

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

# **LUCRARE DE LICENȚĂ**

## **ROLUL RADIOTERAPIEI GHIDATE IMAGISTIC ÎN CANCERUL DE COL UTERIN**

**Îndrumător:**

Șef lucrări Dr Zsolt FEKETE

Asistent Universitar Dr. Sebastian CURCEAN

**Absolvent:**

Paula PĂDUREAN

2022

# Cuprins

INTRODUCERE.....	3
PARTE GENERALĂ	
1. Epidemiologie și factori de risc.....	5
2. Repere Anatomice.....	7
3. Stadializarea .....	9
4. Radioterapie.....	14
4.1 CT-SIM și simulare virtuală.....	15
4.2 Volumele țintă și câmpurile de iradiere .....	16
4.3 Doza de iradiere, etalare și fracționare.....	20
4.4 LINAC și tipuri de radioterapie externă.....	21
4.5 Tipuri e radioterapie externă.....	22
PARTEA SPECIALĂ	
1. Introducere.....	30
2. Material și metodă.....	31
3. Rezultate .....	40
4. Discuții .....	51
5. Concluzii .....	53
REFERINȚE.....	55

# Introducere

Radioterapia rămâne în continuare o metodă terapeutică de bază în tratarea cancerului de col uterin, fie singură fie asociată cu chimioterapia. Până la începerea sesiunilor zilnice de tratament este nevoie de parcurgerea mai multor pași, primul fiind efectuarea unui CT-SIM pentru a determina exact locația, dimensiunea și forma tumorii prin imaginile 3D oferite. Imaginile obținute la acest CT – Sim sunt cele de referință pentru întregul plan terapeutic, pe aceste imagini se realizează conturajul volumelor țintă și constrangerile de doză.

Radioterapia ghidată imagistic se referă la o serie de imagini obținute în buncărul de radioterapie înainte sau în timpul tratamentului zilnic, care sunt comparate cu imaginile de referință obținute la simulare. Scopul este acela de a verifica poziția zilnică a volumului țintă și de a corecta deplasările acolo unde se impune, astfel încât poziția acestuia înainte de tratament să fie cât mai aproape de cea de la simulare.

Poziția pe care pacientul o are la CT-ul de simulare va fi reprodusă zilnic pe masa de tratament, cu ajutorul unui sistem LASER în cele 3 planuri anatomice: sagital, coronal și axial, astfel că, în mod ideal volumul țintă de iradiat nu ar trebui să prezinte deplasări în plan translațional sau rotațional. În practică însă acest lucru este imposibil pentru că organele interne sunt supuse mișcării astfel că volumul țintă de iradiat va prezenta deplasări față de poziția inițială.

Scopul acestei lucrări este de a evalua aceste deplasări în plan translațional și rotațional ale volumului țintă care se dorește iradiat.

# PARTE GENERALĂ

# 1.Epidemiologie și factori de risc

## Epidemiologie

Conform estimărilor GLOBOCAN 2020, la nivel mondial s-au înregistrat 19,3 milioane de cazuri noi de cancer și aproape 10 milioane de decese în anul 2020. În rândul femeilor, cancerul de col uterin este al 4-lea cel mai diagnosticat tip de cancer, după cancerul de sân, colorectal și plămâni și a 4-a cauză de deces datorat unui cancer, după cel de sân, plămâni și colorectal, cu aproximativ 604.000 de cazuri noi și 342.000 de decese la nivel mondial în 2020 [1]. În România, din totalul de 45 005 de cazuri noi de cancer diagnosticate în rândul femeilor în anul 2020, cancerul de col uterin este al 3-lea cel mai diagnosticat și reprezintă 7,5% din totalul cancerelor diagnosticate, cu un număr de 3 380 de femei.[2]

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages

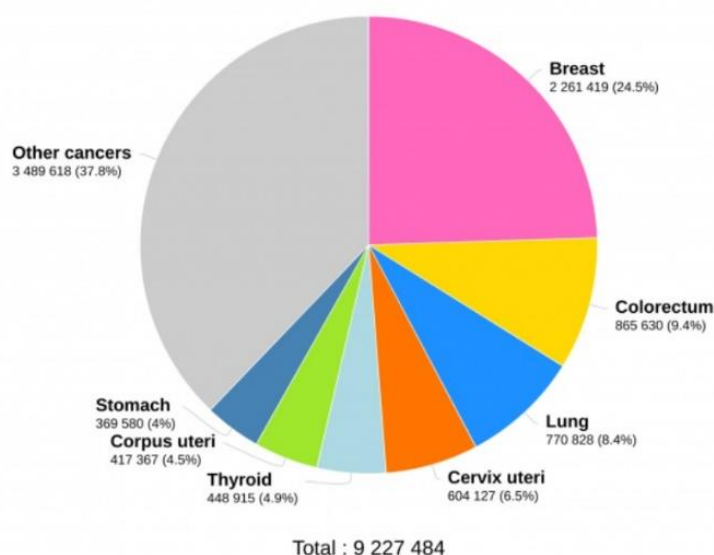


Figura 1: Incidența numărului de cancer la nivel mondial în rândul femeilor în anul 2020 [1]

## Principalii factori de risc

Virusul Papilloma uman(HPV) este principalul factor etiologic al cancerului de col uterin, acesta fiind prezent în aproximativ 90% din cancerele invazive care se găsesc la acest nivel. Această infecție cu HPV se contactează în momentul începerii vieții sexuale și se estimează ca aproximativ 80% dintre femei vor dezvolta de-a lungul vieții o infecție cu virusul HPV, fără însă a dezvolta o displazie(CIN), acestea reușind să elimine virusul. Există mai multe tipuri virale, peste 70, unele cu risc oncogen scăzut cum sunt tipurile 6, 11, 42, 43, 44 și altele precum tipurile 16, 18, 31, 45, 56 care au riscul oncogen cel mai crescut.[3]

Multiplii parteneri sexuali: femeile cu multiplii parteneri sexuali prezintă un risc semnificativ mai mare de a se infecta cu HPV și de a dezvolta o patologie la nivelul colului uterin, atât malignă cât și non-malignă, față de persoanele cu puțini parteneri sexuali. De asemenea vârsta la care se începe viața sexuală joacă un rol important, în acest sens s-a observat că vârsta mică la primul contact sexual se asociază cu un risc crescut de a dezvolta cancer de col uterin. [4]

Contraceptivele orale: riscul dezvoltării unui cancer de col uterin în rândul femeilor care folosesc anticoncepționale orale crește pe măsură ce crește și perioada de folosire a acestora astfel că utilizarea lor timp de 5 ani sau mai mult poate dubla riscul de apariție a cancerului de col uterin. [4]

Fumatul: femeile fumătoare prezintă un risc de 2 ori mai mare de a dezvolta cancer de col uterin datorită substanțelor nocive care se absorb la nivelul plămânilor și care pot afecta alte organe, la distanță de plămâni. Oamenii de știință cred că aceste substanțe modifică ADN-ul de la nivelul celulelor colului uterin. Fumatul de asemenea scade imunitatea și eficacitatea organismului de a lupta cu o infecție HPV.[5]

Sarcini multiple: femeile care au avut 3 sau mai multe de 3 nașteri la termen au un risc mai crescut de a dezvolta cancer de col uterin. Modificările hormonale din timpul sarcinii, activitatea sexuală mai crescută și scăderea imunității în timpul sarcinii cresc șansele de a contacta o infecție cu HPV.[5]

Vârsta mică la prima naștere: femeile care au prima naștere la termen sub 20 de ani au un risc mai crescut de a dezvolta cancer de col uterin decât femeile care așteaptă vârsta de peste 25 de ani pentru a naște.[5]

## **2. Repere Anatomice**

Uterul este un organ musculos, nepereche, situat pe linia mediană, între vezica urinară și rect și se prezintă sub forma unui trunchi de con turtit așezat cu baza în sus care prezintă mai jos de mijlocul său o zonă îngustă numită istm uterin. Acest istm uterin împarte uterul în două părți: corpul uterului, aflat în porțiunea superioară și colul uterului, situat în porțiunea inferioară, pe care se inseră vagina, este un organ impar care se deschide în vulvă. Colul care are la rândul său o porțiune supravaginală și o porțiune vaginală. [7]

### Configurația exterioară

Corpul uterin are un aspect turtit antero-posterior și prezintă 2 fețe (una anterioară sau vezicală și una posterioară sau intestinală), o margine dreaptă și o margine stângă, fundul uterului și 2 unghiuri care se termină cu tubele uterine. Fața anterioară este acoperită de peritoneu și vine în contact cu fața posterioară a vezicii urinare, formând fundul de sac vezico-

uterin. Fața posterioară este mult mai bombată decât cea vezicală și este acoperită în întregime de peritoneu, reflectarea acestui pe rect făcându-se la nivelul vaginului, unde se formează fundul de sac recto-uterin(Douglas).[6][8]

Istmul uterin este vizibil doar pe fața anterioară și pe fețele laterale și apare sub aspectul unui șanț semicircular.[5] Este reprezentat de o zonă de câțiva milimetri între col și corp și prezintă o structură asemănătoare cu cea a porțiunii supravaginale a colului.[9]

Colul uterin reprezintă 1/3 inferioară a uterului și se prezintă sub forma unei formațiuni cilindrice de aproximativ 2,5 cm, de structură fibromusculară, care are 3 porțiuni: supra-vaginală, vaginală și intravaginală. Porțiunea supra-vaginală este înconjurată de țesut conjunctiv și fibre musculare iar fața anterioară a acesteia vine în raport cu vezica urinară, fiind separată de aceasta prin septul vezico-vaginal. Porțiunea intravaginală este vizibilă cu valvele iar la acest nivel se evidențiază un orificiu, numit orificiu cervical extern care este punctiform la primipare. Fața posterioară a colului cervical este acoperită de peritoneu și vine în raport cu ampula rectală. [8][9]

### Vascularizația uterului

Principala arteră care irigă uterul și care participă la vascularizația altor organe precum ovarele, trompele uterine sau vezica urinară este reprezentată de artera uterină. Aceasta este cea mai voluminoasă ramură a arterei hipogastrice, cu un diametru de 2-3 mm înafara sarcinii și poate ajunge la 5-6 mm în timpul sarcinii. Prezintă 3 segmente: segmental retro-ligamentar, cu traiect aproape vertical, segmentul infra-ligamentar cu traiect transversal și segmental intra-ligamentar cu traiect ascendent. La

irigarea uterului mai participă, pe lângă artera uterine și artera ovariană, ramură din aorta abdominală, precum și artera ligamentului rotund care are însemnătate redusă. [6][8]

Sistemul venos care colectează sângele de la nivelul colului uterin este format din plexuri venoase uterine care comunică cu plexurile vezicii urinare și cu cele ale vaginei. Sângele care este drenat prin aceste plexuri este colectat mai departe de către venele uterine, și mai apoi de către venele ovariene. [7]

Limfaticile colului fac anastomoze cu limfaticile porțiunii superioare a vaginului iar eferențele lor se îndreaptă o parte spre limfonodurile iliace externe iar altă parte spre nodurile iliace interne. Din posteriorul colului pornesc vase limfatice care trec lateral de rect și se termină în nodurile sacrate. Uterul are o inervație principală, dată de plexul nervos uterovaginal și o inervație secundară dată de plexul ovarian.[6]

### **3. Stadializare**

Cancerul de col uterin invadează prin extensie directă în vagin și uter precum și în organele adiacente ca vezica urinară sau rect. De asemenea se răspândește pe cale limfatică la ganglionii limfatici regionali obturatorii, iliaci interni și iliaci externi și de aici mai departe la nivelul ganglionilor iliaci comuni și paraaortici. Tardiv, cancerul de col uterin poate metastaza la distanță, pe cale hematogenă, la organe precum plămâni, ficat sau sistem osos. Dintre sistemele folosite pentru a stadializa cancerul de col uterin vom aminti 2, cele mai utilizate, și anume: stadializarea FIGO și stadializarea TNM [10]

## Stadializarea FIGO

În 1958 cei de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) au realizat pentru prima oară o stadializare clinică pentru o formă de cancer, și anume pentru cancerul de col uterin, urmând ca stadializarea TNM să se facă ulterior.[10] Până în anul 2018 această clasificare FIGO era bazată doar pe examinarea clinică a bolii. [11] Începând cu anul 2018, FIGO a revizuit această stadializare și a permis, pe lângă examinarea clinică, să aducă un aport de informație inclusiv investigațiile radiologice și examinările patologice, acolo unde a fost cu putință, astfel făcându-se următoarele modificări [10]:

- nu mai este luată în considerare dimensiunea orizontală a unei leziuni microinvazive [10]
- stadiul IB a fost sub-divizat în 3, IB1, IB2 și IB3 [10]
- implicarea ganglionilor limfatici în procesul tumoral include pacientul în stadiu IIIC, cu împărțirea în IIIC1 pentru implicarea ganglionilor pelvini și IIIC2 pentru cei para-aortici [10]
- dacă marginile probei de biopsie au un rezultat pozitiv pentru cancer, pacientul este inclus în stadiul IB1 [11]

### Stadializarea FIGO a cancerului de col uterin revizuită în 2018[13]

I: limitat doar la nivelul colului uterin
IA: carcinom invaziv diagnosticat doar la microscop
IA1: invazie stromală < 3mm profunzime
IA2: invazie stromală >= 3 și < 5 mm profunzime

