Volumenski modulirana lučna terapija i dinamička konformalna lučna terapija u liječenju niskorizičnog raka prostate: usporedna dozimetrijska studija

Kostovski, Aleksandar

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:650366

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

Repository of the University Department for Health Studies, University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Aleksandar Kostovski

VOLUMENSKI MODULIRANA LUČNA TERAPIJA I DINAMIČKA KONFORMALNA LUČNA TERAPIJA U LIJEČENJU NISKORIZIČNOG RAKA PROSTATE USPOREDNA DOZIMETRIJSKA STUDIJA

Diplomski rad

Split, 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Aleksandar Kostovski

VOLUMENSKI MODULIRANA LUČNA TERAPIJA I DINAMIČKA KONFORMALNA LUČNA TERAPIJA U LIJEČENJU NISKORIZIČNOG RAKA PROSTATE USPOREDNA DOZIMETRIJSKA STUDIJA

VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY AND DYNAMIC CONFORMAL ARC THERAPY IN TREATMENT OF LOW RISK PROSTATE CANCER, COMPARATIVE DOSIMETRIC STUDY

Diplomski rad / Master's Thesis

Mentor:
Doc. dr. sc. Tihana Boraska Jelavić

Split, 2020.

Rad je ostvaren u: International Medical Centers (IMC)
Centar za radioterapiju Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Rad sadrži:

- 16 tablica
- 21 sliku

ZAHVALA

Zahvaljujem se doc.dr.sc. Tihani Boraski Jelavić koja je svojim znanstvenim i stručnim savjetima oblikovala ideju i pomogla mi u izradi ovog diplomskog rada.

Želim se zahvaliti i svojim bližnjima, pogotovo supruzi, na bezuvjetnoj podršci tijekom realizacije ovog rada.

Također se zahvaljujem svim kolegama i djelatnicima IMC Centra za radioterapiju – Banja Luka za nesebičnu pomoć u svakome trenutku.

SADRŽAJ

1. UVOD *1*

1.1. Epidemiologija raka prostate **1**

1.2. Etiologija raka prostate **4**

1.3. Anatomija prostate **4**

1.4. Patohistologija **5**

1.5. Dijagnostika raka prostate **6**

1.5.1. Digito-rektalni pregled 7

1.5.2. Slikovne metode 7

1.5.3. Biokemijske pretrage 9

1.5.4. Biopsija prostate 9

1.6. Stadiji raka prostate **10**

1.7. Liječenje raka prostate **16**

1.7.1. Kirurgija 17

1.7.2. Sistemsko liječenje raka prostate 18

1.7.3. Principi primjene radioterapije u liječenju karcinoma prostate 19

1.7.4. Delineacija ciljnih volumena 23

1.7.5. Delineacija organa rizika 25

1.7.6. Neželjene posljedice radioterapije 26

1.7.7. Propisivanje doze i frakcioniranje 28

1.8. Rapid arc radioterapija **29**

1.8.1. Planiranje RA radioterapije 30

1.8.2. Dozno volumni histogram 31

1.9. Dinamička konformalna lučna terapija **34**

1.9.1. Planiranje DCAT radioterapije 35

2. CILJ ISTRAŽIVANJA *36*

3. HIPOTEZA *37*

4. ISPITANICI I METODE *38*

4.1. Ispitanici **38**

4.2. Metode **38**

5. STATISTIČKA ANALIZA *41*

6. REZULTATI *42*

6.1. Pacijenti **42**

6.2. PTV volumen **42**

6.2.1. Dozimetrijski podaci za PTV volumen 42

6.3. Dozimetrijski podaci za mokraćni mjehur **43**

6.4. Dozimetrijski podaci za rektum **46**

6.5. Dozimetrijski podaci za glave femura **49**

6.6. Monitorske jedinice **49**

7. RASPRAVA *50*

8. ZAKLJUČCI *56*

9. LITERATURA *57*

10. SAŽETAK *63*

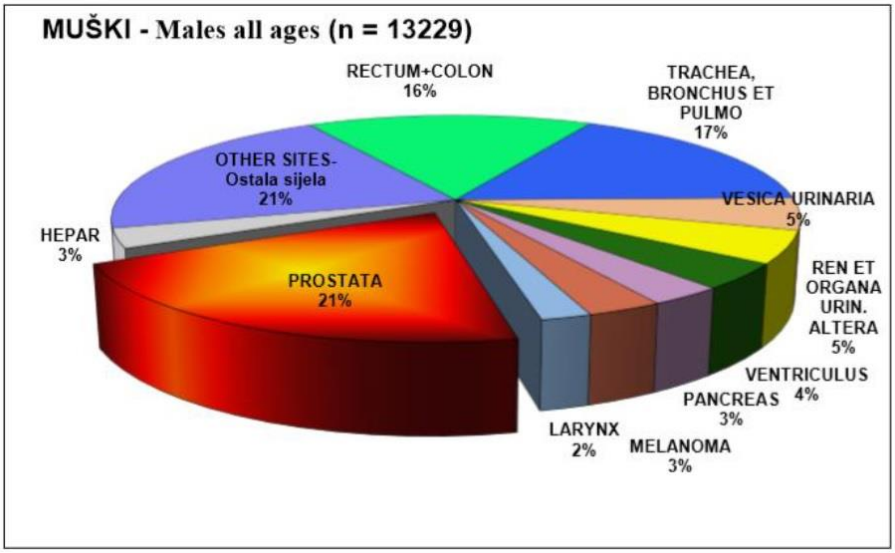
11. ŽIVOTOPIS *65*

1. UVOD

1.1. Epidemiologija raka prostate

Karcinom prostate se ubraja u najčešće maligne bolesti u muškoj populaciji. U ukupnoj populaciji nalazi se na drugom mjestu, ispred karcinoma debelog crijeva i rektuma, dok je karcinom dojke na prvom mjestu. Standardizirana stopa incidencije za 2018. godinu na svjetskom nivou je 26.3, sa stopom mortaliteta od 11.5 na 100.000 [1]. Karcinom prostate predstavlja gotovo 100% izlječiv tumor, sa 5-godišnjim preživljenjem 98% [2]. Ipak, adekvatno liječenje predstavlja veliki socio-ekonomski problem, ne samo u zemljama u razvoju već i u visoko razvijenim svjetskim ekonomijama.

