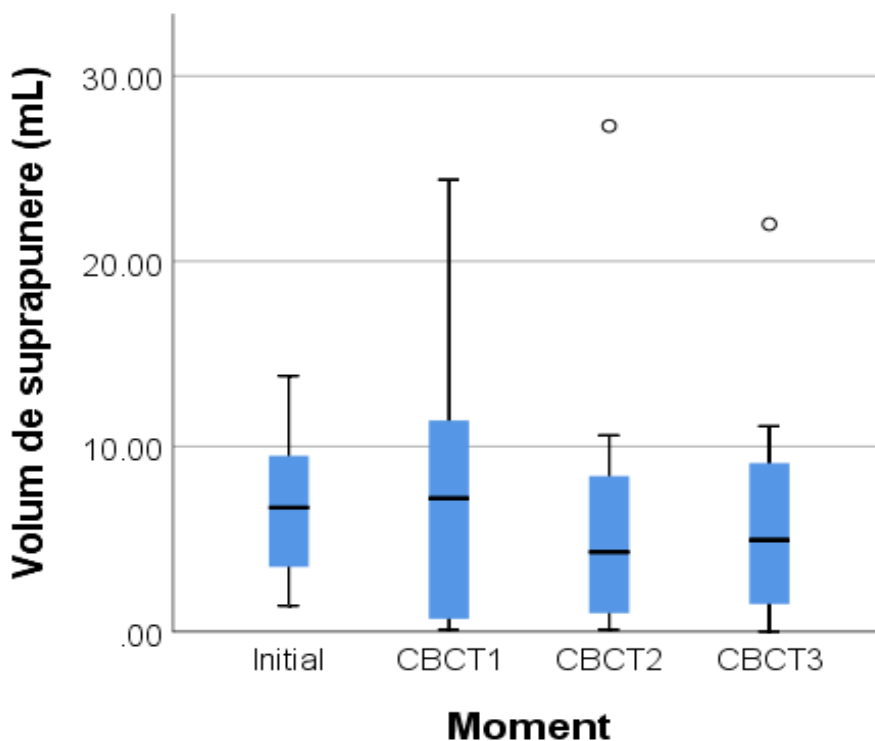


Figura 11- variația momentelor PTV overlaps

Testul Friedman – cele 4 momente temporale

Un alt test, asemănător lui Kruskal-Wallis e testul Friedman. Diferența între cele două e că acest test e tip pereche, utilizat în cazul distribuțiilor anormale de date și pentru mai mult de două grupuri valorice. Astfel, testul ne permite să comparăm, pentru ambele tipuri de volume studiate, diferența lor în timp.

- **Vezica urinară**

Valoarea Friedman, în cazul vezicii urinare indică un nivel de semnificație $p=0,003$, ceea ce nu e surprinzător, fiind în concordanță cu

rezultatele testului Kruskal-Wallis, semnalând o diferență între momente, dar de data asta analizându-le în parte pe fiecare.

- **PTV overlap**

Valoarea Friedman pentru acest volum indică un nivel $p = 0,082$, nesemnificativ pe parcursul celor 4 momente, luate în particular. Și în acest caz este la unison cu rezultatele testului Kruskal-Wallis, evidențiând stabilitatea în timp a acestui volum.

Diferența între volumul inițial și ultimul CBCT- test Wilcoxon

Ca și test post-hoc la testul Friedman, prin testul pereche Wilcoxon se realizează diferența între primul și ultimul moment pentru cele 2 volume: media volumelor inițiale față de media ultimelor CBCT-uri pentru a analiza variația volumetrică mai în detaliu.

În cazul vezicii urinare, diferența aceasta e semnificativă cu $p = 0,021$, iar pentru PTV-ul de overlap rezultatul Wilcoxon ne dă o diferență nesemnificativă, $p = 0,109$.