IB: carcinom invaziv cu profunzime $\geq 5$ mm, limitat la nivelul colului
IB1: invazie stromală cu profunzime $\geq 5$ mm și $< 2$ cm în cea mai mare dimensiune
IB2: carcinom invaziv $\geq 2$ cm și $< 4$ cm în cea mai mare dimensiune
IB3: carcinoma invaziv $\geq 4$ cm în cea mai mare dimensiune
<b>II:</b> a depășit colul dar nu a ajuns la treimea inferioară a vaginului sau la peretele pelvin
IIA: afectează 2/3 superioară a vaginului, fără invazie parametrială
IIA1: carcinom invaziv $< 4$ cm în cea mai mare dimensiune
IIA2: carcinoma invaziv $\geq 4$ cm în cea mai mare dimensiune
IIB: cu invazie parametrială care nu ajunge până la peretele pelvin
<b>III:</b> carcinomul invadează 1/3 inferioară a vaginului, și/sau invadează peretele pelvin, și/sau provoacă hidronefroză sau rinichi funcțional, și/sau implică ganglioni limfatici pelvini/para-aortici.
IIIA: invazie în 1/3 inferioară a vaginului, fără implicarea peretelui pelvin
IIIB: extensie în peretele pelvin, și/sau hidronefroză, și/sau rinichi nefuncțional
IIIC: implică ganglionii limfatici pelvini/para-aortici fără sa se țină cont de dimensiunea lor sau de extensia tumorii
IIIC1: metastazarea ganglionilor pelvini
IIIC2: metastazarea ganglionilor para-aortici
<b>IV:</b> invazie dincolo de peretele pelvin, în mucoasa vezicii urinare sau a rectului(dovedit prin biopsie, edemul bulos nu poate fi încadrat în stadiul IV)
IV1: extindere în organele adiacente
IV2: extindere în organelle îndepărtate

## Sistemul TNM

Sistemul TNM este folosit pentru clasificarea malignității tumorilor solide, ajută la prognosticul stadializării cancerului și se bazează pe evaluarea tumorii primare, a ganglionilor limfatici regionali și a metastazelor la distanță.[12]

**T** este folosit pentru a caracteriza dimensiunile tumorii primare și invazia acesteia în țesuturile adiacente, T0 fiind folosit în situația în care tumora primară lipsește în timp ce T1-T4 sunt utilizate pentru a descrie dimensiunea și extinderea tumorii.[12]

**N** este folosit pentru a evidenția dacă procesul tumoral s-a extins sau nu la nivelul ganglionilor limfatici, N0 indicând faptul că nu există extindere la nivelul ganglionilor regionali, în timp ce N1-N3 arată un anumit grad de invazie ganglionară.[12]

**M** este utilizat pentru a descrie dacă există sau nu metastaze la distanță față de tumora primară, M0 indicând lipsa metastazelor în timp ce M1 arată prezența acestora. [12]

### Stadializare TNM 2021 [13]

<b>Tumoră primară(T)</b>
Tx: tumoră primară care nu poate fi evaluată
T0: tumora primară nu poate fi dovedită
Tis: carcinom în situ
T1: carcinom limitat la nivelul uterului
T1a: carcinom diagnosticat doar microscop, invadat la o adâncime < 5mm

T1b: leziunea este vizibilă din punct de vedere clinic și este limitată la nivelul colului uterin
T2: carcinomul depășește limita uterului dar nu se extinde mai departe de peretele pelvin sau treimea inferioară a vaginului
T2a: tumora nu prezintă învazie parametrială
T2b: tumora prezintă învazie parametrială
T3: formațiunea invadează peretele pelvin și/sau se extinde în treimea inferioară a vaginului și/sau determină hidronefroză
T3a: formațiunea invadează în 1/3 inferioară a vaginului fără să ajungă la peretele pelvin
T3b: formațiunea invadează peretele pelvin și/sau determină hidronefroză sau rinichi nefuncțional
T4: tumora se extinde dincolo de uter, la nivelul mucoasei vezicii urinare sau a rectului și/sau dincolo de pelvisul adevărat
<b>Ganglioni limfatici regionali(N)</b>
Nx: ganglioni limfatici care nu pot fi evaluați
N0: ganglioni limfatici care nu prezintă metastaze la nivelul lor
N1: metastaze prezente doar la nivelul ganglionilor regionali pelvini
N2: metastaze prezente la nivelul ganglionilor limfatici para-aortici, indiferent dacă ganglionii pelvini prezintă sau nu metastaze
<b>Metastaze la distanță(M)</b>
M0: fără metastaze la distanță
M1: metastaze la distanță, excepție făcând metastazele ganglionilor limfatici pelvini și para-aortici

## 4. Radioterapie externă

Cancerul de col uterin reprezintă în continuare o cauză semnificativă de mortalitate și morbiditate în rândul femeilor, cu toate că în ultimii ani s-au făcut progrese notabile atât în ceea ce privesc programele de screening și prevenție cât și la nivelul procedurilor chirurgicale, radioterapiei externe, brahiterapiei și chimioterapiei[14].

În managementul cancerului de col uterin, tratamentul radioterapeutic constă de obicei într-o combinație dintre radioterapie externă și brahiterapie, scopul lui fiind acela de a maximiza controlul loco-regional al tumorii concomitant cu minimizarea riscului de complicații și de efecte adverse. Pentru tumorile avansate local, pe lângă tratamentul radioterapeutic trebuie integrată și chimioterapia pentru a crește probabilitatea de reușită a tratamentului. [15]

Obiectivele principale ale radioterapiei externe sunt de a steriliza patul tumoral și de a micșora dimensiunile tumorale cu scopul de a facilita brahiterapia ulterioară. Aparatura folosită în radioterapie folosește ca sursă externă fasciculul de radiații X, penetrabilitatea în țesuturi depinzând de energia pe care aceste radiații X o posedă, astfel că, la ora actuală, acceleratorul linear de particule este cel mai potrivit pentru utilizare în iradierea externă a tumorilor pentru ca livrează fascicule cu energii mari(6-25MV) și în același timp livrează fascicule mai omogene spre țesuturile profunde, cu o relativă cruțare a structurilor superficiale.[15]

Brahiterapia folosește o sursă radioactivă care este introdusă în cavitatea uterină cu scopul de a furniza o doză foarte mare de radiații la nivelul volumului țintă, cu o relativă cruțare a organelor din jur precum rectul,

vezica urinară, intersinul subțire și țesuturile superficiale. Având în vedere faptul că doza de iradiere scade proporțional cu pătratul distanței, țesuturile aflate mai aproape de sursa radioactivă vor încasa o doză de radiații mai mare comparativ cu țesuturile mai îndepărtate, astfel că, succesul brahiterapiei depinde întodeauna de raportul dintre distanța sursă-tumoră și sursă-organe la risc.[15]

### Scopurile radioterapiei externe

#### 1. Scop curativ – are ca obiectiv vindecarea bolii

Radioterapie exclusivă – când se folosește ca metodă unică de tratament, pentru tumorile care prezintă sensibilitate crescută la iradiere sau în cazul tumorilor care nu pot fi operate.[16]

Radioterapie neoadjuvantă – se folosește preoperator; atunci când tumora are dimensiuni prea mari pentru a fi operată se iradiază cu scopul reducerii dimensiunilor tumorale[16]

Radioterapie adjuvantă – se folosește postoperator; după extirparea tumorii și/sau a ganglionilor limfatici, dacă există risc de recidivă, zona se supune radiațiilor cu scopul creșterii controlului local al bolii canceroase[16]

2.Scop paliativ – acesta nu urmărește vindecarea, ci doar creșterea calității vieții și ameliorarea unor simptome, cum ar fi de exemplu durerea.[16]

### **4.1 CT-SIM și simularea virtuală**

Simularea CT reprezintă prima etapă pentru elaborarea planului terapeutic și include mai multe etape:[17]

Se poziționează, imobilizează pacientul și se marchează pe țesut punctele de reper
Se efectuează scanarea CT, în aceeași poziție care va fi ulterior folosită la tratament
Se folosind imagistica pentru a se identifica volumele țintă
Se identifică izocentrul relativ față de punctele de reper
Coordonatele sunt transmise listemului de lasere
Se orientează pe pielea pacientului proiecțiile laser și se tatuează punctiform zonele de interes
Se conturează volumele țintă și organele la risc
Se definește numărul, forma și dimensiunea câmpurilor de iradiere
Planul se trimite mai departe fizicianului pentru calcularea constrangerilor de doză și mai departe medicului pentru aprobarea sau ajustarea acestui plan, astfel încât pacientul să beneficieze de cel mai bun 'compromis' între iradierea volumului țintă și cruțarea organelor la risc.

Poziția de scanare a pacienților este în decubit dorsal, cu brațele pe piept și cu membrele inferioare imobilizate. La pacienții obezi se poate folosi un sistem de imobilizare a abdomenului pentru ca intestinul subțire să nu intre în câmpul de iradiere. S-a observat că volumul vezicii urinare influențează poziția uretului și a colului uterin, motiv pentru care există protocoale pentru a menține volumul urinar constant, ca de exemplu pacienților li se cere cu 20 de minute înainte de scanare și de tratamentul zilnic să urineze și să bea 200 ml de apă. [18]

#### **4.2 Volumele țintă și câmpurile de iradiere**

În planificarea radioterapiei, una din cele mai importante etape este aceea de a stabili locația, forma și mărimea volumului tumoral și a

volumelor țintă care se doresc iradiate, stabilirea organelor la risc care trebuie cât de mult ferite de fascicolul de radiații, precum și dozarea, fracționarea și etalarea folosite în radioterapie. The International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) este instituția care se ocupă la nivel internațional de toate aceste date și măsurători privind utilizarea radiațiilor. Într-o serie de rapoarte(29,38,50,58,62,71) ICRU a definit diferite volume țintă folosite în radioterapie, precum: GTV, CTV, ITV, PTV, OR, PRV.[19]

- - GTV - gross tumor volume - este volumul tumoral macroscopic, palpabil, vizibil clinic și poate fi format din tumora primară(GTV-T), limfadenopatie metastatică(GTV-N) sau alte metastaze(GTV-M)[19]
- - CTV – clinical target volume – conține GTV-ul + o extensie microscopică, subclinică, la un anumit nivel. Este de asemenea împărțit în CTV- T și CTV- N. CTV-T include GTV-T plus o posibilă invazie microscopică la nivelul uterului, colului uterin, țesuturilor parametrice, vaginului superior și ligamentelor uterosacrale proximale. Dacă extensia tumorii s-a răspândit în posterior atunci în CTV ar trebui incluse toate ligamentele utero-sacrale și ganglionii presacrali superiori. CTV-N include ganglionii limfatici obturatorii, iliaci comuni, interni și externi și ganglionii presacrali superiori. [18]
- - ITV – Internal target volume- conține CTV-ul plus o margine internă, asimetrică în jurul CTV-ului pentru a compensa variațiile legate de dimensiune, formă și localizare a țesuturilor conținute în CTV și pentru a compensa mișcările fiziologice precum respirația, variația de umplere a vezicii urinare și a rectului precum și mișcarea intestinală.[19]

- PTV – planning target volume – este un concept geometric folosit pentru planul de tratament și este definit pentru a selecta și ajusta fasciculul extern de radiații astfel încat să ne asigurăm că doza prescrisă pentru iradiere ajunge efectiv la CTV. Pentru a defini PTV-ul, în cazul CTV-T este utilizată o marjă de aproximativ 15-20 mm pentru a include mișcarea dată de uter și col uterin în timp ce pentru PTV-N este suficientă o marjă de 7-10 mm. [18][19]
- OR – organs at risk – reprezintă acele țesuturi normale, sănătoase, a căror sensibilitate la radiații pot să influențeze planul de tratament și dozele prescrise, și care trebuie ferite cât de mult de iradiere, în cazul de față fiind vorba despre rect și vezica urinară.[19]

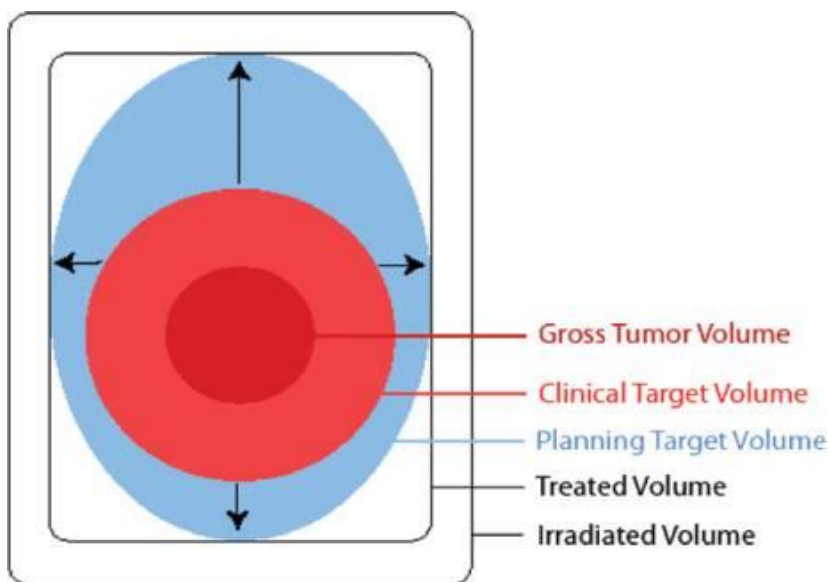


Figura 2: Definirea de către ICRU 50 a volumelor țintă [19]