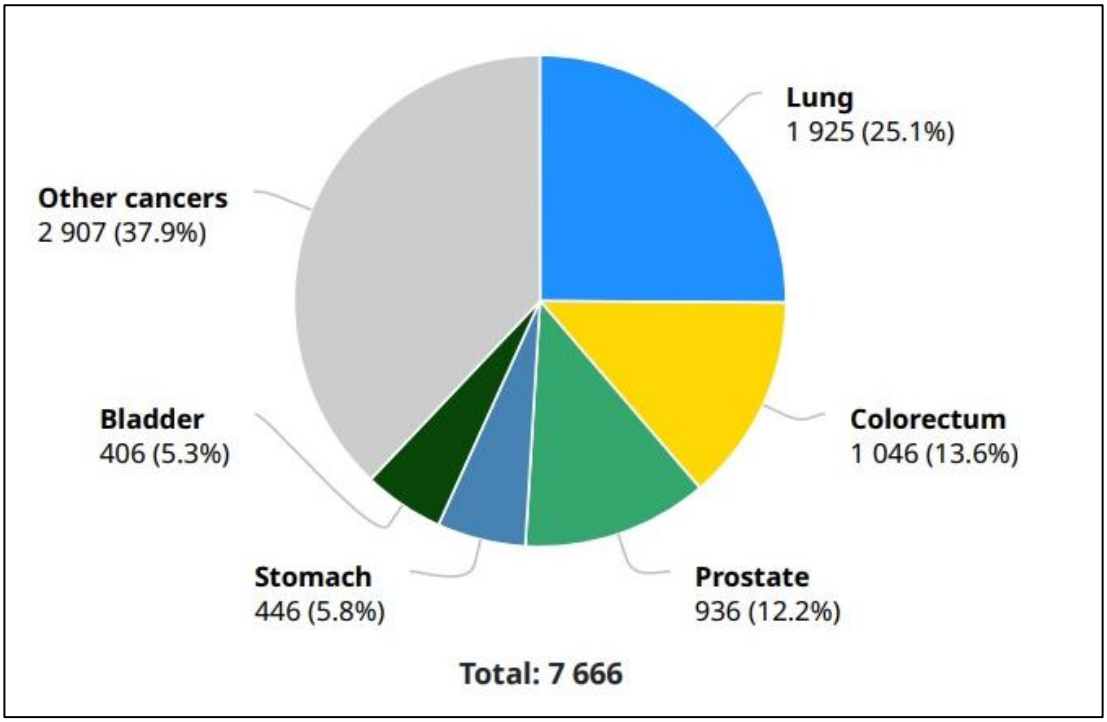
Prema podacima Registra za rak za 2017., u Hrvatskoj se rak prostate nalazi na prvom mjestu, sa 21% od ukupnog broja novootkrivenih malignoma kod muškaraca (Slika 1). Tijekom iste godine zabilježeno je 785 smrtnih slučajeva karcinoma prostate od ukupno dijagnosticiranih 2794 slučajeva [3].



Slika 1. Najčešća sijela raka kod muškaraca u Hrvatskoj u 2017. godini

Izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zagreb: Registar za rak Republike Hrvatske: Incidencija raka u Hrvatskoj 2017- Bilten 42

Uvidom u dostupne statističke podatke za Bosnu i Hercegovinu (BiH), karcinom prostate nalazi se na trećem mjestu, ako se izuzmu nemelanomski tumori kože. Učestalost karcinoma prostate u BiH je 12.2 % ili 936 novooboljelih u 2018. Tijekom iste godine zabilježeno je 467 smrtnih slučajeva karcinoma prostate. Obzirom na to da BiH nema jedinstveni registar za rak, podaci su preuzeti od Svjetske zdravstvene organizacije, objavljenim na mrežnim stranicama Globocan za 2018. godinu [4].



Slika 2. Broj novodijagnosticiranih slučajeva karcinoma u BiH

Izvor:https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/70-bosnia-and-herzegovina-fact-sheets.pdf Globocan 2018

U istraživanju Siegel i suradnici, navodi se da se rak prostate javlja kod 29% muškaraca starosne dobi od 30-40 godina, odnosno 64% kod muškaraca starosne dobi od 60-70 godina. U istom radu referira se da je u riziku od dijagnoze karcinoma prostate jedan od šest muškaraca, a u riziku smrti od karcinoma prostate je 1 od 35 muškaraca. Do 2030. godine očekuje se da će postotak muškaraca starijih od 65 godina doseći oko 20% populacije, a ta starosna dob je u povećanom riziku za razvoj karcinoma prostate [5].

Liječenje karcinoma prostate, osim hormonske terapije koja se aplicira sustavno, uključuje i lokalni tretman bilo radioterapijom bilo operacijom. Obzirom na značajan komorbiditet koji zaostaje nakon operativnog zahvata, sve češće se u radikalnom pristupu koristi radioterapija kao terapija izbora.

RTOG (*engl*. Radiation Therapy Oncology Group) utemeljena je 1968. godine pod pokroviteljstvom Dr. Simon Kramer kao grupa za provođenje znanstvenih istraživanja na polju radijacijske onkologije. Prvi objavljeni znanstveni rad ove grupe je uporaba Methotrexate u adjuvantnom tretmanu malignih tumora glave i vrata. Od njenog utemeljenja grupa je do danas publikovala 300 protokola u dosadašnjim istraživanjima gdje je uključeno više od 60.000 pacijenata.

RTOG 01-26 je faza III randomizirana klinička studija, provedena u periodu 2002-2008. godine. Nakon razdoblja praćenja od 8.4 godine, analizirane su razlike u ishodima liječenja 1.499 bolesnika s karcinomom prostate srednjeg rizika. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine. Kod prve skupine radikalna RT je isporučena primjenom doze od 79,2 Gy u 44 frakcije, a kod druge skupine RT je isporučena sa dozom od 70,2 Gy u 39 frakcija (1,8 Gy po frakciji za obje skupine). Primjena doze od 79,2 Gy rezultirala je boljom biokemijskom kontrolom bolesti, s povećanom razinom kasnih terapijskih komplikacija, dok razlike u duljini ukupnog preživljavanja nisu registrirane [6]. Rezultati ove i drugih slično dizajniranih studija ukazuju na prednost provođenja radikalne radioterapije primjenom doze >72 Gy, uz odgovarajuću poštedu organa od rizika OAR (*engl.* Organs At Risk).

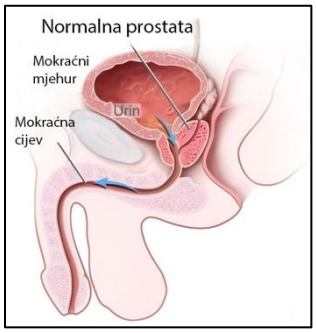
Liječenje radioterapijom podrazumjeva isporuku terapijske doze na prostatu. Zbog bliske anatomske povezanosti sa okolnim zdravim organima mokraćni mjehur i rektum, isporuka kurativne doze u ovoj regiji predstavlja tehnološki izazov. Uvođenjem tehnika ozračivanja sa moduliranim snopovima pojavio se problem velikog broja monitorskih jedinica. Postoji manji broj studija koji povezuju nominalno velike doze zračenja sa pojavom sekundarnih malignoma, a ovu svoju tvrdnju temelje na pretpostavci da prilikom isporuke velikog broja monitorskih jedinica, a samim tim i produkcijom velike doze zračenja, povećava se količina rasutog zračenja kao i efekt curenja kroz kolimacijski sustav [7].