Corelația Spearman- compararea mediilor CBCT 1, 2, 3

Un test important de comparație pentru mediile CBCT-urilor celor două volume analizate este corelația Spearman. A rezultat un coeficient de corelație cu valoarea $-0,673$ și nivelul de semnificație $p = 0.033$.

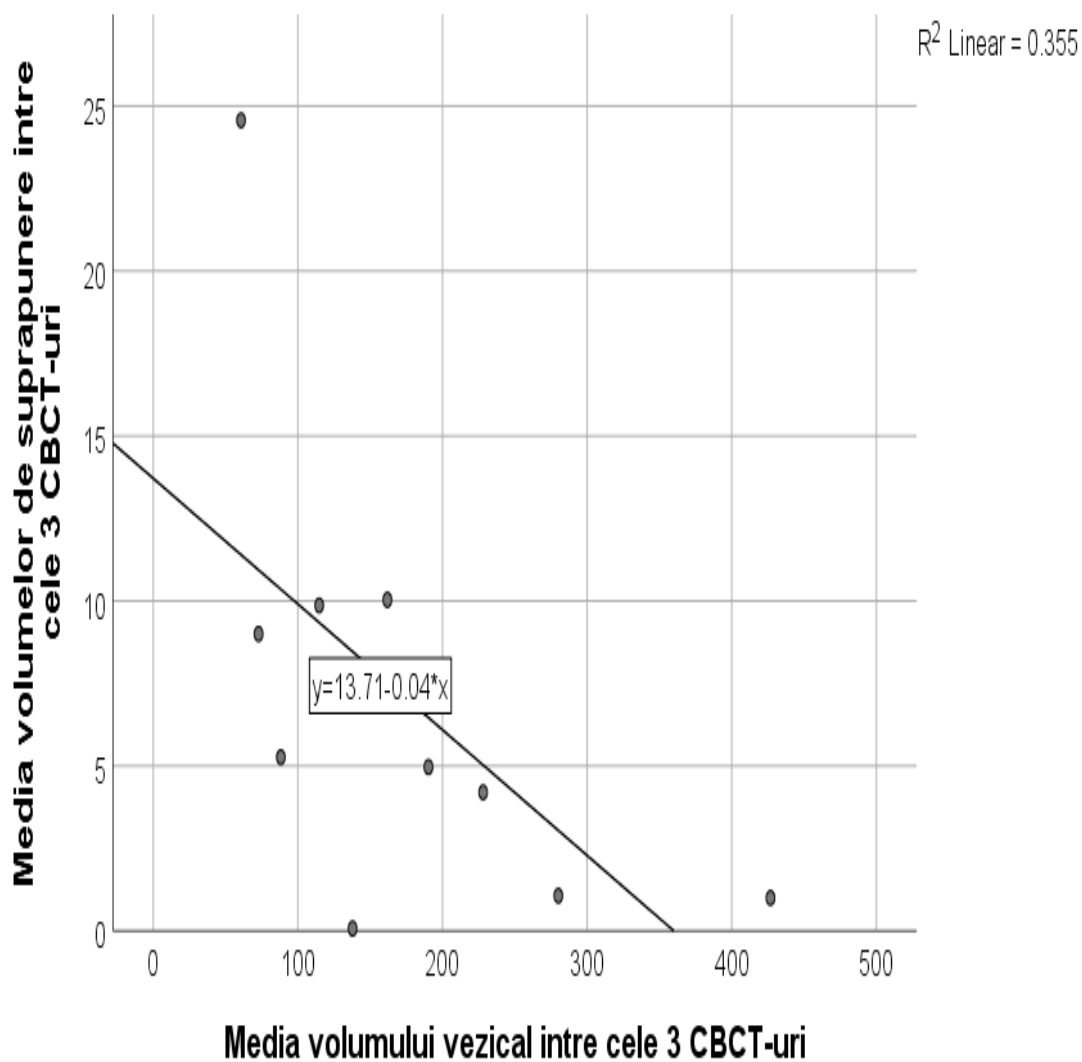


Fig. 12- mediile CBCT-urilor vezicale

Corelația Spearman- toate volumele din studiu

Folosind același test ca mai sus- corelația Spearman, de data aceasta vor fi comparate toate volumele vezicale și toate PTV-urile de suprapunere,

indiferent de timp. Coeficientul de corelație rezultat are valoarea de -0,265 în timp ce nivelul de semnificație a fost $p=0,099$.