Pentru delimitarea câmpurilor de iradiere, în timpul simulării se realizează cel puțin 2 radiografii de conturaj, AP și LL. Pentru a defini

volumele țintă, a calcula dozele de iradiere și a realiza un plan de tratament cât mai individualizat, toate datele clinice, chirurgicale, histologice precum și informațiile de pe CT diagnostic sau IRM trebuie folosite după caz, pentru a surprinde cât mai bine extensia tumorală. Folosirea reperelor anatomice osoase în delimitarea câmpurilor de iradiere poate include prea mult țesut sănătos și poate omite volumul tumoral din iradiere.[18]

Volumele țintă din cancerul de col uterin care se doresc iradiate sunt formate din volumul țintă pelvin, care cuprinde uterul în totalitate, vaginul, parametrele, anexele și ganglionii iliaci interni, externi și comuni, precum și din volumul țintă lombo-aortic, care prezintă o limită superioară(D12-L1), inferioară( ).[20]

Volumul țintă pelvin este iradiat de cele mai multe ori prin 4 fascicule ortogonale și prezintă următoarele limite: [20]

Pentru câmpul anterior și posterior, limitele sunt:

- superior: spațiul intervertebral L4-L5 pentru a include ganglionii iliaci externi și hipogastrici. Când se indică și iradierea ganglionilor iliaci comuni, această limită se extinde la nivelul spațiului intervertebral L3-L4.[20]
- inferior: marginea inferioară este situată la 3 cm sub limita inferioară a invaziei vaginale, așa cum se palpează sau se observă pe IRM [18]
- lateral: la 2 cm înafara pereților pelvini osoși. [18]

Blocuri de protecție sunt folosite pe colțurile superioare ale câmpului anterior și posterior pentru a reduce iradierea care are loc asupra intestinului, precum și pe cele 2 unghiuri inferioare ale câmpurilor pentru protecția capului femural.[20]

Pentru câmpurile laterale, limita anterioară este dată de marginea posterioară a simfizei pubiene, iar marginea posterioară o reprezintă mijlocul vertebrei S2.[20]

Tehnica de iradiere prin 2 câmpuri AP și tehnica prin 4 câmpuri “box” sunt cele 2 tehnici utilizate pentru iradierea pelvisului. Tehnica prin 2 câmpuri se folosește în stadiile incipiente, când volumul tumoral este mic, și are avantajul că este ușor reproductibilă, simplistă și oferă o doză de iradiere relativ omogenă pe volumul țintă. Tehnica “box” este principala metodă folosită atunci când radioterapia externă este principală metodă de tratament, celor 2 câmpuri AP adăugându-se și 2 câmpuri laterale. Avantajul acestei tehnici este dat de reducerea dozelor de iradiere la nivelul organelor de risc precum vezica urinară și rect precum și la nivelul porților de intrare. [20]

#### **4.3 Doza de iradiere, etalare și fracționare**

Doza de iradiere se face diferit în funcție de stadiul bolii, volumul țintă, brahiterapie prezentă sau nu, astfel că:

- în stadiul IB2 și IIA doza de iradiere este de 45 Gy în 25 de zile, cu o doză de 1.8 Gy/ fracție în 5 săptămâni urmată de brahiterapie.[18]

- în stadiile mai avansate de IIB doza de iradiere este de 50.4 Gy în 28 de zile, cu o doză de 1.8 Gy/ fracție în 5 săptămâni jumate, urmată de brahiterapie. [18]

- în RTE ca boost pentru tumoră când brahiterapia nu este posibilă se folosește o doză de 15 Gy în 8 fracții sau 20 Gy în 11 fracții[18]

- în RTE ca boost pentru rezidul macroscopic se folosește 5.4 Gy în 3 fracții, cu 1.8 Gy/fracție sau 10.8 Gy în 6 fracții cu 1.8 Gy/fracție [18]

- în RTE a ganglionilor para-aortici se folosește o doză de 45 Gy în 25 de zile, cu 1.8 Gy/fracție, 5 săptămâni. [18]

- în RTE paliativă se folosește o doză de 20-30 Gy în 5-10 zile timp de 1-2 săptămâni.[18]

#### **4.4 LINAC și tipuri de radioterapie externă**

##### **LINAC**

Cea mai utilizată mașinărie pentru radioterapia externă a cancerului este acceleratorul liniar de particule(LINAC), un dispozitiv medical care furnizează radiații X de mare energie(4-25MV) sau electroni la nivelul tumoral, personalizând forma fasciculului astfel încât acesta să distrugă celulele canceroase și să sterilizeze zona de interes în timp ce cruță țesuturile sănătoase din jur. [21] Principiul accelerării de particule este dat de interacțiunea particulelor cu câmpuri magnetice și electrice, accelerându-se în mod direct doar acele particule care sunt încărcate electric. Trecerea unei particule printr-o diferență de potential va duce la creșterea energiei sale, acesta reprezentând cel mai simplu mod de a accelera o particulă încărcată. [22]

Acceleratorul linear este alcătuit din mai mulți electroni, centrați și așezați unul după altul, legați la un generator de înaltă frecvență cu ajutorul unor bare de alimentare. Câmpul electric variază în funcție de poziția față de cilindrii, astfel că: în interiorul cilindrilor acesta este nul iar în spațiul dintre 2 cilindrii succesivi există câmp electric alternativ, care are o frecvență egală cu frecvența generatorului. Lungimile electrozilor diferă, astfel încât în momentul în care o particulă trece prin intervalul dintre 2 electrozi câmpul electric trebuie să aibă o polaritate care să permită accelerarea particulei.[22]

Acceleratoarele liniare folosite în radioterapie folosesc un generator de microunde și un sistem complex de magneți care pot produce o energie de 6-30 milioane de electron-volți. Electronii pot fi folosiți în mod direct sau se pot obține radiații X prin ciocnirea acestora de o țintă, acuratețea razei produse și siguranța oferită ducând la înlocuirea terapiei cu Cobalt-60. [22]

#### **4.5 Tipuri e radioterapie externă**

Radioterapia cu fascicul extern reprezintă standardul de îngrijire în tratarea definitivă a cancerului de col uterin avansat loco-regional[23]. Radioterapia externă a debutat cu radioterapia convențională 2D, bi-dimensională, care folosea un număr limitat de fascicule delimitate de raze X ortogonale ale pacientului. Datorită conformității scăzute a acestei tehnici, organele și țesuturile adiacente erau adesea supuse unor doze mari de radiații, astfel că tehnica se folosește rar în ziua de azi și a fost înlocuită cu tehnici mai avansate. [24] Radioterapia 2D-CRT s-a continuat cu cea 3D-CRT, care permite o calculare și ajustare a dozelor de tratament în funcție de particularitățile individuale anatomice și tumorale ale pacientului. După radioterapia 3D-CRT evoluțiile tehnologice din ultimii ani au făcut ca terapia cu intensitate modulată (IMRT) să reprezinte standardul pentru tratamentul extern al tumorilor, datorită faptului că poate să mențină dozele prescrise la nivelul volumului țintă(tumoră) concomitant cu reducerea dozelor de radiații nedorite asupra organelor adiacente, reducând astfel toxicitatea.[23]

3D-CRT are avantajul că se folosește de anatomia oferită de imagistica 3D( obținută de CT de simulare), la care se pot adăuga imagini înregistrate din RMN sau PET/CT pentru a stabili care sunt organele țintă și organele la risc care trebuie cruțate, respectiv pentru a calcula dozele

de iradiere folosite pentru terapie. La sfârșitul anului 1990, 3D-CRT reprezenta standardul pentru radioterapie, reușind să îmbunătățească probabilitatea de a acționa pe volumele țintă și să limiteze dozele de radiații la nivelul vezicii urinare și a intestinului, comparativ cu terapia 2D-CRT.[23]

IMRT: utilizarea tehnicii a crescut foarte mult în ultimii ani, astfel că, în momentul actual în foarte multe centre de radioterapie reprezintă un standard atât pentru terapia definitivă cât și pentru cea post-operatorie[19]. Tehnica permite livrarea unei doze foarte conforme, în comparație cu tehnicile 3D-CRT și 3D-CRT, limitând în același timp doza de iradiere a organelor la risc. Tehnica folosește mai multe fascicule statice/arcuri volumetrice cu intensitate modulată(VMAT) și un software de planificare inversă pentru a optimiza distribuția dozei de radiații în funcție de prioritățile stabilite și de contrangerile de doză, astfel încât volumul țintă să primească doza stabilită iar organele sănătoase din jur să încaseze o doză cât mai mică de radiații.[25]

VMAT – arc terapie modulată volumetric- este o forma cea mai avansată de IMRT în care fasciculul de radiații este modelat după niste lame, numite MLC-uri, care se mișcă în jurul pacientului sub forma unui ‘arc’, la viteze diferite și care pot colima forma fascicolului de radiații. De obicei se folosește un singur arc, tratamentele mai complexe pot să folosească 2-3 arcuri.[26]

Tomoterapia este tot o terapie sub formă de arc și poate fi considerată o combinație între un accelerator liniar și un CT, în care sursa de radiații este sub formă de evantai și se rotește în jurul pacientului, în timp ce masa se mișcă. Există 2 tipuri de tomoterapie, axială, unde radiația este eliberată felie cu felie sau terapia elicoidală, unde radiația se prezintă sub formă de spirală continuă.[27]

Terapia cu protoni devine tot mai accesibilă pentru tratarea diferitelor tipuri de cancer, inclusiv pentru cancerul de col uterin. Față de tehnicile de radioterapie cu fascicul extern, terapia cu protoni prezintă avantaje din punct de vedere al dozimetriei, mai multe studii sugerând posibile reduceri de doze de iradiere la nivelul organelor sănătoase. [23]

### **IGRT**

Tehnicile modern de radioterapie externă precum IMRT, VMAT, SRT sau SRS au contribuit la o îmbunătățire a marjei de siguranță în jurul volumului țintă fără să afecteze doza de iradiere primită de volumul tumoral, cu toate acestea, deplasările care au loc din cauza mișcărilor anatomice reprezintă o adevărată provocare pentru procesul de radioterapie.[28] Acest lucru a dus la evoluția diferitelor tehnici imagistice, realizate în camera de terapie, tehnici regăsite sub numele de IGRT – Image-guided radiation therapy – care se referă la o serie de imagini, (planare, volumetrice, video sau ultrasunete), obținute în camera de radioterapie înainte sau în timpul tratamentului, care sunt comparate cu imaginile de referință obținute la simulare, cu scopul de a îmbunătăți acuratețea și precizia tratamentului prin verificări zilnice ale poziției volumului iradiat și prin corectarea deviațiilor anatomice care survin în urma respirației, scăderii ponderale, mișcării intestinale sau datorate variației de umplere a vezicii urinare și a rectului[28]. [29]

IGRT poate fi considerat un instrument care permite ca procesul de radioterapie să se realizeze ‘sub control’ și are următoarele beneficii:[30]

- erorile și incertitudinile sunt măsurate și minimalizate prin strategii online și offline de corecție[30]

- reduce erorile sistematice și aleatorii, permite o reducere a PTV-ului și de asemenea a toxicității [30]

-crește acuratețea tratamentului și permite noi tipuri de tratament( ex radiochirurgia stereotactică)[30]

- IGRT este un cadru de control al procesului care permite limite de control mai sporite si o baza cantitativa pentru stabilirea marginilor [30]

În radioterapie se întâlnesc 2 tipuri de erori: cele sistematice, care apar în timpul realizării panului de tratament, și care dacă nu se corectează vor apărea la fiecare sesiune de terapie( fracțiune), și cele aleatorii, care țin de execuția planului de tratament, care se întâmplă o dată și care nu pot fi prevăzute. [31] Strategiile de corecții în radioterapia ghidată imagistic implică atât strategii online cât și offline de corecție. În strategiile offline, imaginile sunt achiziționate înaintea tratamentului și comparate cu imagini de referință cândva în timp, după terminarea sesiunii de terapie și au rolul de a identifica erorile individuale sistematice. Dacă se combină cu erorile individuale ale altor pacienți care urmează același protocol, se pot indentifica erorile standard care apar în acea instituție de tratament. În strategia online pe de altă parte se achiziționează imagini la începutul tratamentului, și tot la începutul tratamentului au loc verificările și corecțiile de poziție, cu scopul de a reduce atât erorile sistematice cât și pe cele aleatorii. [28]

IGRT se împarte în sisteme care folosesc radiații X și sisteme care nu folosesc radiațiile X. Dintre cele care nu folosesc radiațiile amintim de sistemul bazat pe ultrasunete, care folosește imagini 3D și are o precizie de 3-5 mm, sistemul electromagnetic de urmărire care folosește transponderi încorporați în tumoră, care se pot urmări în timp real și sistemul de ghidare prin RMN integrat în camera de tratament, care poate în timp real să evalueze anatomia și mișcarea țesuturilor moi interne, cu o precizie geometrică de 1-2 mm. [28]