1.2. Etiologija raka prostate

Etiologija raka prostate nije razjašnjena. Smatralo se da postoji snažna veza između razvoja bolesti i androgenih hormona (testosterona). Uz dob, čimbenici rizika za rak prostate uključuju i nasljedne čimbenike (odgovorne za 5 do 10% slučajeva), etničko podrijetlo (najveća je učestalost među crnom rasom) i infekcije (bakterije, virusi). U Europi i Americi pripadnici bijele rase imaju srednji rizik od razvoja bolesti, osim Skandinavaca, među kojima je učestalost ove bolesti najveća u Europi. Rezultati epidemioloških studija također ukazuju na utjecaj načina života na povećanje rizika od raka prostate (prehrana bogata crvenim mesom, nedovoljna tjelesna aktivnost, alkohol, pušenje, seksualno ponašanje) [8].

1.3. Anatomija prostate

Prostata (lat. prostata) je žljezdano-mišićni organ koji pripada muškom reproduktivnom sustavu. Anatomski, prostata se nalazi u zdjelici, u nivou simfize i stidnih, pubičnih, kostiju. Anterirono (ventralno) od prostate nalazi se mokraćni mjehur, a posteriorno (dorzalno) nalaze se sjemenske vezikule, koje su vrlo često uz prostatu u ciljnom volumenu zračenja, a dalje u dorzalnom smjeru je rektum (stražnje crijevo). Kranijalno od prostate su vijuge crijeva, a kaudalno je pod zdjelice. Parenhim prostate sastoji se od 30 do 50 tubulo-alveolarnih žlijezda obloženih jednim slojem kubičnog epitela. Žljezdane stanice prostate izlučuju sjemenu tekućinu koja je sastavni dio sperme, zajedno s izlučevinama testisa, sjemenovoda, sjemenskih mjehurića i bulbouretralnih žlijezda.



Slika 3. Anatomija prostate

Izvor: https://www.onkologija.hr/karcinom-prostate/)

Funkciju prostate reguliraju muški spolni hormoni (androgeni), od kojih je najvažniji testosteron. Ima oblik kestena, po čemu je i dobila ime, prosječnih dimenzija (SI 3 do 4 cm, LL 4 do 5 cm i AP oko 2,5 cm. Vrh prostate (apex prostate) je okrenut prema dolje, a baza prema gore. Svojom bazom intimno naliježe na dno mokraćnog mjehura dok sjemenski mjehurići (vesiculae seminales) naliježu na stražnji i donji zid mjehura. Na bočnim stranama prostate (facies inferolateralis) nalazi se bogati venski pleksus (plexus prostaticus). Stražnja strana prostate (facies posterior) okrenuta je prema prednjem zidu rektuma. Prostata okružuje početni dio uretre (ostium urethrae internum) u koji se ulijevaju i ejakulacijski kanali (ductus ejaculatorii) i sjemenski mjehurići (vesiculae seminales). Podijeljen je na pet morfoloških dijelova - režnjeva: desni i lijevi (lobus dexter et sinister), prednji i stražnji (lobus anterior et posterior) i srednji režanj (lobus medius). Bogata mreža limfnih žila dovodi limfu do regionalnih limfnih čvorova, a to su: vanjski ilijačni limfni čvorovi, unutarnji ilijačni limfni čvorovi, obturatorni limfni čvorovi, zajednički ilijačni limfni čvorovi, presakralni limfni čvorovi [9].

1.4. Patohistologija

Rak prostate najčešće nastaje iz parenhimskih stanica periferne zone. Oko 75% karcinoma javlja se u stražnjem režnju. Primarni rak prostate u preko 95% slučajeva je adenokarcinom koji nastaje iz epitela žljezdanih struktura prostate i može biti acinarnog ili duktalnog podrijetla, dok se kod 5% pacijenata radi o duktalnom karcinomu podrijetlom od kanalića prostate.

Za ocjenjivanje stupnja promjene malignih stanica karcinoma prostate u usporedbi s normalnim parenhimskim stanicama na temelju mikroskopskog pregleda koristi se Gleason-ov zbroj, GS (*engl.* Gleason Score). Rezultat GS 1 ukazuje na stanice raka koje su vrlo slične stanicama normalnog tkiva prostate, dok GS 5 rezultat ukazuje na znatno promijenjene stanice raka u odnosu na izgled normalnih stanica prostate.

Budući da je razina izmjene tumorskih stanica u tumoru heterogena, uzimaju se uzorci iz dva dijela bioptata iz zona koji su najviše pogođeni karcinomom prostate i

utvrđuje se GS za svaki pojedinačni uzorak. Ukupni GS određuje se zbrajanjem, u rasponu od 2-10. Niski GS (1-5) ukazuje na slabiji biološki potencijal i tendenciju usporenog rasta tumora, GS (6-7) ukazuje na srednju razinu agresije, a GS (8-10) na izraženu agresivnost i tendenciju bržeg i agresivnijeg rasta tumora (Tablica 1.).

Tablica 1. Histološki gradus karcinoma prostate i Gleason zbroj

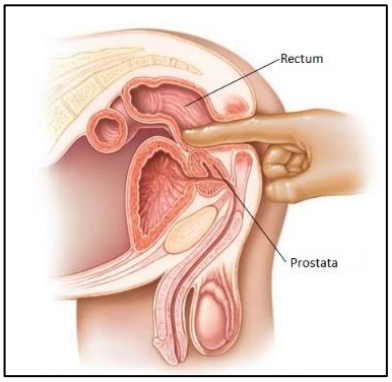
Gradus	**Gleason zbroj (GS)**	**Gleason uzorak**
1	<6	< 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 ili 10	4+5, 5+4, 5+5

Kako bi se definirao histološki stupanj tumora (G), kao parametar diferencijacije raka i predviđanje njegove agresivnosti, postoji konsenzus Međunarodnog društva za urološku patologiju iz 2014. godine (*engl*. ISUP, International Society Of Urologic Pathology) koji uzima u obzir GS i promjene u strukturi tkiva žlijezde prostate i definira pet razina / skupina raka prostate, čiji porast (G1-G5) ukazuje na slabiju diferencijaciju stanica raka i agresivniji rast tumora [10].

1.5. Dijagnostika raka prostate

Rak prostate u početnim stadijima obično ne daje nikakve simptome. Razlog ovakve kliničke slike je specifičnost njegovog rasta, koji se najprije javlja u rubnim dijelovima prostate i tek u kasnijoj fazi vrši pritisak na intraprostatični dio uretre, što u konačnici otežava mokrenje. S druge strane, ako se bolest dijagnosticira u ranoj fazi, većina karcinoma prostate može se uspješno liječiti i izliječiti. Kako bi se dijagnosticirala bolest i stadij njenog širenja, koriste se sljedeće metode: digito-retalni pregled, slikovne metode, biokemijske metode kao i biopsija prostate.