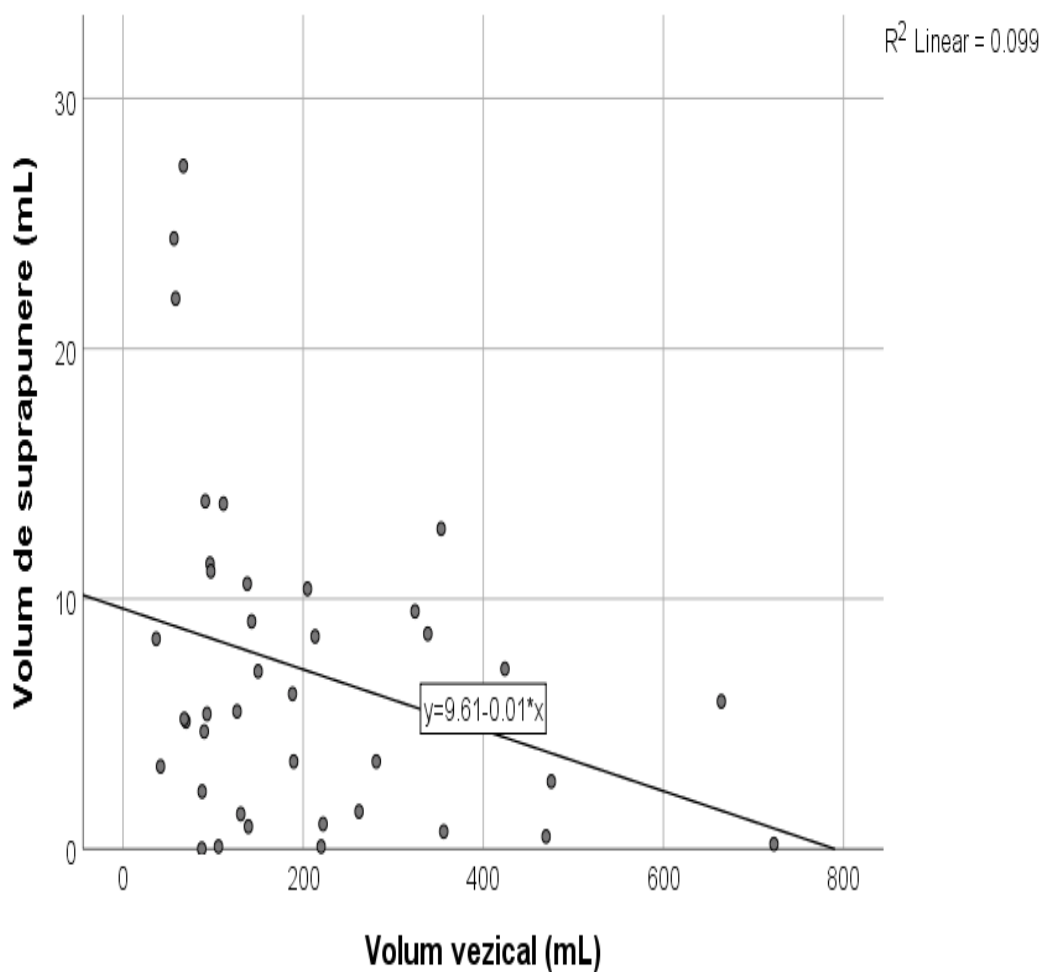


Figura 13- Toate volumele corelate

4. Discuții

Avansul tehnologic ultim al IMRT se propune prin tehnica VMAT pentru superioritatea acesteia în distribuția dozimetrică atât la volumul țintă cât și în cruțarea structurilor critice. Doza totală prescrisă trebuie să acopere 98% din PTV (maxim 107%, minim 95%) și CTV-ul în proporție de 99%. Împreună cu fizicianul se evaluează planul de iradiere, diagrama doză-volum pentru verificarea acoperirii, a zonelor de minim și maxim sau cu hot-spot-uri (în PTV), respectarea constrângerilor dozimetrice. Dacă acestea corespund cerințelor, se vor aproba de către medic [38].