Sistemele care folosesc radiații includ imagini statice sau obținute în timp real, care folosesc kilovoltaj (KV), megavoltaj (MV) sau tehnici hibride, precum Electronic Portal Imaging Devices (EPID), KV-CBCT, MV-CBCB, Fan Beam KV-CT, Fan Beam MV-CT. [28]

- EPID - Electronic Portal Imaging Devices – reprezintă echipament standard pentru aproape toate acceleratoarele liniare și se folosește de reperele anatomice din achiziția de imagini 2D, care au o acuratețe geografică de 2 mm. Diferite sisteme pot să folosească fie KV, cu o doză/imagine de 1-3 mGY, fie MV cu o doză/imagine de 30-70 mGy, contrastul imaginii fiind mai bun la folosirea KV. Dezavantajul sistemelor EPID este că nu pot determina sau cuantifica deviațiile date de rotația pacientului. [28]

- KV- CBCT – este cel mai folosită metodă de ghidare imagistică pentru verificarea poziției pacientului. Sistemul cuprinde un tub de radiații X retractabil și detectori fie așezați ortogonal (Elektra, Varian) fie de-a lungul axei fasciculului de tratament. Acestea pot furniza imagini 2D, fluoroscopice și CBCB. La începutul tratamentului, pacientul este poziționat pe masa de tratament și gantry-ul se rotește în jurul pacientului pentru achiziționarea datelor. Doza pe imagine este de 30-5- mGY și acuratețea geometrică este de 1 mm sau chiar sub, putându-se monitoriza diferențele anatomice date de scăderea în greutate sau de umplerea vezicii urinare și a rectului. MV- CBCT folosește MV în loc de KV, ca urmare sistemul prezintă o sursă de radiații și un detector în plus, rezoluția de contrast fiind mai bună în cazul folosirii KV-ului.[28] [32]

- Fan Beam KV CT – fascicul sub formă de evantai, prezintă în camera de tratament un CT scanner și un gantry, care se deplasează pe masa de tratament și care se poate roti fie spre scanner, fie spre gantry, pentru imagistică sau pentru tratament. Diferența față de un CT diagnostic

constă în diametrul orificiului, care în acest caz este mai mare de 80 cm, iar acuratețea este similară cu cea a CBCT-ului, doza media pe imagine fiind de 10-50 mGY.[28]

- Fan Beam MV CT – sau sistemul de tomoterapia elicoidală – folosește un fascicul de MV sub formă de evantai, cunoscut și sub numele de MVCT, pentru a obține imagini ale pacientului din poziția sa de tratament. Aceleși accelerator este folosit atât pentru tratament(6 MV) cât și pentru obținerea de imagini(3.5 MV). Doza pe imagine variază cu setările pitch-ului, și este de obicei 10-30 mGY.[28][32]



Fig 3. CBCT – verificarea poziției volumelor țintă cu imaginile de la CT-SIM

## Masa robotică de tratament PROTURA

Masa robotică de tratament PROTURA este cel mai nou sistem robotizat folosit pentru gestionarea și minimalizarea mișcării date de pacient. Sistemul permite 6 grade de mișcare, 3 pentru traslație pe axa X, Y, și Z, și 3 pentru rotație pentru Pitch, Roll și Yaw, care permit adaptarea poziției pacientului din exteriorul camerei de tratament, fără a mai muta manual pacientul pe masa de tratament. Sistemul robotizat are o acuratețe de 0.3 mm și permite următoarele valori de mișcare:[33]

a. Longitudinal +/-	50mm
b. Lateral +/-	25mm
c. Vertical +/-	25mm
d. Roll +/-	3.0 grade
e. Pitch +/-	3.0 grade
f. Yaw +/-	3.0 grade

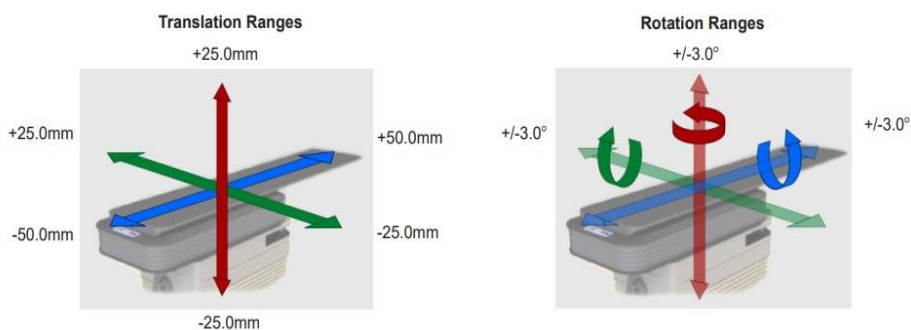


Figura 4. Planurile translaționale și rotaționale [33]

# PARTEA SPECIALĂ

# Introducere

Conform estimărilor GLOBOCAN 2020, cancerul de col uterin este al 4-a cel mai diagnosticat cancer în rândul femeilor, cu 19,3 milioane de cazuri noi de cancer și aproape 10 milioane de decese în anul 2020.[1] Majoritatea femeilor diagnosticate cu cancer de col uterin sunt femei tinere, sub 50 de ani, care prezintă un stadiu local avansat.[34]

Deși radioterapia și chimioterapia sunt considerate tratamente standard și foarte eficiente în combaterea cancerului de col uterin, anatomia pelvisului este complexă și prezintă organe importante precum rectul și vezica urinară care sunt supuse mișcării, ceea ce reprezintă o adevărată provocare pentru radioterapeuți și oncologi. Radioterapia ghidată imagistic are rolul de a îmbunătăți acuratețea și precizia tratamentului prin verificări zilnice ale poziției volumului iradiat și prin corectarea deviațiilor anatomice care survin în urma mișcării . [29] [33]

Pacientul este poziționat pe masa de tratament pe baza unui isocentru, a unor tatuaje și a unor repere fixe și clare din planul de tratament, astfel că poziția acestuia este reprodusă exact la fel în fiecare zi de tratament, lucru care în mod ideal ar duce la 0 deplasări de translație sau rotație. În practică însă, organele interne sunt supuse mișcării, lucru care duce la deviații de la poziția inițială a volumului țintă. Rolul acestui studiu este să evidențieze importanța radioterapiei ghidate imagistic și să analizeze deviațiile zilnice care apar datorate mișcării organelor interne.

# **Materiale și metode**

Studiul de față este unul retrospectiv, analitic și a inclus 20 de paciente cu cancer de col uterin care au fost tratate în cadrul Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca, în perioada septembrie 2021- martie 2022.

În cadrul studiului au fost luate în considerare următoarele criterii de includere:

- 1.Carcinom de col uterin confirmat histologic.
2. Orice stadiu clinic FIGO
3. Paciente tratate începând cu luna septembrie 2021, când s-a instalat masa robotica PROTURA
4. Paciente care au fost tratate prin tehnica IMRT-VMAT
5. Paciente pentru care s-a folosit KV-CBCT ca metodă zilnică de verificare a poziției.

Criteriile de excludere au fost următoarele:

- 1.Paciente cu histerectomie totală
2. Paciente care nu au avut parte zilnic de radioterapie ghidată imagistic
3. Paciente care au făcut tomoterapie
4. Tratament întrerupt

Pacientele incluse în studiul de față au fost diagnosticate cu cancer de col uterin stadiale FIGO II A1- III C1 și au avut vârste cuprinse

între 33 și 80 de ani, cu mediana de 53 de ani. Studiul include paciente care au efectuat radioterapie începând cu luna septembrie, când în cadrul Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca a fost instalată masa robotică PROTURA, care face poziționarea pacienților la tratament mult mai ușoară.

## Etapele planificării și implementării radioterapiei

Planificare și implementarea radioterapie include următoarele etape:

1. Simularea CT
2. Conturajul
3. Prescrierea dozei
4. Simularea planului de tratament
5. Verificarea, optimizarea și aprobarea planului
6. Implementarea și livrarea planului de tratament

### **Simularea CT**

Prima etapă în realizarea planului de tratament este efectuarea unui CT-SIM pentru a determina exact locația, dimensiunea și forma tumorii prin imaginile 3D oferite. Există câteva diferențe între CT SIM și CT- ul de diagnostic, și anume: diametrul deschiderii este de 80 de cm, sau mai mult, masa de examinare este dreptă, exact ca masa de la acceleratorul liniar, pentru a putea fi reprodusă exact aceeași poziție, și prezintă un sistem LASER înafara gantry-ului.[35]

Poziția de examinare a pacienților a fost în decubit dorsal, cu brațele deasupra capului dacă a fost posibil, sau pe piept iar pentru o poziție cât mai fixă și reproductibilă s-au folosit anumite sisteme de suport și contenție precum sistemul knee-fix așezat sub genunghi, sau suport așezat sub cap. Pentru înregistrarea datelor privind poziția de examinare și dispozitivele de contenție folosite se utilizează o fișă de simulare (Figura 4) care este folosită ulterior pentru reproducerea poziției de tratament pe masa acceleratorului liniar.

Pentru fixarea celor 3 coordonate carteziene pacienții au fost aliniați pe masa de simulare după un sistem optic de aliniere pe bază de LASER în toate cele 3 planuri anatomice: sagital, coronal și axial. Pentru reproductibilitatea poziției pe toată perioada de tratament, la intersecția laserilor au fost aplicate bile de plumb pentru reper, care ulterior au fost înlocuite cu tatuaje permanente. Laserul sagital trebuie să corespundă liniei mediene a corpului, și anume: furculița sternală – apendice xifoid – ombilic – simfiza pubiană.

Pentru vizualizarea tumorii și pentru un mai bun contrast al țesuturilor din jur, examinarea s-a realizat cu substanță de contrast administrată intravenos, pe bază de iod, mai puțin situațiile în care creatinina și ureea nu au permis acest lucru. La nevoie, substanță de contrast se poate administra și oral, dacă medicul indică acest lucru. Un tampon vaginal îmbibat în substanță de contrast s-a introdus intravaginal ca punct de reper pentru o mai bună vizualizare a vaginului și pentru a facilita conturajul.

Tot planul de tratament și conturajul volumelor țintă se realizează pe baza informațiilor primite din acest CT SIM motiv pentru care această etapă este una extrem de importantă și trebuie realizată cu multă precizie și acuratețe.

Nume \_\_\_\_\_ Prenume \_\_\_\_\_ Medic \_\_\_\_\_  
 CNP \_\_\_\_\_ Nr inregistrare/identificare \_\_\_\_\_ Tehnician \_\_\_\_\_  
 Data \_\_\_\_\_

**1. Pozitia pe masa** ☐ decubit dorsal ☐ decubit ventral ☐ alta \_\_\_\_\_

**2. Imobilizare**

☐ Fara sistem de imobilizare  
☐ Mainile incrucisate pe torace ☐ Mainile deasupra capului ☐ Mainile langa corp

☐ Cu Sistem de imobilizare  
☐ KNEE-FIX –Pozitie Lockbar pe masa ☐ FEET-FIX – Pozitie lockbar pe masa ☐  
☐ Suport cap \_\_\_\_\_  
☐ Rulou marou sub genunchi

☐ Cu Saltea vacum ☐ Mic ☐ Mare  
☐ Fara suport cap ☐ Cu suport cap \_\_\_\_\_

☐ Sistem bellyboard RC pe belly board la marcajul \_\_\_\_\_

☐ Alt sistem/ (descriere) \_\_\_\_\_

☐ Masca termoplastica pelvis \_\_\_\_\_

**3. Puncte de referinta/Limite scanare**

Descriere	Schema		
Denumire	Pozitie fata de reper fix	Tatuat/Marcat pe masca	
Punct 1 _____	DA	NU	
Punct 2 _____	DA	NU	
Punct 3 _____	DA	NU	
Punct 4 _____	DA	NU	
Punct 5 _____	DA	NU	

Figura 5. Fișă de simulare pelvis[36]

## Conturajul volumelor țintă și constrangerile de doză

**Gross tumor volume cervical** a fost definit și conturat pe baza informațiilor obținute din imagistică(CT/IRM) precum și din examinarea clinică efectuată.

**CTV-ul** – conține GTV-ul + o extensie microscopică, subclinică, la nivelul uterului, colului uterin, țesuturilor parametrice, vaginului superior și ligamentelor uterosacrale proximale. Dacă extensia tumorii s-a răspândit în posterior atunci în CTV s-au inclus toate ligamentele utero-sacrale și ganglionii presacrali superiori. CTV include și ganglionii limfatici

obturatori, illiaci comuni, interni și externi și ganglionii presacrali superiori. [18]

**PTV** – planning target volume – este un concept geometric folosit pentru planul de tratament în care o marjă de siguranță este adăugată CTV-ului, pentru a ne asigura că doza prescrisă pentru iradiere ajunge efectiv la CTV. Pentru a defini și a contura PTV-ul, în cazul CTV tumoral se adaugă o marjă de aproximativ 15-20 mm pentru a include mișcarea dată de uter și col uterin în timp ce pentru PTV-ul ganglionilor limfatici este suficientă o marjă de 7-10 mm. [18][19]

**Organele la risc** - în cazul pacientelor din acest studiu, organele la risc sunt reprezentate de vezica urinară, rect, capul femural, intestine subțire și gros.