1.5.1. Digito-rektalni pregled



Slika 4. Digito-rektalni pregled

Izvor: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/prostate-cancer/multimedia/digital-rectal-exam/img-20006434

Rak se može javiti u bilo kojem dijelu prostate, ali klinički se najčešće otkriva u im perifernim dijelovima, koji se nalaze posterolateralno od uretre i lako su dostupni rektalnom palpacijom (stražnji režanj) (Slika 4). Kroz prednji zid rektuma, prostata se palpira kao ovalna, glatka i elastična tvorevina (obično promjera 3-4 cm), koja je jasno razgraničena od okolnih anatomskih struktura. Palpacija zadebljanja ili čvora u prostati, obično uz nejasno razgraničenje od okoline, može ukazivati na prisutnost tumora.

1.5.2. Slikovne metode

Klasični i/ili transrektalni ultrazvučni pregled, magnetska rezonancija (*engl*. MRI, Magnetic Resonance Imagining), kompjuterizirana tomografija (*engl*. CT, Computer Tomography), scintigrafija skeleta i PET s kolinom (*engl*. PET, Positron Emission Tomography), su najčešće korištene slikovne (*engl*. imaging) metode. One s velikom sigurnošću mogu dijagnosticirati promjene u prostati i organima u kojima je došlo do metastatskog širenja bolesti. Svaka od navedenih dijagnostičkih metoda ima svoje prednosti i ograničenja. Određivanje stadija bolesti definira se TNM stadijem (*engl*. Tumor, Nodes, Metastases), uz modificiranje prema AJCC (*engl*. American Joint Committee On Cancer) te izravno utječe na odluku o onkološkom liječenju.

1.5.2.1. Transrektalni ultrazvuk

Transrektalni ultrazvuk daje podatke o lokalnom širenju bolesti. Brzi tehnološki razvoj transrektalnih ultrazvučnih uređaja uključuje upotrebu visokih frekvencija, širokopojasnu tehnologiju, boju i "power doppler", što omogućuje prikaz vrlo malih promjena u ehogenosti u tkivu prostate.

1.5.2.2. Magnetska rezonancija i kompjuterizirana tomografija

Primjena MRI i CT snimanja omogućuje procjenu lokalnog (periprostatičnog) i regionalnog širenja bolesti, kao i dijagnozu udaljenih metastaza. Na CT snimci, zbog rezolucije, odnosno gustoće tkiva, najčešće nije moguće razlučiti tumor lokaliziran unutar prostate od okolnog zdravog tkiva prostate. Za razliku od CT snimke, MRI snimanje može otkriti i male nodularne promjene unutar tkiva prostate. No, zbog smanjene specifičnosti dijagnostičke metode teško je razlikovati benigne od malignih tumora.

Primjena multiparametrijskog MRI snimanja prostate, kombinirajući anatomske i funkcionalne podatke, omogućuje bolju vizualizaciju i karakterizaciju nodularnih promjena, kao i raspoznavanje agresivnijih dijelova unutar vidljivog tumora zahvaljujući različitoj diferencijaciji tkiva. Multiparametrijski MRI također omogućava detaljnu procjenu mogućeg početnog širenja tumora prostate na okolne, susjedne anatomske strukture (sjemeni mjehurići, neurovaskularni (živčano-krvnožilni) snop, mokraćni mjehur, rektum), što je važan podatak za planiranje daljnjeg liječenja. Uz gore navedeno, multiparametrijski MRI pregled je najvrijednija metoda za procjenu stanja prostatične lože, u bolesnika s biokemijskim relapsom bolesti nakon radikalne prostatektomije ili postoperativne radioterapije.

Dijagnoza infiltracije limfnih čvorova pomoću CT i MRI snimanja temelji se na procjeni njihove veličine, prema RECIST (*engl*. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterijima.

1.5.2.3. Pozitronska emisiona tomografija

PET-CT snimanje s kolinom i membranskim protutijelom specifičnim za prostatu Ga^{68} (*engl*. PSMA, Prostate Specific Membrane Antigen) pokazalo se vrlo učinkovitim u dijagnosticiranju recidiva bolesti nakon završenog inicijalnog liječenja [11]. Osim u cilju dijagnosticiranja promjena na razini prostatične lože, regionalnih limfnih čvorova ili udaljenih metastaza, ovi slikovni podaci se također koriste za precizno određivanje ciljnog volumena i planiranje postoperativne "salvage" radioterapije.

1.5.3. Biokemijske pretrage

Biokemijske pretrage krvi: uz standardne krvne pretrage (krvna slika, alkalna fosfataza, hepatogram, urea, kreatinin) mogu ukazivati na promjene u funkcioniranju određenih organskih sustava. U liječenju karcinoma prostate obvezno je utvrditi vrijednost PSA (*engl*. Prostate Specific Antigen). PSA je proteaza koju izlučuju normalne i maligno promijenjene stanice prostate, a povišene vrijednosti gotovo su uvijek prisutne i u ranim fazama raka prostate. Iako povišene vrijednosti PSA mogu biti prisutne i kod benigne hipertrofije prostate i prostatitisa različitih etiologija, PSA se uspješno koristi kao dio probirnih programa i za ranu dijagnozu (asimptomatskog) karcinoma prostate. Vrijednost PSA iznad 10 ng/ml ukazuje da je vjerojatnost prisutnosti raka prostate veća od 50% [12]. Praćenje dinamike promjena vrijednosti PSA prije i nakon terapije ima glavnu ulogu u procjeni učinkovitosti liječenja.

1.5.4. Biopsija prostate

Biopsija prostate je invazivni dijagnostički postupak i provodi se kod svih pacijenata kod kojih se sumnja na tumor prostate. Biopsijom se dobija uzorak tkiva za patohistološku (PH) analizu i potvrdu zloćudne bolesti. PH izvještaj sadrži prognostičke parametre poput histološkog gradusa (G) i GS koji, uz slikovno određivanje TNM stadija bolesti, utječu na odluku o daljnjem onkološkom liječenju. Biopsija se najčešće provodi pod kontrolom ultrazvuka uz primjenu specijalnih transrektalnih sondi, s kanalom za biopsije. Koristi se transrektalni ili transperinealni

put, standardno se uzima 12 uzoraka (cilindra), koji se dalje šalju na patohistološku obradu.