Dozele care au fost alese de către echipa de radioterapie pentru a fi livrate prostatei sunt în conformitate cu tiparele stabilite în funcție de risc, însă ele nu diferă mult în acest lot, Majoritatea cazurilor (70%) au primit o doză totală de 70 Gy în regim hipofracționat și 3 cazuri 78 Gy, în fracționare standard. Fracționarea în 28 de sesiuni este de asemenea majoritară, limita maximă fiind de 38 de fracțiuni, iar ca durată a tratamentului, 5 cazuri depășesc 38 de zile.

Analizând Scorul Gleason, observăm că acesta are o distribuție nu foarte variată în lotul ales. Există 3 cazuri de risc crescut, scor 9 (4+5), alte 3 cu scor 7(3+4) și 2 perechi de scor 8(4+4) și scor 6(3+3). Opt din zece cazuri depășesc scorul 7, ceea ce înseamnă ca majoritatea sunt de risc mediu (5 cazuri).

La momentul evaluării PSA pentru diagnostic, media valorii a fost 23,79 ng/ml, valoarea minimă de 7,18 ng/ml, maximă de 85 ng/ml și mediana de 11,65 ng/ml. 3 din pacienți au valori mai mari de 20 ng/ml și alte 3 cazuri sub 10 ng/ml,.

Înregistrările volumetrice a PTV-ului prostatic sunt realizate doar inițial și se observă că valorile per pacient sunt anormal distribuite. În acest caz, mediana este de 73,9 cm³ în vreme ce intervalul intercvartilic de 35,8 cm³, 6 pacienți depășind volumul de 70 cm³.

Doar observând valorile volumului vezical, fără să facem analize statistice este ușor de observat că acesta scade constant și treptat, privind atât obiectiv, prin realizarea mediilor și compararea acestora, cât și subiectiv, per pacient, cu foarte mici excepții.

Începând cu mediana volumului inițial vezical de 302,7 cm³, acesta scade 90,3 cm³ până la CBCT 1, distanță în timp care poate însemna 2-3 săptămâni. De la acest moment avem diferență de alți 90,45 cm³ până la CBCT-ul 2. Până aici, putem spune că scăderea e egală, în trepte. Distanța între ultimele 2 imagineri CBCT înregistrează o diferență mai mică, de 30,25 cm³, deci diferența de volum de la începutul versus finalul tratamentului e de 120,7 cm³, o variație cu adevărat semnificativă a vezicii.

Dacă analizăm situația vezicii subiectiv, cu ajutorul testului Wilcoxon, diferența e semnificativă între volumul inițial și media CBCT-urilor, observând o scădere clară: 9 din cele 10 cazuri au scăzut, unul singur a crescut, însă nu avem nici o ipostază în care volumul să crească treptat de la început până la finalul tratamentului.

Mai mult, prin intermediul testului Kruskal Wallis H. legat post-hoc de testul Dunn-Bonferroni, se corelează diferența între fiecare moment vezical în parte. Singurele 2 diferențe semnificative fiind semnalate între perechile: volumul inițial-CBCT 2 respectiv între volumul inițial-CBCT 3.

Tot în aceeași notă, testul Friedman întărește ambele teste menționate mai sus, semnalând același nivel de semnificație Wilcoxon (0,021) între volumul vezical inițial și media CBCT-urilor 1, 2 și 3, realizată precedent, apoi marcând diferența între volumul inițial și ultimul CBCT:

rezultatele indică din nou doar un singur caz de volum vezical care a crescut din cele zece, confirmând acuratețea analizelor precedente.