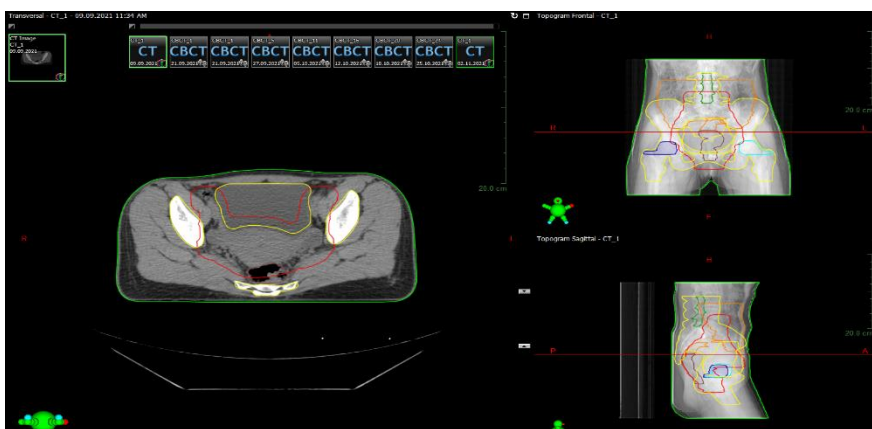


Fig 6. Conturare volumelor țintă[37]

Volumele țintă și organele la risc au fost conturate pe imaginile în planul axial obținute la CT SIM și astfel au fost stabilite de către fizician constrangerile de doză, conform recomandările ICRU. S-au verificat izodozele pe fiecare secțiune în parte și s-au realizat reconstrucțiile în

planul sagital și frontal. S-a realizat Histograma Doză-Volum(HDV) care stabilește pentru fiecare volum conturat ce doză de iradiere să primească pentru efect terapeutic maximal, astfel că, PTV-ul trebuie să se încadreze în izodoza de 95%-107%. Constrângerile de doză și HDV-ul au scopul de găsi cel mai bun compromis între doza de iradiere care ajunge la volumul tumoral, și cea care ajunge la organele sănătoase din jur, acesta fiind un proces individualizat și personalizat pentru fiecare pacientă în parte, în funcție de particularitățile tumorale și anatomice.

Pentru pacientele prezente în studiu s-a utilizat o doză standard de 1,8-2 mGY/frațiune, 5 zile/săptămână, majoritatea fiind încadrate în schema de tratament cu doză totală de 45 Gy/25 zile și 50,5 Gy/28 zile.

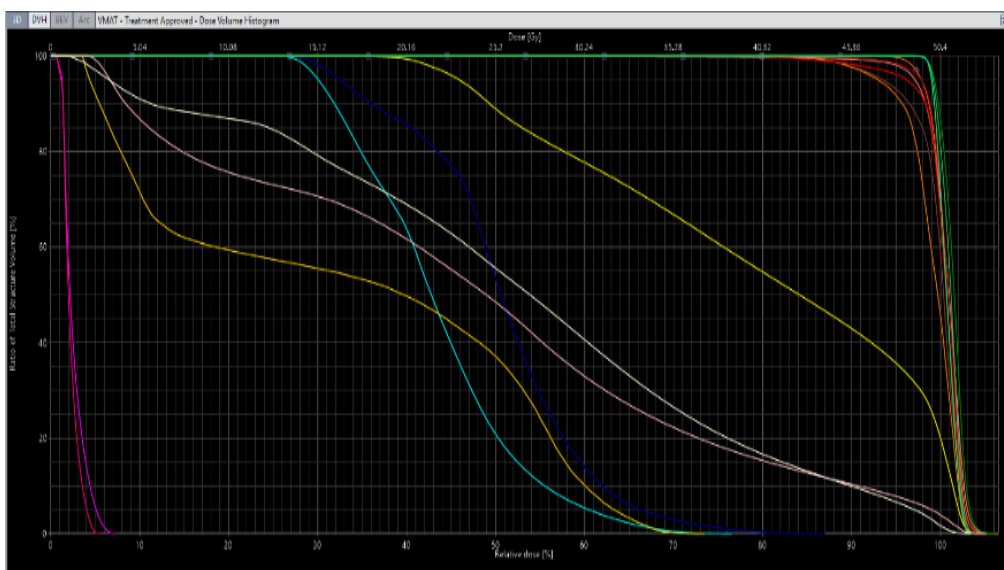


Fig.7 Histogramă doză-volum. Roșu – PTV care primește o doză > 95% [37]

## Simularea planului de tratament și optimizarea lui

Pentru toate pacientele din acest studiu s-a folosit pentru iradierea țesutului tumoral tehnica IMRT-VMAT care este o tehnică de inverse planning, în care se stabilesc următoarele:[37]

- se stabilește configurația inițială a câmpurilor, cu diferite angulații și incidențe astfel încât doza distribuită să fie cât mai conformă

- se convertesc densitățile CT în densități electronice pentru calcularea dozelor

- se stabilesc în funcție de nivelele de prioritate care sunt constrangerile de doza-volum pentru PTV și OAR

- se modelează forma câmpului de iradiere prin modificarea formei și secvenței MLC-urilor. Conformația MLC-urilor se poate vizualiza “prin ochii” MLC-urilor(Beam's Eye View) sau printr-o imagine a sălii de tratament(Room's Eye View)

- pentru pacienții care prezintă modificări anatomice pe parcursul tratamentului (scădere/creștere în greutate, tumoră redusă semnificativ ca volum), acesta se poate modifica în dinamică

- tehnica VMAT – permite sursei de iradiere să se rotească în jurul pacientului pe tot parcursul tratamentului

După generarea unui posibil plan de tratament, acesta trebuie optimizat astfel încât să ne asigurăm că pentru fiecare pacientă în parte s-a găsit cel mai bun “compromis” între doza de iradiere care ajunge la volumul tumoral și cea care ajunge la organele la risc (ideal cât mai mică). Dacă planul de tratament inițial nu este cel mai optim, acesta nu se aprobă ci se modifică din cerințele și criteriile inițiale astfel încât să fie generat un nou plan de tratament, mai optimizat decât cel anterior.[37] Un plan final

de tratament se aprobă de către fizician doar în momentul în care îndeplinește cele mai potrivite condiții de “compromis” și care va avea efectul terapeutic maximal.

Această optimizare în cazul tehnicii IMRT-VMAT este computerizată(față de tehnica 3D-CRT unde se face manual), se face automat și poate include modificarea numărului de câmpuri și geometria lor( crește conformitatea odată cu numărul câmpurilor), optimizarea hărții de fluență prin modificarea aperturii și secvențialității MLC-urilor și prin creșterea numărului nivelelor de intensitate. [37]

### **Implementarea și livrarea planului de tratament**

Cele 20 de paciente prezente în studiu au efectuat radioterapie în cadrul Institutului Oncologic ”Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, după ce planul individual de tratament a fost aprobat de către fizicianul instituției. Toate pacientele au efectuat tratamentul în aceeași poziție pe care au avut-o la CT-ul de simulare, la acceleratorul liniar Varian care a permis verificarea poziției zilnice a volumului iradiat. Energia fotonilor X pentru toate pacientele a fost de 6MV, 6-10MV.

Ca și instrument de radioterapie ghidată imagistic, în cazul pacientelor prezente în studiu s-a folosit KV-CBCT, care este un sistem de achiziție de date imagistice încorporat în acceleratorul liniar, și are avantajul de a genera imagini volumetrice cu contrast bun.

Verificările poziției au fost efectuate zilnic, înaintea livrării tratamentului, acestea au fost înregistrare și salvate în baza de date astfel că, studiul de față dorește să evalueze aceste mișcări zilnice care apar la nivelul volumului țintă. S-au înregistrat datele de pe toate cele 3 planuri translaționale: axa Z- direcția antero-posterioră, axa Y – direcția cranio-

caudală și planul X – direcția stânga-dreapta, cât și planurile rotaționale ale pacientului: Pitch – rotație în axa X, Roll – rotație în axa Y și Yaw – rotație în axa Z.



Fig 8. CBCT Pelvis – Verificarea poziției zilnice înaintea începerii tratamentului[37]

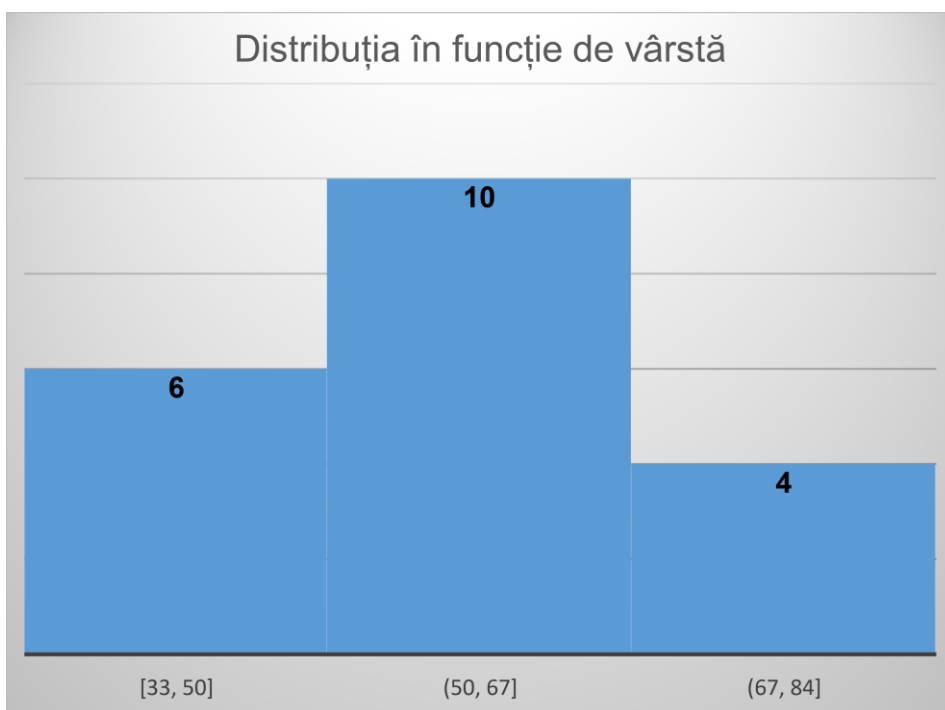
În total au fost analizate 471 de KV-CBCT-uri. Pentru 2 paciente s-au suplimentat dozele de iradiere și au efectuat încă 2 zile de radioterapie, 3.6 Gy/2 fracțiuni dar valorile înregistrate în urma KV-CBCT-ului nu au fost luate în calcul în acest studiu.

Deși se poate tolera o deplasare de până în 5 mm, ideal este să nu depășească 3 mm. Aceste deplasările mai mari de 3 mm ar trebui corectate din masa PROTURA, din afara buncărului, înaintea începerii tratamentului.

Toate datele obținute au fost introduse în Excel unde s-a realizat prelucrarea lor și obținerea graficelor. Pentru calcularea statisticii s-a folosit testul T student iar valoarea p a fost stabilită la 0,05( p-value <0.05 are semnificație statistică)

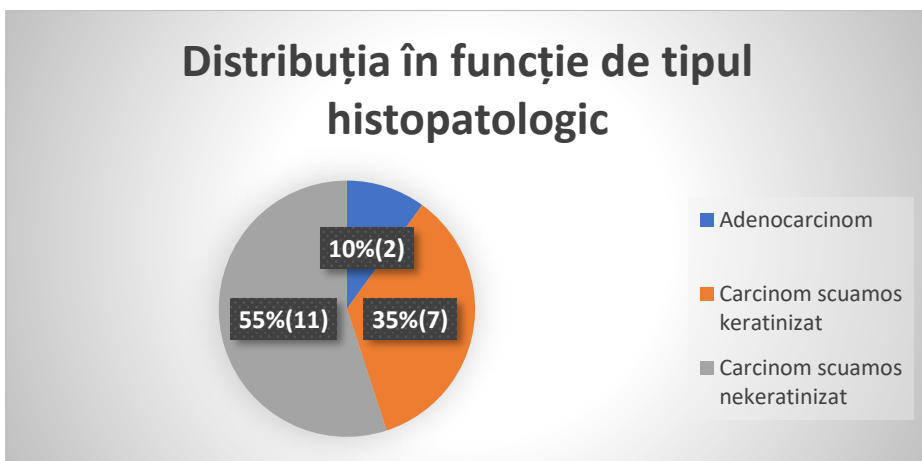
## Rezultate

În acest studiu au fost incluse 20 de paciente cu cancer de col uterin care au efectuat radiotariepie în cadrul Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca, în perioada septembrie 2021- martie 2022.



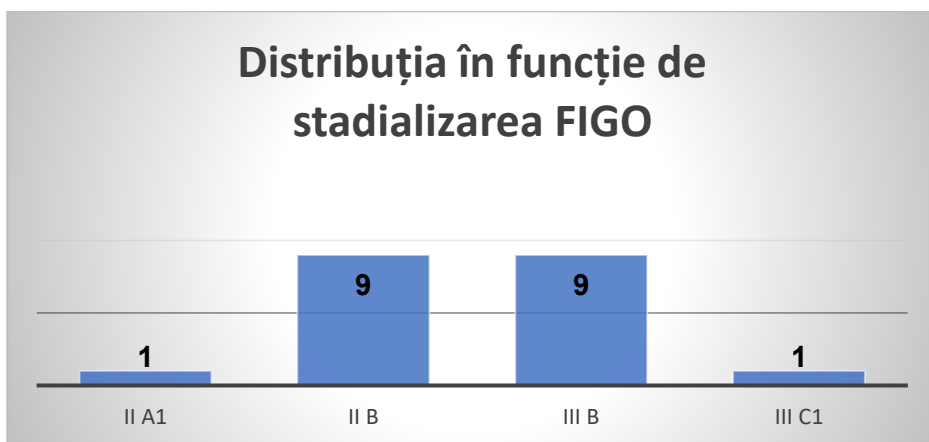
Grafic 1. Distribuția pacienților în funcție de vârstă.