1.6. Stadiji raka prostate

Određivanje stadija tumora zasniva se na niz objektivnih parametara prikupljenih u tijeku dijagnostičke obrade bolesnika. Najčešće korištena klasifikacija za definiranje tumora prostate je TNM klasifikacija [13]. Također se na svjetskoj razini koristi i AJCC klasifikacija kliničkih stadija i prognostičkih skupina. Slovo T kod TNM klasifikacije označava veličinu i lokalizaciju primarnog tumora, slovo N označava status limfnih čvorova i eventualnu limfnu invaiju, dok se slovo M koristi za izražavanje stupnja proširenosti bolesti u smislu udaljenih metastaza. Određivanje stadija bolesti je od iznimnog značaja za buduću strategiju lječenja maligne bolesti. U kliničkoj praksi razlikujemo kliničku i patološku procjenu stadija. Klinička procjena temelji se na razini PSA, CT ili MRI nalaza kao i nalaza digitorektalnog pregleda, dok se patološki stadij bolesti određuje temeljem patohistološkog nalaza uzorka biopsije ili operativnog materijala (Tablica 2. i 3.).

Tablica 2. TNM klasifikacija raka prostate

T - Primarni tumor
TX - Primarni tumor se ne može procijeniti
T0 - Nema dokaza primarnog tumora
T1 - Tumor je prisutan, ali se ne može otkriti klinički ili pomoću slikovnih Metoda
T1a - Tumor je slučajno pronađen u manje od 5% tkiva prostate nakon resekcije prostate iz drugih razloga
T1b - Tumor je slučajno pronađen u više od 5% tkiva resecirane prostate

T1c - Tumor je nađen biopsijom iglom, a koja je učinjena zbog povišene razine PSA

T2 - Tumor se može napipati digitorektalnim pregledom, ali se nije proširio izvan prostate

T2a - Tumor se nalazi u manje od pola jednog režnja prostate

T2b - Tumor se nalazi u više od pola jednog režnja prostate

T2c - Tumor se nalazi u oba režnja prostate

T3 - Tumor se proširio kroz kapsulu prostate

T3a - Tumor se proširio kroz kapsulu na jednoj ili na obje strane

T3b - Tumor je zahvatio jedan ili oba sjemena mjehurića

T4 - Tumor se proširio na susjedne strukture (vanjski sfinkter, rektum, mišiće levatore i/ili zdjelični zid)

N - Regionalni limfni čvorovi

NX - Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti

N0 - Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N1 - Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima

M - Udaljene metastaze

MX - Udaljene metastaze se ne mogu procijeniti

M0 - Nema udaljenih metastaza

M1 - Udaljene metastaze
M1a - U ne-regionalne limfne čvorove
M1b - Kosti
M1c - Druga mjesta

Tablica 3. AJCC klasifikacija kliničkih stadija tumora prostate

Klinički stadij	**TNM stadij**
Stadij I	cT_{1a}, N_0, M_0, PSA<10, G1; cT_{2a} N_0, M_0, PSA<10, G1; pT_2 N_0, M_0, PSA<10, G1
Stadij IIA	cT_{1a-c},N_0,M_0,PSA≥10<20,G1; cT_{2a} N_0, M_0, PSA≥10<20,G1; p T_2 N_0, M_0, PSA≥10<20, G1; cT_{2b} N_0, M_0, PSA<20, G1 c T_2 N_0, M_0, PSA<20, G1
Stadij IIB	T_1-T_2, N_0, M_0, PSA<20, G2
Stadij IIC	T_1-T_2, N_0, M_0, PSA<20, G3; T_1-T_2, N_0, M_0, PSA<20, G4
Stadij IIIA	T_1-T_2, N_0, M_0, PSA≥20, G1-G4
Stadij IIIB	T_3-T_4-, N_0, M_0, Bilo koji PSA, G1-G4
Stadij IIIC	Bilo koji T; N_0; M_0; Bilo koji PSA, G5
Stadij IVA	Bilo koji T; N_1; M_0; Bilo koji PSA,Bilo koji G

Stadij IVB	Bilo koji T, Bilo koji N, M_1, Bilo koji PSA, Bilo koji G

Na temelju kliničkih studija koji uzimaju u obzir klinički stadij, razinu PSA i GS u uporabi su nomogrami koji sa visokom razinom sigurnosti (do 95%) mogu predvidjeti patološki (pT, pN) stadij bolesti. Nomogrami uključuju procjenu patohistološkog stadija tumora lokaliziranog u prostati, kao i proširenost bolesti izvan prostate i stupanj infiltarcije regionalnih limfnih čvorova. U kliničkoj praksi se najčešće koriste Partin-ove tablice, a praktičnu vrijednost/uporabu također ima i Roach-ova formula, pomoću koje se kod klinički lokaliziranih tumora prostate, na temelju vrijednosti predterapijskog PSA i GS, moguće izračunati vjerojatnost širenja bolesti ekstrakapsularno, u regionalne limfne čvorove i sjemenske vezikule (Tablica 4. i 5.).

Tablica 4. Roach-ove formule za izračun rizika lokalnog širenja bolesti [14]

	Formula	**Limiti**
N+	2/3 PSA + [(GS-6) x10]	15 = granična vrijednost < 15 = rizik za N+ do 6% >15 = rizik za N+ do 40%
SV+	PSA+ [(GS- 6) x10]	13 = granična vrijednost < 13 = rizik za SV+ do7% >13 = rizik za SV+ do 37%
ECE	3/2 PSA+ [(GS -3) x10]	CR ≤ 33 rizik za ECE do 21.9% CR 34-66 rizik za ECE do 46,3% CR 67-10% rizik za ECE do 83.7%

(N+) procjena rizika širenja bolesti u regionalne limfne čvorove; (SV+) procjena

rizika za invaziju sjemenskih vezikula; ECE (*engl*. Extra Capsular Extension) procjena rizika za ekstrakapsularno širenje; CR (*engl*. Calculated Risk) kalkulirani rizik; izračunati vrijednosti limita (%).

Tablica 5. Definiranje rizičnih skupina i preporučene dijagnostičke pretrage za određivanje stadija bolesti prema NCCN (*engl*. National Comprehensive Cancer Network) smjernicama [15]

Skupina sa vrlo niskim rizikom: T_{1c} + GS<6/G1 + PSA<10 + pozitivna manje od 3 bioptička uzorka, manje od 50% karcinoma prisutno u svakom uzorku + PSA denzitet <0.15ng/ml/g. Daljnje slikovno dijagnosticiranje i molekularno testiranje nije indicirano.
Skupina sa niskim rizikom: T_1-T_{2a} + GS<6/G1 + PSA<10. Daljnje slikovno dijagnosticiranje i molekularno testiranje nije indicirano. Razmotriti molekularno testiranje (u cilju individualiziranja tretmana) ako je očekivano preživljavanje ≥10 godina.
Skupina sa srednjim rizikom i povoljnim prognostičkim parametrima: T2b -T2c ili GS 3+4=7/G2 ili PSA 10-20 ng/ml + manje od 50% pozitivnih bioptičkih uzoraka. U okviru slikovnog dijagnosticiranja ne preporučuje se scintigrafija skeleta, osim kada Partin/Roach nomogrami pokazuju vjerojatnoću infiltracije limfnih čvorova, tada uraditi slikovno dijagnosticiranje trbuha i zdjelice.
Skupina sa srednjim rizikom i nepovoljnim prognostičkim parametrima: T2b -T2c ili GS 3+4=7/G2 ili GS 4+3=7/G3 ili PSA 10-20. U okviru dijagnosticiranja treba uraditi scintigrafiju skeleta za T2 + PSA>10 ng/ml, a slikovno dijagnosticiranje trbuha i zdjelice ako Partin/Roach nomogrami pokazuju vjerojatnost infiltracije limfnih čvorova.
Skupina sa visokim rizikom: T3a ili GS 8/G4 ili GS 4+5=9/G5 ili PSA>20. U okviru dijagnosticiranja treba uraditi scintigrafiju skeleta, a slikovno dijagnosticiranje trbuha i zdjelice ako Partin/Roach normogrami pokazuju mogućnost infiltracije