Comparând rezultatele noastre cu cele din literatura de specialitate, se pot observa unele similitudini. Într-un studiu pilot, realizat în cadrul Universității Politehnice din Hong Kong, anul 2018 s-au recrutat 43 de indivizi diagnosticați cu cancer de prostată cărora le-a fost monitorizată mișcarea vezicii între CT-ul de planning și un CBCT realizat ulterior. S-a remarcat că la 26 din acești pacienți (60.5%), volumul vezicii a scăzut față de cel inițial cu 15%, rezultând creșterea dozei la vezică, pe când creșterile în volum au contribuit la iradierea insuficientă a volumelor țintă. S-a concluzionat că prin menținerea variației vezicii $\pm 20\%$ din valoarea inițială se pot evita rezultatele dozimetrice inacceptabile [39].

O serie de alte studii asemănătoare dau seama de o variație foarte evidentă a vezicii urinare pe parcursul radioterapiei. Un studiu mai vechi realizat în Olanda pe 11 cazuri, observă că media volumelor vezicale scade direct proporțional cu creșterea duratei tratamentului, variațiile cele mai mari fiind atribuite indivizilor cu volumul inițial vezical cel mai mare [40].

Asemănător, un studiu care verifică variații în regim hipofracționat confirmă din nou o scădere a volumului vezical cu 23% de la simularea-CT până la a 5-a fracțiune, deși în fiecare caz s-a indicat umplerea vezicii. De precizat e că și în acest studiu, șansele de reducere volumetrică totală a vezicii cât și de variație a acesteia e mai mare când volumul inițial e crescut [41].

Ideal pentru un tratament cât mai eficient cu livrări de doză cât mai precise atât în volumele țintă cât și în evitarea organelor la risc este ca PTV-ul de overlap să fie cât mai mic. Cu cât suprapunerea vezicii urinare și a PTV-ului e minimă, acuratețea va fi mai mare iar toxicitatea urinară, cea mai importantă din toxicități, va fi mai redusă, limitând complicațiile post-terapeutice.

Mediana PTV overlap are valoarea inițială de 6,7 cm³, înregistrând o creștere ușoară cu 0,5 cm³ la CBCT 1. De aici, scade 2,9 cm³ până la mijlocul tratamentului, crescând apoi încă 0,65 cm³ până la final. Comparând media CBCT-urilor cu volumul inițial prin testul Wilcoxon, aflăm că în cazul PTV-ului de suprapunere nu există diferențe de variație semnificative statistic deși avem 7 volume care au scăzut și doar 3 care au crescut.

Mai departe, atât testul Kruskal Wallis H. cât și testul Friedman validează aceeași ipoteză: nu există diferențe volumetrice semnificative între momentele tratamentului pentru volumul PTV de overlap, prin urmare nu s-a mai realizat corelația Dunn-Bonferroni între volume per moment. La urmă, diferența rezultată dintre valoarea inițială și ultimul CBCT în testul Wilcoxon este tot ne semnificativă, ușor mai mică decât diferența rezultată între volumul inițial și media CBCT-urilor de overlap ($p=0,344$), ceea ce e normal. O mică modificare, dar importantă e că față de primul test Wilcoxon realizat în acest studiu, al 2-lea remarcă 8 cazuri de scădere a volumului suprapus și 2 care au crescut versus 7 cu 3.

O cercetare științifică din 2013 realizată în New York Methodist Hospital analizează 42 de pacienți, tratați de cancer de prostată cu VMAT pentru a observa modul în care conturarea dintre PTV și suprapunerea acestuia cu organele la risc influențează doza la organele critice. S-a tras concluzia că întotdeauna, pacienții cu un overlap mai mare, fie acesta de vezică sau rect vor încasa doze mai mari la organul suprapus, afectând mai puțin alte metrici ale calității planului de tratament [42].