Din Graficul 1 se poate observa că din cele 20 de paciente prezente în studiu, 6 au vârsta cuprinsă între 33 și 50 de ani, 10 paciente au între 50 și 67 de ani, aceasta fiind și categoria cea mai numeroasă, și 6 paciente prezintă vârste între 67 și 84 de ani.



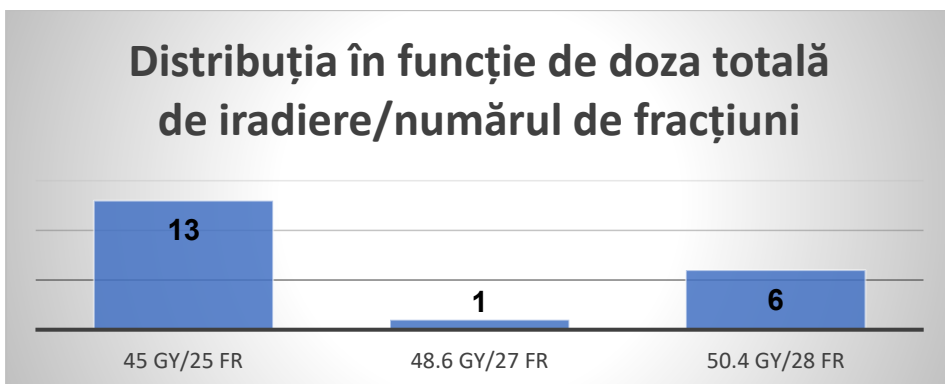
Grafic 2. Distribuția în funcție de tipul histopatologic

Din Graficul 2 se poate observa că din cele 20 de paciențe prezente în studiu, cel mai întâlnit tip histopatologic este reprezentat de carcinomul scuamos nekeratinizat, care este prezent în proporție de 55%(11 paciențe), urmat de carcinomul scuamos keratinizat în proporție de 35%(7 paciențe ) și de adenocarcinoma care este prezent la 2 paciențe.



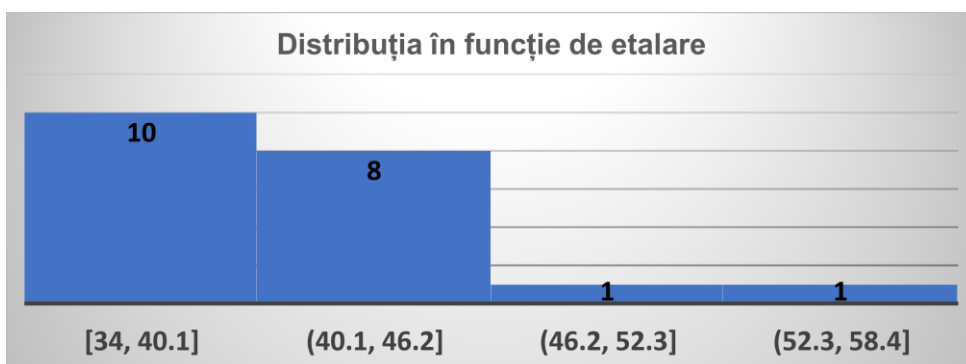
Grafic 3. Distribuția în funcție de stadializarea FIGO

Din punct de vedere al stadializării FIGO, în studiu sunt prezente 9 paciente încadrate în stadiu II B, 9 paciente în stadiul III B, o pacientă în stadiul II A1 și o pacientă încadrată în stadiu III C1.



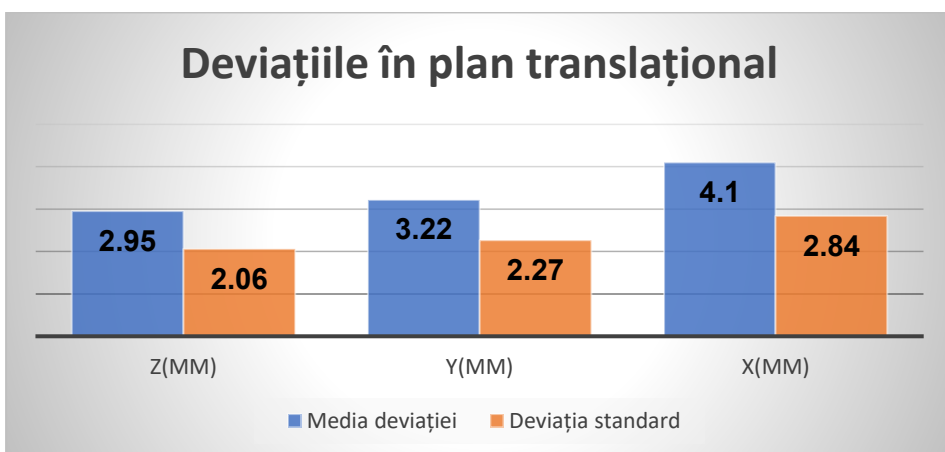
Grafic 4. Distribuția în funcție de doza de iradiere/ nr. de fracțiuni

În funcție de doza totală de iradiere și de numărul de fracțiuni, din totalul de 20 de paciente prezente în studiu, 13 au primit schema de tratament cu 45 Gy/25 de fracțiuni, 6 paciente au primit schema cu 50.4Gy/28 de fracțiuni și o singură pacientă a primit 48.6Gy/27 de fracțiuni.

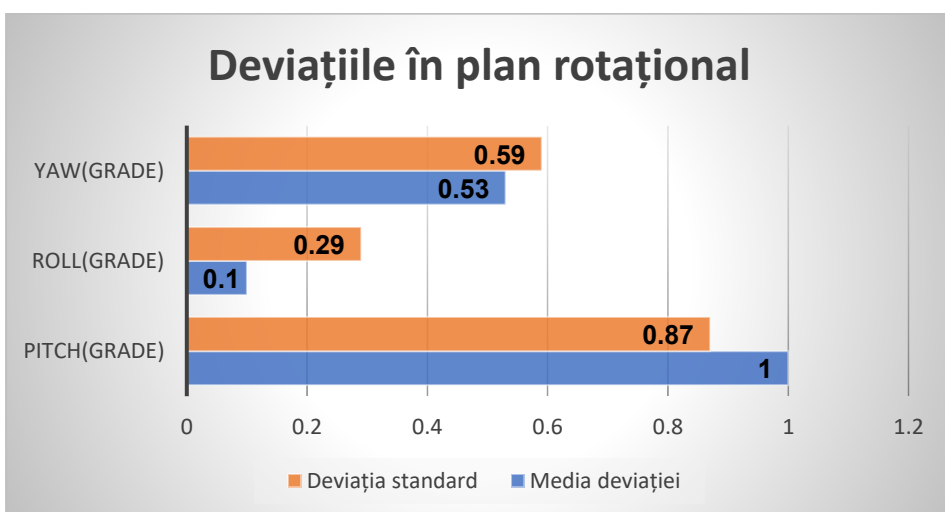


Grafic 5. Distribuția în funcție de etalare

Din punctul de vedere al etalării tratamentului, distribuția pacienților din cadrul studiului este următoarea: 10 pacienți au avut etalarea între 34-40.1 zile, 8 pacienți între 40.1-46.2 zile, 1 pacientă a avut etalarea între 46.2-52.3(49 de zile) și 1 pacientă a avut etalarea între 52.3- 58.4(53 de zile).



Grafic 6. Deviațiile în plan translațional

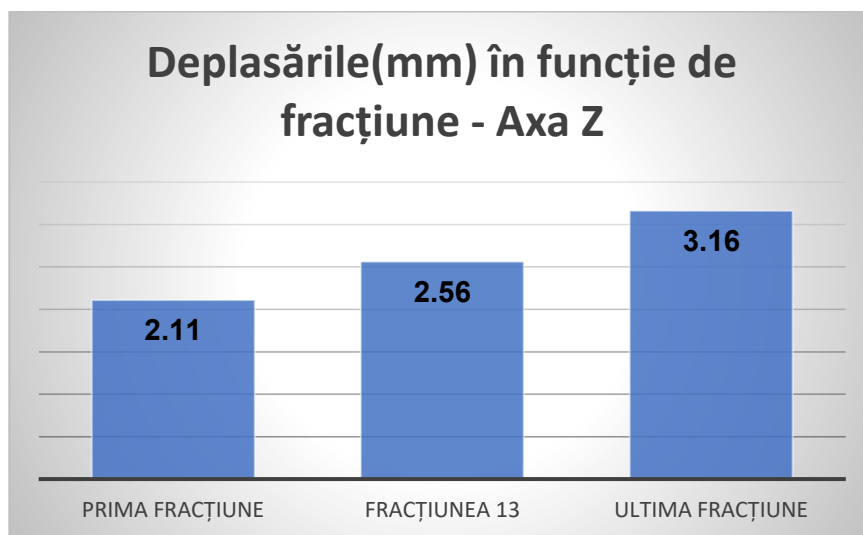


Grafic 7. Deviațiile în plan rotațional

Din Graficul 6 și Graficul 7 se poate observa că media deplasărilor(+/- deviația standard) în planul translațional este **de 4.1 mm** (+/- 2.84 mm) pe axa X(direcția stânga-dreapta), **3.22 mm** (+/-2.27 mm) pe axa Y(direcția cranio-caudală) și de **2.95 mm**(+/- 2.06 mm) pe axa Z(direcția anterio-posterioară). În planul rotațional media deplasărilor este **de 1°**(+/-0.87°) pentru Pitch(rotație în axa X), **0.53°**(+/-0.59°) pentru Yaw(rotație în axa Z) și de **0.1°**(+/-0.29°) pentru Roll(rotație în axa Y).c

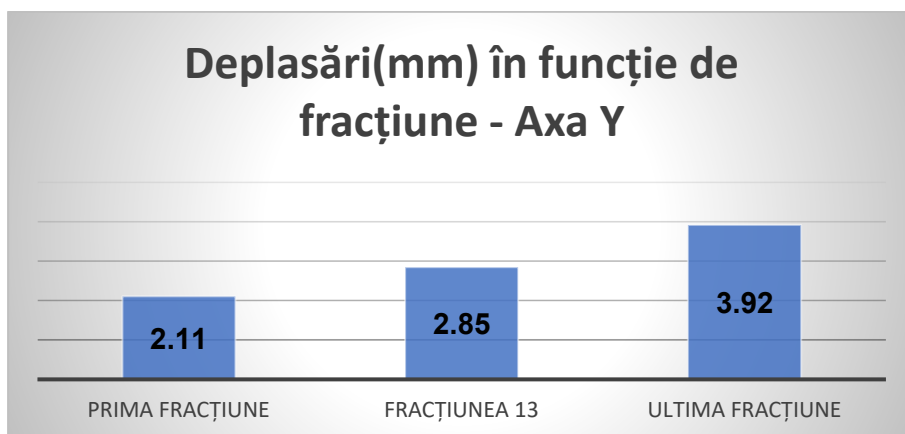
După cum se poate observa, pentru planul translațional, cea mai mare deviație de la poziția inițială se găsește pe axa X(direcția stânga-dreapta ) cu 4.1 mm, iar în planul rotațional mișcarea Pitch(rotație în axa X) înregistrează cea mai mare valoare, de 1°.

Graficul 6 ne arată că există o medie a deplasărilor de peste 2 mm pe toate cele 3 axe, X, Y și Z, și că există o deplasate mai mare de 4 mm pe una din axe (axa X ).



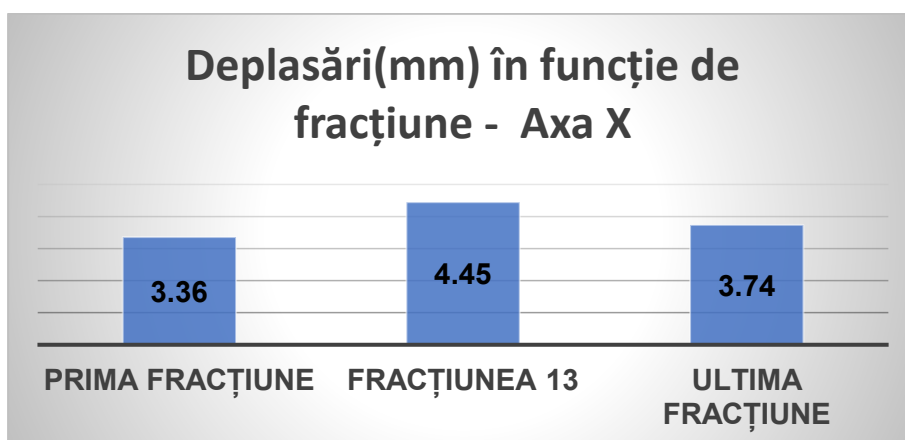
Grafic 8. Media deplasărilor pe axa Z în funcție de fracțiunile efectuate

Din Graficul 8 se poate observa că media deplasărilor pe axa Z are o direcție ascendentă, cea mai mică valoare fiind înregistrată în prima zi de terapie, de **2.11 mm**, în timp ce în ultima sedință de radioterapie a existat o medie a deplasărilor de **3.16 mm**(p-value = 0,05).