limfnih čvorova.
Skupina sa vrlo visokim rizikom: T3b-T4 ili primarni Gleason uzorak 5 ili više od od 4 uzorka GS 8-10/G4 ili G5. U okviru dijagnosticiranja treba uraditi scintigrafiju skeleta, a slikovno dijagnosticiranje trbuha i zdjelice ako Partin/Roach normogrami pokazuju vjerojatnoću infiltracije limfnih čvorova.
Skupina s regionalno raširenom bolešću: Bilo koji T, N1, M0 - Slikovno dijagnosticiranje provedeno u okviru određivanje stadija bolesti.
Skupina s metastatskom bolešću: Bilo koji T, bilo koji N, M1 - Slikovno dijagnosticiranje provedeno u okviru određivanje stadija bolesti.

Na temelju kliničkog stadija, rezultata PSA i Gleason zbroja, pacijenti s rakom prostate klasificiraju se u rizične skupine, što služi za definiranje prognoze i planiranje daljnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Kod osoba kojima je dijagnosticiran početni stadij bolesti u poodmakloj životnoj dobi, na temelju procjene kliničkog stanja, očekivanog trajanja života i potencijalnih terapijskih rizika, te zaključka da aktivni terapijski pristup ne bi poboljšao ukupne ishode liječenja, uzima se u obzir samo "pažljivo praćenje" pacijenta (*engl*. watchful waiting), koje podrazumjeva redovito praćenje kliničkih i biokemijskih parametara (Tablica 6.).

Tablica 6. Metode liječenja karcinoma prostate prema prognostičkim skupinama NCCN (*engl*. National Comprehensive Cancer Network) smjernice

Klinički lokalizirana bolest	
Prognostička skupina	**Terapija**
Skupina vrlo/niskog rizika	Pažljivo praćenje; (ili) Brahiterapija; (ili) Radikalna prostatektomija; (ili) Radikalna radioterapija

Skupina srednjeg rizika	Pažljivo praćenje; (ili) Brahiterapija; (ili) Radikalna prostatektomija; (ili) Radikalna radioterapija +/- neoadjuvantna ADT (androgen deprivacijska terapija)
Skupina visokog rizika	Neoadjuvanta ADT + Radikalna radioterapija + Adjuvant ADT; Radikalna prostatektomija + zdjelična limfadenektomija

1.7. Liječenje raka prostate

Odluku o lječenju raka prostate donosi multidisciplinarni tim sačinjen od liječnika različitih specijalnosti (radijacijski onkolog, urolog, medicinski onkolog, patolog, radiolog) i donosi se u ovisnosti o histopatološkoj dijagnozi, stadiju bolesti, procjeni čimbenika rizika, kliničkog stanja bolesnika kao i očekivanog životnog vijeka. Liječenja raka prostate ovisno o pristupu se dijeli na palijativno i radikalno. Palijativni pristup podrazumjeva ublažavanje simptoma i poboljšanje kvalitete preostalog života, u ovom pristupu ne očekuje se izlječenje primarne bolesti. Radikalni pristup ima za cilj izlječenje pacijenta od primarne bolesti. Radikalna radioterapija je metoda izbora u liječenju lokaliziranog i lokalno uznapredovalog raka prostate, a zahvaljujući napretku tehnologije, u novije vrijeme koristi se i u određenim slučajevima liječenja metastatske bolesti. Osnovni cilj radioterapije je isporuka kurativne doze zračenja na ciljni volumen, uz istodobnu poštedu okolnih zdravih tkiva. Zbog fizioloških funkcija punjenja i pražnjenja mokraćnog mjehura i rektuma, njihov položaj i volumen se tijekom dana mijenja, uzrokujući tako i pomijeranje prostate. Upravo iz tog razloga, precizna isporuka radioterapijske doze na prostatu i pošteda okolnih struktura predstavlja veliki izazov. U procesu radioterapijskog lječenja raka prostate u rutinskoj primjeni je više radioterapijskih tehnika. Povijesno gledano standard u radioterapijskom lječenju raka prostate predstavlja

trodimenzionalna (3D) konformalna radioterapija. U novije vrijeme, s razvojem tehnologije i usavršavanjem radioterapijske opreme, od kompjuterizrane tomografije (CT) za pripremu pacijenta za zračenje, sofisticirane opreme za imobilizaciju, do suvremenih linearnih akceleratora opremljenih kompleksnim software-skim alatima, započela je era preciznog radioterapijskog lječenja, i to: DCAT (*engl*. Dynamic Conformal Arc Therapy), IMRT (*engl*. Intensity Modulated Radiation Therapy) intenzitetom modulirana radioterapija i VMAT (*engl*. Volume Modulated Radiation Therapy) volumno modulirana lučna terapija. RA (*engl*. Rapid Arc) je zaštićeno ime za VMAT američke tvrtke Varian Medical Systems. Navedene tehnike su najsuvremenija tehnološka inačica koja omogućava preciznu isporuku propisane doze na volume od interesa uz istodobnu maksimalnu poštedu okolnog zdravog tkiva. Osim navedenih tehnika pripreme i planiranja tretmana, precizna provedba ovisi i o individualiziranoj kontroli kvalitete radioterapijskog plana prije provođenja radioterapije. Najčešće korišteni terapijski pristupi u liječenju tumora prostate su: kirurgija, hormonska terapija, kemoterapija i radioterapija