Corelațiile Spearman realizate sunt rezultatele prin care se încearcă notificarea unei legături între volumul vezical și PTV-ul de suprapunere. Cea dintâi probă încercată compară media CBCT-urilor celor două volume rezultatul fiind negativ, ceea ce indică o corelație negativă, cele două medii fiind invers proporționale într-o manieră moderat puternică.

A doua corelație Spearman include toate momentele volumetrice a celor 2 volume principale. Corelația este negativă, slabă și nu depășește pragul de semnificație. În cazul vezicii urinare, valorile demonstrează că apare o scădere între volumul vezical inițial și media CBCT-urilor, per pacient, precum și între majoritatea combinațiilor de 2 momente temporale. Nu același lucru se poate spune însă și despre PTV-ul de overlap: se observă că acesta rămâne constant, variația între momentele acestuia fiind nesemnificativă, ceea ce înseamnă din nou că volumele variază invers proporțional.

Un studiu realizat în Olanda marchează aceeași tendință de scădere a mediilor vezicale în timp la un grup de 60 pacienți. Se remarcă și în acest studiu că nu există o corelație liniară între variația zilnică a vezicii urinare și poziția întâmplătoare a prostatei. Cea mai semnificativă corelație indică că doar 5% din variația de poziție a prostatei se datorează modificărilor de umplere vezicale, un procent foarte mic, similar cu rezultatele acestui studiu legat de nivelul de semnificație [43].

Studiul de față prezintă și unele limitări. În primul rând lotul studiat a fost relativ mic (i.e. $n=10$), acest lucru afectând nivelele de semnificație ale observațiilor. Extinderea cercetării pe un lot mai mare, ar putea duce la concluzii mult mai robuste din punct de vedere statistic.

În al doilea rând, analiza retrospectivă este predispusă erorilor (culegere a datelor, gradul de completare a bazelor de date etc.). Suplimentar, conturarea volumelor luate în studiu, poate fi sursă de eroare, fiind cunoscută variația inter-observator semnificativă în domeniul radioterapiei.

În al treilea rând, absența cuantificării impactului dozimetric al variațiilor descrise și corelarea acestora cu toxicitățile acute sau tardive, limitează valoarea clinică a studiului. Însă acestea sunt potențiale direcții de

cercetare ce pot fi explorate, studiul de față prezentând o metodă reproductibilă și facilă de a documenta variația volumelor țintă sau ale organelor la risc în radioterapia cancerului de prostată.

4.Concluzii

1. Studiul dovedește cu acuratețe statistică faptul că, atât în ansamblu cât și per pacient, volumul vezical scade pe parcursul radioterapiei, această variație fiind semnificativ statistică ($p=0.021$)
2. PTV-ul de overlap al vezicii urinare înregistrează variații nesemnificative atât pe plan individual cât și în ansamblu.
3. Corelația între volumul vezical și PTV-ul de overlap vezical sugerează o relație invers proporțională, adică atunci când volumul vezical crește cel de overlap are tendința să scadă, fără semnificație statistică însă.
4. Toate volumele PTV-ului de overlap și vezicale, indiferent de momentul înregistrării în decursul tratamentului sunt invers proporțional corelate, chiar dacă diferențele sunt nesemnificative. Când unul din aceste volume crește, celălalt are tendința să scadă și viceversa.

Bibliografie

[1] Ferlay, J, Colombet, M, Soerjomataram, I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int. J. Cancer*. 2021; 149: 778– 789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>;

[2] Freddie Bray BSc, MSc, PhD, Jacques Ferlay ME, Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD, Rebecca L. Siegel MPH, Lindsey A. Torre MSPH, Ahmedin Jemal PhD, DVM. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians;

[3] DeSantis CE, Miller KD, Dale W, Mohile SG, Cohen HJ, et Al. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Nov;69(6):452-467. doi: 10.3322/caac.21577. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31390062;

[4]. Elaine NM, Wilhelm PB, Mallat JB. Human anatomy. 8th ed. Washington State University; 2017

[5]. Nagy VM. Propedeutica Oncologică. 2nd edition. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca; 2008

[6]. Pezaro C, Woo HH, Davis ID. Prostate cancer: measuring PSA. Intern Med J. 2014 May;44(5):433-40. doi: 10.1111/imj.12407. PMID: 24816306.