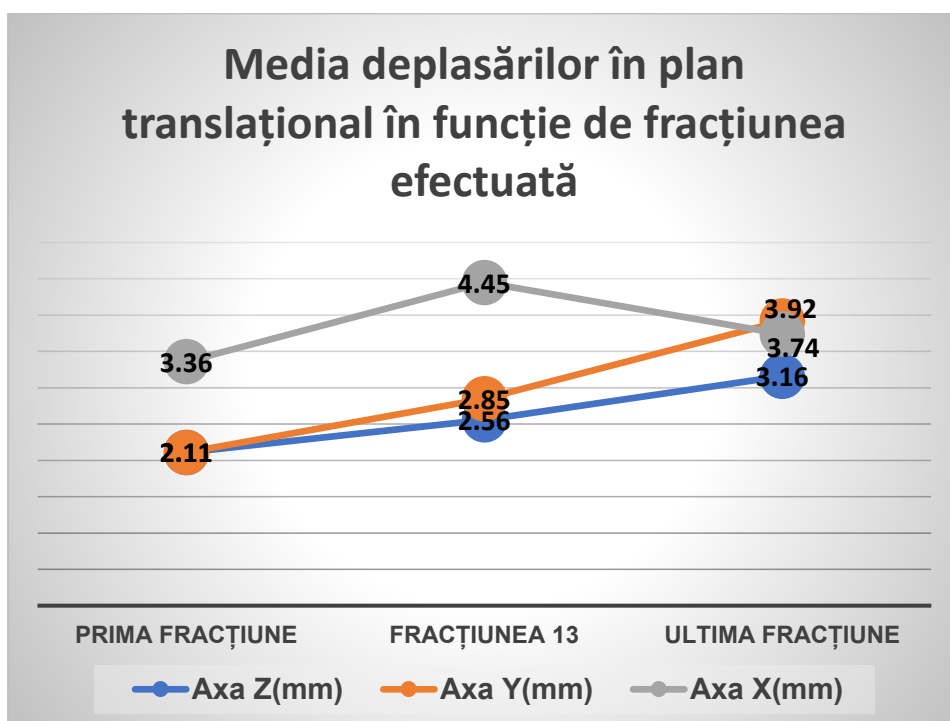
Grafic 9. Media deplasărilor pe axa Y în funcție de fracțiunile efectuate

Din graficul 9 se poate observa că la fel ca și în cazul axei Z, și aici panta este ascendentă, cea mai mică valoare fiind cea din prima zi de sesiune, de **2.11 mm** și cea mai mare, de **3.92** fiind înregistrată în ultima sedință( p-value = 0.01)



Grafic 10. Media deplasărilor pe axa X în funcție de fracțiunile efectuate

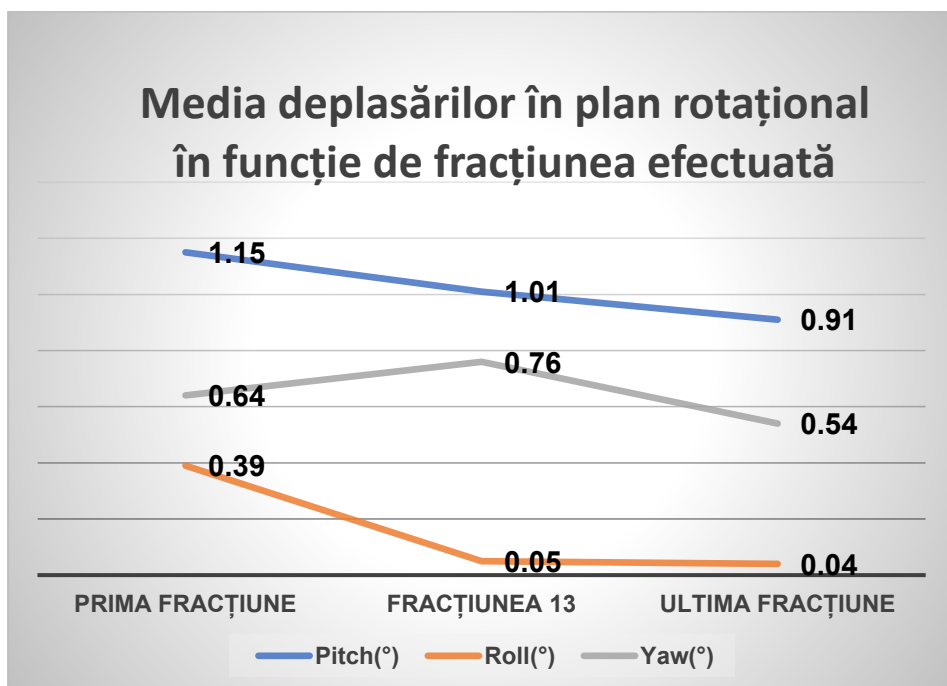
Din Graficul 10 se observă că cea mai mare valoare pe axa X este la fracțiunea 13, unde media deplasărilor a fost de **4.45 mm**, valorile pentru prima și ultima sesiune de terapie fiind de **3.36 mm** respectiv **3.74 mm** (p-value =0.30). În toate cele 3 fracțiuni prezente mai sus, media deplasărilor a depășit 3 mm.



Grafic 11. Deplasările în plan translațional în funcție de fracțiunea efectuată

Din graficul 11 se poate observa că în prima zi de tratament, cea mai mare deplasare a fost pe **axa X- 3.36 mm**, pentru fracțiunea 13 a fost tot pe axa **X- de 4.45 mm** iar în ultima sesiune de tratament media deplasărilor a fost maximă pe **axa Y- 3.92 mm**, cea mai mare valoare fiind înregistrată pe Axa X.

Pentru axele Z și Y, valoare mediei deplasărilor are un traiect ascendent, fiind mai mică în prima zi de tratament și maximă în ultima.



Grafic 12. Deplasările în plan rotațional în funcție de fracțiunea efectuată

Din graficul 12 se poate observa că în ceea ce privește deplasările în plan rotațional, mișcarea de Pitch și Roll înregistrează cele mai mari valori în prima zi de terapie , **Pitch – 1.15°**, **Roll – 0.39°**, după care urmează un traiect descendent spre finalul tratamentului, în timp ce mișcarea Yaw are valoarea maximă în ziua 13 de tratament – **0.76°**

Pentru toate cele 3 fracțiuni prezente în grafic, mișcarea Pitch are valoarea cea mai mare, urmată de Yaw și la final, cu cele mai mici valori, mișcarea de Roll.

### Deplasări > 2 mm pe toate cele 3 axe



Grafic 13. Deplasări > 2 mm pe toate cele 3 axe

Din graficul 13 se observă că din totalul de 20 de pacienți incluse în studiu, 60% din acestea (12 persoane) au avut o medie a deplasărilor mai mare de 2 mm pe toate cele 3 axe X, Y și Z.

### Deplasări > 3 mm pe cel puțin o axă

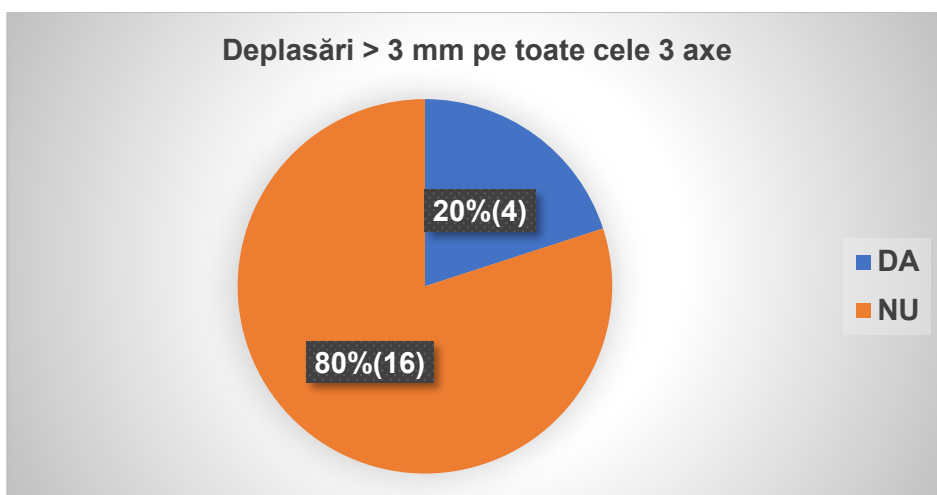


Grafic 13. Deplasări > 3 mm pe cel puțin o axă

### Deplasări > 3 mm pe cel puțin 2 axe

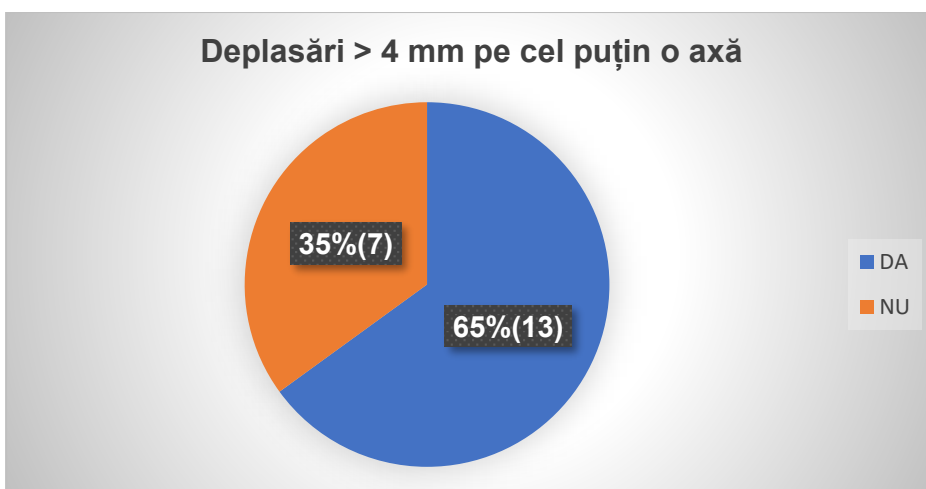


Grafic 14. Deplasări > 3 mm pe cel puțin 2 axe

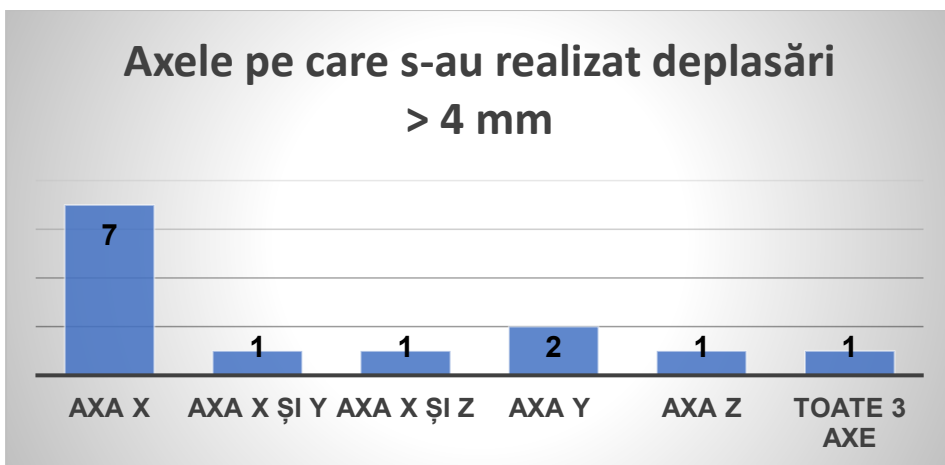


Grafic 15. Deplasări > 3 mm pe toate cele 3 axe

Din Grafic 13, Grafic 14 și Grafic 15 se observă că 85%(17 pacienți) au avut o medie a deplasărilor > 3 mm pe cel puțin o axă, 45%(9 pacienți) pe cel puțin 2 axe și 20%(4 pacienți) au avut deplasare > 3 mm în toate cele 3 planuri translaționale.



Grafic 16. Deplasări > 4 mm pe cel puțin o axă



Grafic 17. Axele pe care s-au realizat deplasările > 4 mm

Din Grafic 16 și Grafic 17 se observă că 65% (13) din pacienți au deplasare mai mare de 4 mm pe cel puțin o axă, din acestea 7 prezintă deplasare doar pe pe Axa X, 2 doar pe axa Y, 1 pacientă doar pe axa Z, 1 pacientă pe Axa X și Y, una pe X și Z și o pacientă pe toate cele 3 axe. Ceea ce se poate observa este că deplasările pe axa X mai mari de 4 mm sunt prezente la toate cele 13 pacienți.