1.7.1. Kirurgija

Radikalna prostatektomija terapijska je opcija kod pacijenata kojima je dijagnosticiran lokalizirani karcinom prostate s malim rizikom (stadij I i II), ako je očekivano preživljenje ≥10 godina i ako nema ozbiljnih popratnih bolesti, kao moguća kontraindikacija za ovu operaciju [16]. Izvodi se uklanjanjem prostate, sjemenih vezikula i regionalnih (zdjeličnih) limfnih čvorova, koristeći tri kirurška pristupa: retropubična radikalna prostatektomija pri kojoj se prostata sa sjemenskim vezikulama i regionalnim limfnim čvorovima uklanja suprapubičnim kirurškim rezom. Perinealna radikalna prostatektomija: prostata sa sjemenskim vezikulama uklanja se operativnim rezom između skrotuma i anusa, dok se regionalni limfni čvorovi uklanjaju drugim rezom na trbuhu. Laparoskopska i robotski potpomognuta radikalna prostatektomija: izvodi se trbušnim pristupom, prema načelima retropubične radikalne prostatektomije. Koristeći suvremenu laparoskopsku opremu i sofisticiranu tehnologiju, omogućuje trodimenzionalni prikaz operativnog polja, uz kontrolu kretanja laparoskopskih instrumenata. Prednosti primjene ove kirurške

metode su manja invazivnost, niža razina intraoperativnih komplikacija, manji gubitak krvi i potrošnja analgetika, što sve skupa skraćuje trajanje operativnog postupka i pacijentov boravak u bolnici. Budući da su nakon operacije prostate moguće komplikacije u obliku urinarne inkontinencije i impotencije, kirurško liječenje izvodi se samo ako se očekuje trajno izlječenje. Primjena suvremenih operativnih tehnika omogućuje bolje poštedu živaca koji kontroliraju mokrenje i erekciju, pa se smanjuje postotak spomenutih komplikacija [17]. Operacija se također može koristiti kao palijativna metoda liječenja kod uznapredovale bolesti, kada veličina tumora sprječava ispuštanje mokraće. Korištenjem kirurškog instrumenta umetnutog u uretru, dio prostate i tumor uklanjaju se transuretralnom resekcijom čime se omogućava nesmetana drenaža urina.

1.7.2. Sistemsko liječenje raka prostate

Rak prostate uzrokovan je zloćudnom transformacijom normalnih stanica prostate, čiji rast i funkciju u velikoj mjeri reguliraju androgeni hormoni, pa stanice raka prostate uglavnom ovise o utjecaju tih hormona.

Kako većina karcinoma prostate u svojim stanicama sadrži receptore za androgene, hormonska terapija se zasniva na snižavanju nivoa androgena u cirkulaciji i blokadi utjecaja androgenih hormona na rast tumorskih stanica. Najčešće primenjivani oblici hormonske terapije karcinoma prostate su:

- Orhidektomija: operativno odstranjivanje testisa – kirurška kastracija;
- Primjena agonista LH/RH hormona (lijekova koji spriječavaju stvaranje androgena) – medikamentozna ili kemijska kastracija;
- Primjena antiandrogena (lijekovi koji blokiraju djelovanje androgena);
- Potpuna androgena blokada – istovremena primjena LH/RH agonista i perifernih antiandrogena

Hormonska terapija se, u kombinaciji sa radioterapijom, primjenjuje u liječenju lokoregionalno uznapredovalog karcinoma prostate, dok se u metastatskom stadiju

bolesti primjenjuje kao osnovni vid liječenja (ponekad u kombinaciji radioterapijom, kemoterapijom, ciljanom terapijom).

Kemoterapija se koristi za liječenje metastatske bolesti, u ranim fazama i onda kada hormonska terapija više nije učinkovita, u tzv. kastracijski rezistentnoj bolesti. Najčešće se koriste pripravci taksana, kabazitaksel, mitoksantron, karboplatina, ponaosob ili u kombinaciji. U novije vrijeme u smjernicama za liječenje metastatskog karcinoma prostate također su u uporabi i određene vrste imunoterapije (sipuleucel-T, pembrolizumab), kao i ciljana terapija PARP inhibirorima kod određenih bolesnika [15].

1.7.3. Principi primjene radioterapije u liječenju karcinoma prostate

Radioterapija se koristi u liječenju svih stadija karcinoma prostate. Izvodi se kao teleradioterapija rendgenskim zrakama, protonima, elektronima i neutronima i kao LDR (*engl*. Low Dose Rate) brahiterapija niskom brzinom doze i HDR (*engl*. High Dose Rate) brahiterapija visokom brzinom doze.

1.7.3.1. Brahiterapija

Brahiterapija je vrsta radioterapije gdje se izvor zračenja postavlja unutar tijela bolesnika. Ova metoda omogućava isporuku značajno veće doze zračenja na željeni volumen nego teleterapijom, a također osigurava izodoznu distrubiciju koja nabolje konformira oko ciljnog volumena i na taj način istodobno maksimalno štedi okolna zdrava tkiva. Brahiterapija se prema brzini doze dijeli na LDR i HDR brahiterapiju. U liječenju raka prostate koriste se trajni LDR implantati i to: radioaktivni iod (I^{125}), paladij (Pd^{103}) i cezij (Cs^{131}) ili privremeni HDR implantati, kao što je iridij (Ir^{192}). Brahiterapijska tehnika koja se primjenjuje u liječenju raka prostate naziva se intersticijska. Kod LDR tehnike sa trajnim implantima operativnim putem se, pomoću igala u tkivo prostate, implantiraju titanijske kapsule malog promjera koje sadrže radioaktivni izotop (radioizotop). Radioizotopi su beta-emiteri malog dometa i relativno kratkog vremena poluraspada. Broj i aktivnost kapsula kao i njihova

raspodijela zavisi od veličine prostate kao i od doze zračenja koja se planira aplicirati. Ovako postavljeni implantati ostaju trajno unutar tijela pacijenta. Njihova aktivnost je prilagođena na način da nakon određenog vremena, najčešće 6 vremena poluraspada, apliciraju terapijsku dozu na prostatu, te da njihova rezidualna aktivnost bude 0. Druga najčešće primjenjivana metoda je postavljanje privremenog HDR implantata. U tom slučaju koriste se igle različitog promjera koje služe kao nosači radioaktivnog izvora, tzv. igle vodilice. Igle se apliciraju unutar prostate transperinealnim putem, u općoj anesteziji i pod kontrolom ultrazvuka. Broj i raspored igala je definiran tako da pokriva cijeli volumen prostate. U ovom postupku ozračivanje se provodi uz pomoć HDR uređaja za naknadno punjenje (*engl*. afterloader), aparata koji u sebi kao izvor koristi jednu titanijumsku kapsulu punjenu sa HDR izotopom Ir^{192}. Opisane igle – vodilice se spajaju sa fleksibilnim cjevčicama spojenim na aparat kojim se provodi brahiterapija po principu tzv. after-loading-a. Distribucija pozicija radioterapijskog izvora ovisit će o željenoj dozi i volumenu zračenja, prema radioterapijskom planu. Provodi se u više frakcija s razmakom od 8 sati, do apliciranja ukupne planirane doze.