[7]. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 125–132.

[8]. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 725–732.

[9] Juan Morote; Carles X. Raventós; José A. Lorente; Miguel A. Lopez-Pacios; Gloria Encabo; Inés de Torres; Jordi Andreu. Measurement of free PSA in the diagnosis and staging of prostate cancer. *International Journal of Cancer*, volume 71, issue 5 (1997). DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19970529)71:5<756::aid-ijc11>3.0.co;2-6.

[10]. Borley N, Feneley MR. Prostate cancer: diagnosis and staging. *Asian J Androl*. 2009 Jan;11(1):74-80. doi: 10.1038/aja.2008.19. Epub 2008 Dec 1. PMID: 19050692; PMCID: PMC3735216.

[11]. Alan W. Partin, John Yoo, H. Ballentine Carter et al. The Use of Prostate Specific Antigen, Clinical Stage and Gleason Score to Predict Pathological Stage in Men with Localized Prostate Cancer, *The Journal of Urology*, Volume 150, Issue 1, 1993, Pages 110-114, ISSN 0022-5347, [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35410-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35410-1).

[12]. Nagy VM. Propedeutică oncologică. ed. a 2-a. Cluj Napoca: Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, 2008.

[13]. Keyes M, Crook J, Morton G, Vigneault E, Usmani N, Morris WJ. Treatment options for localized prostate cancer. *Can Fam Physician*. 2013 Dec;59(12):1269-74. PMID: 24336537; PMCID: PMC3860921.

[14] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1708-17. doi: 10.1056/NEJMoa1011967. PMID: 21542742.

[15] Shilajit D Kundu , Kimberly A Roehl, Scott E Eggener, Jo Ann V Antenor, Misop Han, William J Catalona. Potency, continence and

complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 2004;172(6 Pt 1):2227-31.

[16].Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urology 2000;55(1):58-61.

[17].Mettlin CJ, Murphy GP, Sylvester J, McKee RF, Morrow M, Winchester DP. Results of hospital cancer registry surveys by the American College of Surgeons: outcomes of prostate cancer treatment by radical prostatectomy. Cancer 1997;80(9):1875-81.

[18].Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, Wei JT, Michalski JM, Sandler HM, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. JAMA 2011;306(11):1205-14.

[19] Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. JAMA. 2005;294(2):238–244. doi:10.1001/jama.294.2.238

[20]. Nader R, El Amm J, Aragon-Ching JB. Role of chemotherapy in prostate cancer. Asian J Androl. 2018 May-Jun;20(3):221-229. doi: 10.4103/aja.aja_40_17. PMID: 29063869; PMCID: PMC5952475.

[21]. Ionuț Ilisei. Toxicitatea IMRT curativă în cancerul de prostată. Lucrare de licență. Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” ,Facultatea de Medicină, Cluj-Napoca ; 2019.

[22]. Grimm P, Billiet I, Bostwick DG, Dicker AP, Frank SJ, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the prostate cancer results study group. BJU Int. 2012;109(Suppl 1):22–9.

[23]. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):362–8.

[24]. Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, McKenzie M, Pai H, et al. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(4):1023–32.

[25]. Gabriel Kacsó. Principiile și indicațiile radioterapiei. In: Nagy VM, Propedeutica Oncologică, Ed. Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca; 2008. pp:106-18

[26]. Roach M 3rd, Waldman F, Pollack A. Predictive models in external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Cancer*. 2009 Jul 1;115(13 Suppl):3112-20. doi: 10.1002/cncr.24348. PMID: 19544539; PMCID: PMC2760302.

[27] Purdy JA. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Semin Radiat Oncol*. 2004 Jan;14(1):27-40. doi: 10.1053/j.semradonc.2003.12.002. PMID: 14752731.