	Media deplasării (deviația standard)	Valoare maximă	Maxima/cele 3 fracțiuni	Deplasare > 3 mm
Z	2.95 mm (+/- 2.06)	12.3 mm	ultima fracțiune → 3.16 mm	NU
Y	3.22 mm (+/- 2.27)	19 mm	ultima fracțiune → 3.92 mm	DA
X	4.1 mm (+/- 2.84)	17.3 mm	fracțiunea 13 → 4.45 mm	DA
	Media deviației (deviația standard)	Valoare maximă	Maxima/fracțiune	Deplasare > 1 °
Pitch	1° (+/- 0.87)	4.2 °	prima fracțiune → 1.15°	DA
Roll	0.1° (+/- 0.29)	Legend	prima fracțiune → 0.39°	NU
Yaw	0.53° (+/- 0.59)	4.6°	fracțiunea 13 → 0.76 °	NU

Tabel 1. Rezumatul rezultatelor studiului

# Discuții

Radioterapia ghidată imagistic permite verificarea zilnică a poziției pacientului și implicit a volumului țintă care se dorește iradiat, prin efectuarea anumitor scanări înaintea începerii tratamentului, în acest studiu fiind vorba de CT cu fascicul conic(CBCT). Toate deplasările sunt înregistrare astfel că, pentru acest studiu am analizat 471 de KV – CBCT-uri, de pe care am luat deplasările în toate cele 3 planuri translaționare și 3 planuri rotaționale.

În studiu au fost incluse 20 de paciente cu cancer de col uterin care au efectuat radioterapie în cadrul Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" la acceleratorul liniar Varian care are instalată din luna septembrie o masa robotizată numită PROTURA. Deplasările volumului țintă față de poziția inițială avută la CT- SIM nu ar trebui să depășească 3 mm, deși se poate tolera până la 5 mm. Toate aceste deplasări, fie în plan translational, fie în plan rotational se pot corecta la nevoie prin folosirea acestei mese PROTURA, care permite modificări de până la 50 mm în plan longitudinal, 25 mm în planul lateral și vertical și până la 3° în planurile rotaționale.

În acest studiu ne-a interesat în mod deosebit care este media deplasărilor pe fiecare axă a corpului și pe care axă s-a înregistrat cea mai mare deplasare, în acest caz fiind vorba de axa X( stânga-dreapta) cu o medie a deplasărilor de 4.1 mm. și ne-a interesat în ce plan rotațional se înregistrează cea mai mare valoare, în acest caz fiind vorba de mișcarea de Pitch, de 1°. . De asemenea am vrut să urmărim cum variază deplasările în funcție de momentul efectuării radioterapiei astfel că pentru planurile translaționale valorile au un traiect ascendent și sunt mai mari pe finalul tratamentului în timp ce roațiile scad pe măsură ce tratamentul ajunge spre final.

În studiul intitulat “Margin evaluation of translational and rotational set-up errors in intensity modulated radiotherapy for cervical cancer” de Xiang Zhang, Guo-ping Shan, Ji-ping Liu & Bin-bing Wang s-au obținut rezultate asemănătoare, cu diferența că în acest studiu cea mai mare deplasare a avut loc pe axa Z(anterio-posterior), în timp ce în studiu de față cea mai mare valoare s-a înregistrat pe axa X(stânga-dreapta). În ambele studii cea mai mare rotație a avut loc pe axa X și anume pe mișcarea de Pitch.

În studiul intitulat “Assessment of three-dimensional setup errors in image-guided pelvic radiotherapy for uterine and cervical cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography and its effect on planning target volume margins” de Nidhi Patni, Nagarjuna Burela, Rajesh Pasricha, Jaishree Goyal, Tej Prakash Soni, T Senthil Kumar, T Natarajan, valorile obținute au fost mai mari decât cele obținute în studiu de față, peste 5 mm în direcția anterio-posterioară și mediolaterală și peste 10 mm în direcția supero-inferioară. Studiul a inclus paciente cu cancer de col uterin și cancer de uter și CBCT-ul s-a realizat o dată pe săptămână în cazut tehnicii IMRT și zilnic în cazul tehnicii IGRT/VMAT. Studiul nu a inclus și înregistrarea mișcărilor în plan rotațional.

Studiu de față a înregistrat valori mai mari de 3 mm pe 2 axe, ceea ce este acceptabil, fiind tolerate deplasări până în maxim 5 mm. La deplasări de peste 3 mm trebuie corectată poziția pacientului din masa PROTURA.

# Concluzii

1. Radioterapia ghidată imagistic are un rol bine stabilit și trebuie folosită în continuare ca metodă de „control” asupra procesului de radioterapie pentru că erorile sistematice și aleatorii sunt măsurate și minimalizate prin strategii online și offline de corecție.
2. Cea mai mare deplasare în plan translațional a avut loc pe axa X(stânga-dreapta) de 4.1 mm iar în plan rotațional pe mișcarea de Pitch cu o valoare înregistrată de 1°.
3. Pe axa X, cea mai mare valoare s-a înregistrat la fracțiunea 13, de 4.45 mm iar pe axa Y și Z, valoarea maximă a fost atinsă în ultima zi de tratament, de 3.16 mm respectiv 3.74 mm.
4. Mișcarea de Pitch și Roll au avut maxima în prima zi de tratament, de 1.15 °respectiv 0.39 ° iar mișcarea de Yaw a înregistrat maxima în fracțiunea 13, de 0.76°.
5. 60% din paciente prezintă deplasări > 2 mm pe toate cele 3 axe, 85% prezintă deplasări > 3 mm pe cel puțin o axă, 20% prezintă deplasări > 3 mm pe toate cele 3 axe și 65% prezintă deplasări > 4 mm pe cel puțin o axă.
6. Deplasări mai mari de 4 mm pe cel puțin o axă se înregistrează pe axa X în 50% din cazuri(7 cazuri doar pe axa X și 3 cazuri – axa X plus încă o axă).

# Bibliografie

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-factsheets.pdf> accesat în 15.02.2022
- [3] Anghel R. Nagy VM. Rancea A. Coza O. Kacso G. Ghid de diagnostic și tratament al cancerului de col uterin. [Internet] Available from: [http://www.cardioiliescu.ro/doc/Ghid%208\\_8292\\_6001.pdf](http://www.cardioiliescu.ro/doc/Ghid%208_8292_6001.pdf)
- [4] Zhang S, Xu H, Zhang L, Qyao Y. Cervical Cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res.* 2020;32(6):720-728. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05
- [5] <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8600.00.pdf> accesat la 21.03.2022
- [6] Papilian V. Anatomia omului-Volumul II: Splanhnologia. Ediția a X-a. Editura All 2001: 278-291.
- [7] Albu I. Georgia R. Anatomie topografică. Ediția a II-a. Editura ALL; 1998: 103-104, 200-203
- [8] Horhoianu VV. Cancerul colului uterin. Editura Universitară "Carol Davila" București; 2008: 1-4.
- [9] Costin N, Diculescu D, Todea C, Fulga F, Nicula R, Ciuchina S, et.al. Ginecologie. Editura Grinta; 2010: 7.
- [10] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Oct;155 Suppl 1:28-44. doi: 10.1002/ijgo.13865. PMID: 34669203.
- [11] <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/05/BAGP-2018-FIGO-Cervix-Ca-staging-doc-v1.2.pdf>
- [12] Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. 2022 Feb 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31985980.

- [13] Gaillar F, Luhar, M. Cervical cancer (staging). Radiopaedia.org. (Accessed on 28 Mar 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-1091>
- [14] Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, Bradfield L, Erickson BA, Fields EC, et.al. Radiation Therapy for Cervical Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2020 Jul-Aug;10(4):220-234. doi: 10.1016/j.prro.2020.04.002. Epub 2020 May 18. PMID: 32473857; PMCID: PMC8802172.
- [15] Jhingran, A, Eifel. Radiation Therapy for Cervical Carcinoma. *Glob. libr. women's med*. (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10234
- [16] Mateescu D. Ghidul pacientului oncologic. Editura Benett; București 2010 Available on <http://oncohelp.ro/wp-content/uploads/2016/01/ghidul-pacientului-oncologic.pdf>
- [17] Martin D, Dordai D, Tănăsescu R, Popa C, Grecea D, Bogdan V, et.al. Protocol de simulare CT-Sim a pacienților cu cancer mamar. Available on: <http://nwcanportal.iocn.ro/breastcom/Simulare%20virtuala%20san.pdf>
- [18] Barrett A. Dobbs J. Morris S. Roques T. Practical Radiotherapy Planning. 4th Edition. United Kingdom: Hodder Arnold. 2009: 373. Available on: [https://phyusdb.files.wordpress.com/2013/03/practical\\_radiotherapy\\_planning.pdf](https://phyusdb.files.wordpress.com/2013/03/practical_radiotherapy_planning.pdf)
- [19] Berthelsen AK, Dobbs J, Kjellén E, Landberg T, Möller TR, Nilsson P, et.al. What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice? *Cancer Imaging*. 2007 Jun 11;7(1):104-16. doi: 10.1102/1470-7330.2007.0013. PMID: 17594916; PMCID: PMC1906985. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1906985/?fbclid=IwAR1rH5AMHDoq2DIhP8dFFAKN15jdKqh0KhZz8BOEUvp1FdGZSEUqmdD34C0>
- [20] Nagy VM. Cancerul de col uterin: progrese și controverse terapeutice. Editura medicală universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 2003: 214-219
- [21] <https://www.radiologyinfo.org/en/info/linac?PdfExport=1>

- [22] [https://liceal.iniarad.ro/pics/pdfprof/alina/27-05-2020\\_Fizica\\_-\\_prof.\\_Alina\\_Costea\\_-\\_Clasele\\_a\\_XII-a\\_-\\_Acceleratoare\\_de\\_particule.pdf](https://liceal.iniarad.ro/pics/pdfprof/alina/27-05-2020_Fizica_-_prof._Alina_Costea_-_Clasele_a_XII-a_-_Acceleratoare_de_particule.pdf)
- [23] Williamson CW, Liu HC, Mayadev J, Mell LK. Advances in External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy for Cervical Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021 Sep;33(9):567-578. doi: 10.1016/j.clon.2021.06.012. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34266728.
- [24] Knipe, H., Di Muzio, B. Conventional radiation therapy. Reference article, Radiopaedia.org. (Accessed on 02 Apr 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-67492>
- [25] Faye MD, Alfieri J. Advances in Radiation Oncology for the Treatment of Cervical Cancer. *Curr Oncol*.2022, 29, 928–944. <https://doi.org/10.3390/curroncol29020079>
- [26] Knipe, H. Rotational/helical/arc intensity-modulated radiation therapy. Reference article, Radiopaedia.org. (Accessed on 02 Apr 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-67495>
- [27] Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol*. 2011;84(1007):967-996. doi:10.1259/bjr/22373346
- [28] Goyal S, Kataria T. Image guidance in radiation therapy: techniques and applications. *Radiol Res Pract*. 2014; 2014:705604. doi: 10.1155/2014/705604. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25587445; PMCID: PMC4281403.
- [29] Nabavizadeh N, Elliott DA, Chen Y, Kusano AS, Mitin T, Thomas CR Jr, et al. Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Practice Patterns and IGRT's Impact on Workflow and Treatment Planning: Results from a National Survey of American Society for Radiation Oncology Members. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Mar 15;94(4):850-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.035. PMID: 26972658.
- [30] Gordon J. Linac Based Imaging. University of Vermont, Burlington. 2014
- [https://www.aapm.org/meetings/2014SS/documents/04Wednesday1600-JG\\_ImagingSession2\\_LinacBasedImaging\\_revised-rx.pdf](https://www.aapm.org/meetings/2014SS/documents/04Wednesday1600-JG_ImagingSession2_LinacBasedImaging_revised-rx.pdf)
- System[https://www.aapm.org/meetings/2014SS/documents/04Wednesday1600-JG\\_ImagingSession2\\_LinacBasedImaging\\_revised-rx.pdf](https://www.aapm.org/meetings/2014SS/documents/04Wednesday1600-JG_ImagingSession2_LinacBasedImaging_revised-rx.pdf)

rx.pdf?fbclid=IwAR1XB-  
H0ZmtYrJrDiHc7E4zMc4wYsMqPyJuHlrYOrgXklvPkkz\_QurpC7dc

[31] Middleton M, Rolfo A, Medwell S, See A, Wong J, Lim Joom L, et al. Online versus offline corrections: opposition or evolution? A comparison of two electronic portal imaging approaches for locally advanced prostate cancer. *The Radiographer*. 2006. 53:24-28.

[32] IAEA HUMAN HEALTH REPORTS No. 16. Introduction of Image Guided Radiotherapy into Clinical Practice. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. VIENNA, 2019

[33] CIVCO RADIOTHERAPY. Protura <sup>TM</sup> 1.7.4 Robotic Couch System.2020 <https://civcort.com/RO-Extranet/IFUs/093-028.pdf>

[34] Ríos I, Vásquez I, Cuervo E, Garzón Ó, Burbano J. Problems and solutions in IGRT for cervical cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2018 Nov-Dec;23(6):517-527. doi: 10.1016/j.rpor.2018.05.002. Epub 2018 May 26. PMID: 30534015; PMCID: PMC6277271.

[35] Hegi F, Atwood T, Keall P, W.Loo Jr B. 34 - Technical Requirements for Lung Cancer Radiotherapy. *IASLC Thoracic Oncology (Second Edition)*, Elsevier,2018, Pages 318-329.e2. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52357-8.00034-2>

[36] Zahu R. Protocoale CT – simulator. Primaria Municipiului Oradea. Spitalul Clinic Municipal “Dr Gavril Curteanu  
<https://docplayer.ro/169630163-Protocoale-ct-simulator.html#>

[37] Cursurile catedrei de Radioterapie si Oncologie, Facultatea de Radiologie și Imagistică Medicală UMF Cluj-Napoca