[28]. Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother*. 2011 Oct;15(6-7):555-9. doi: 10.1016/j.canrad.2011.04.003. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21802333.

[29] De Leon J, Jameson MG, Rivest-Henault D, Keats S, Rai R, Arumugam S et al. Reduced motion and improved rectal dosimetry through endorectal immobilization for prostate stereotactic body radiotherapy. *Br J Radiol*. 2019 Jun;92(1098):20190056

[30]. Bauman G, Rumble RB, Chen J, Loblaw A, Warde P; Members of the IMRT Indications Expert Panel. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 Sep;24(7):461-73. doi: 10.1016/j.clon.2012.05.002. Epub 2012 Jun 4. PMID: 22673744.

[31] Abshire, D. and Lang, M., 2018. The Evolution of Radiation Therapy in Treating Cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, 34(2), pp.151-157.

[32]. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer.

[33] Bin S. Teh, Shiao Y. Woo, E. Brian Butler, Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): A New Promising Technology in Radiation Oncology, *The Oncologist*, Volume 4, Issue 6, December 1999, Pages 433–442;

[34] Ten Haken RK, Forman JD, Heimbürger DK, Gerhardsson A, McShan DL, Perez-Tamayo C, Schoepel SL, Lichter AS. Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jun;20(6):1317-24. doi: 10.1016/0360-3016(91)90244-x. PMID: 2045306.

[35] Tsai CL, Wu JK, Chao HL, Tsai YC, Cheng JC. Treatment and dosimetric advantages between VMAT, IMRT, and helical tomotherapy in prostate cancer. *Med Dosim*. 2011 Autumn;36(3):264-71. doi: 10.1016/j.meddos.2010.05.001. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20634054.

[36] Kjaer-Kristoffersen, F.; Ohlhues, L.; Medin, J.; et al. RapidArc volumetric modulated therapy planning for prostate cancer patients. *Acta. Oncol*. 48:227–32; 2009.

[37] Zhang, P.; Happersett, L.; Hunt, M.; et al. Volumetric modulated arc therapy: planning and evaluation for prostate cancer cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76:1456–62; 2010.

[38]. Dr. Laszlo Istvan, Dr. Daniela Sandu, Dr. Paula Pircalab. Protocol de radioterapie in cancerul de prostată. Institutului Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță” (IOCN) din Cluj-Napoca.

[39] Devlin L, Dodds D, Sadozye A, McLoone P, MacLeod N, Lamb C, Currie S, Thomson S, Duffton A. Dosimetric impact of organ at risk daily variation during prostate stereotactic ablative radiotherapy. *Br J Radiol.* 2020 Apr;93(1108):20190789. doi: 10.1259/bjr.20190789. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31971829; PMCID: PMC7362910.

[40] Lebesque JV, Bruce AM, Kroes AP, Touw A, Shouman RT, van Herk M. Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Dec 1;33(5):1109-19. doi: 10.1016/0360-3016(95)00253-7. PMID: 7493837.

[41] D.J. Byun, L. Happersett, P. Zhang, X. Pei, S. McBride, M. Kollmeier, M.J. Zelefsky. Variation in Interfractional Bladder Volume during Hypofractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier. 1 October 2016.

[42] Malcolm D. Mattes and Jennifer C. Lee, Sara Elnaiem, Evangelia Katsoulakis, et al. A Patient-Specific Approach to Prostate Cancer Contouring Through Assessment of the Overlap Volume Between PTV and OARs. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2013, Volume 87.

[43]. Stam MR, van Lin EN, van der Vight LP, Kaanders JH, Visser AG. Bladder filling variation during radiation treatment of prostate cancer: can the use of a bladder ultrasound scanner and biofeedback optimize bladder

filling? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Jun 1;65(2):371-7. doi:
10.1016/j.ijrobp.2005.12.039. Epub 2006 Mar 15. PMID: 16542790.