1.7.3.2. Teleradioterapija

Teleradioterapija je terapija zračenjem kada je izvor zračenja izvan tijela pacijenta. Teleradioterapijski uređaji proizvode visokoenergijske snopove ionizirajućeg zračenja (fotone, elektrone, protone), koji se preciznim kolimacijskim sustavom usmjeravaju na ciljni volumen. Osnovni princip terapijskog djelovanja zračenja, radiobiološki, temelji se na oštećenjima izazvanim na razini stanice kao i oštećenjima genetskog materijala DNA, čime je onemogućen daljnji rast i dijeljenje stanice tumora. Manji udio ovih oštećenja izaziva trenutačnu smrt stanice, a veći dio učinka izazivaju slobodni visokoreaktivni radikali nastali interakcijom snopa ionizirajućeg zračenja s atomima tkiva (najčešće molekulom vode) koji u daljnjim biokemijskim procesima u samoj stanici izazivaju njezinu smrt. Osnovna karakteristika malignih stanica je njihova izrazita potentnost za diobu i na taj način posljedični rast tumora. Iz radiobiologije je poznato da su stanice u fazi diobe (dijeljenja) radiosenzitivnije te se na taj način izražava maksimalni letalni učinak radioterapije na maligna tkiva. Također je poznato da maligne stanice imaju slabiju

mogućnost reparacije u usporedbi s normalnim stanicama što direktno pogoduje liječenju radioterapijom. Provođenje radioterapije je kompleksan postupak u čijoj pripremi sudjeluje multidisciplinarni tim medicinskih stručnjaka koji čine: radiološki tehnolog (inženjer medicinske radiologije, medicinski fizičar i radijacijski onkolog). Proces obuhvaća više faza: pozicioniranje i imobilizaciju pacijenta, CT simulaciju, kombiniranje slikovnih modaliteta, delineacija ciljnih volumena i organa rizika, planiranje radioterapije i izrada plana zračenja, individualizirana kontrola kvalitete radioterapijskog plana, provođenje radioterapijskog tretmana na lineranom akceleratoru, slikovno vođenje radioterapijskog tretmana.

1.7.3.3. Priprema pacijenta za CT simulaciju prostate

Zbog specifičnog anatomskog položaja prostate u čijoj se neposrednoj blizini nalaze organi rizika, mokraćni mjehur i rektum, koji kao rezultat fizioloških varijacija mjenjaju svoj oblik i volumen, u primjeni je više protokola za kontrolu volumena mokraćnog mjehura i rektuma koji za krajnji cilj imaju reproducibilan položaj ovih organa. Priprema pacijenta podrazumjeva laganu hranu 1 dan prije simulacije i aplikaciju peroralnog kontrastnog sredstva za obilježavanje vijuga tankoga crijeva. Kao kontrastno sredstvo za per-os primjenu koristi se rastvor iodnih kontrastnih sredstava u vodi u omjeru od 10-15 ml na 1 litru vode. Pacijent se instruira da pola litre popije uvečer dok ostatak rastvora popije ujutro prije dolaska na CT sumulaciju. Poželjno je da pacijent ujutro spontano ili pomoću lijekova ima stolicu radi pražnjenja rektuma. Također najmanje 1 sat prije CT skeniranja poželjno je da pacijent ne mokri kako bi se osigurao umjereno popunjen mokraćni mjehur. Na 10 minuta prije skeniranja pacijentu se aplicira intravensko iodno kontrastno sredstvo niskog osmolariteta (Ultravist, Optiray itd), sa ciljem jasnog razgraničavanja baze prostate od mokraćnog mjehura.

1.7.3.4. CT simulacija, pozicioniranje i imobilizacija pacijenta

Pozicioniranje pacijenta za CT simulaciju raka prostate provodi se u supinacijskom položaju na ravnoj ploči CT simulatora uz primjenu odgovarajućeg

sustava za imobilizaciju koji omogućava stabilni i reproducibilni terapijski položaj, s rukama savijenim u laktu i postavljenim na prsa, dok su noge savijene u koljenima, i ispod kojih je postavljen odgovarajući podmetač (Slika 5). Referentne markacije kod simulacije raka prostate su: transverzalni laser prolazi na polovici zdjelične regije 3-5 cm iznad pubične simfize, koronarni laser postavlja se na polovici AP dijametra pacijenta, dok sagitalni laser prolazi medijalnom linijom pacijenta. Projekcije lasera obilježavaju se markerom na koži pacijenta, a preko njih postavljaju se radiološki vidljivi marker, u obliku kuglica dijametra od oko 2-3 mm. Zona skeniranja/snimanja je definirana, i to kranijalno na spoju L2/L3 kralješka, a kaudalno na 3 - 4 cm ispod sjedne kosti. Debljina sloja skeniranja je 2,5 mm. Nakon završetka skeniranja, serija CT snimki se importira u sustav za planiranje zračenja. U ovisnosti o posebnim zahtjevima radijacijskog onkologa u ovoj fazi može se uraditi i registracija simulacijske serije CT snimki s drugim slikovnim modalitetima (najčešće PET ili MRI). Kombinacija slikovnih modaliteta omogućava bolju vizualizaciju mekotkivnih struktura (MRI) kao i vizualizaciju zona sa patološki uvećanom metaboličkom aktivnošću (PET). Navedeno se najčešće koristi za delineaciju volumena kod tehnika gdje je neophodan ovakav pristup, npr. reiradijacija prostate sa SBRT tehnikom.



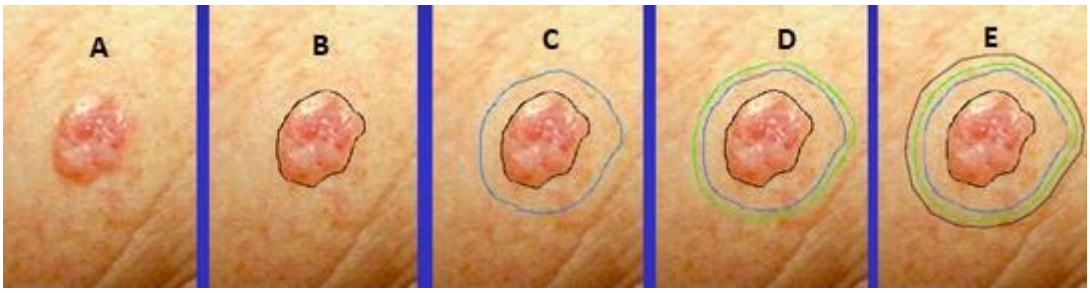
Slika 5. Pozicija pacijenta za CT simulaciju raka prostate

1.7.4. Delineacija ciljnih volumena

Proces delineacije ciljnih volumena je jedna od najvažnijih faza u pripremi radioterapijskog plana od koje zavisi ishod liječenja kao i nivo toksičnosti samog tretmana. U cilju standardizacije i minimiziranja „interobserver" varijacija koriste se protokoli/smjernice za delineaciju ciljnog volumena i organa rizika za radioterapiju tumora prostate. Delineacija ciljnih volumena izvodi se prema ICRU 50, ICRU 62, ICRU 83 preporukama [18][19][20], koje objašnjavaju osnovne principe i metodologiju izvođenja ove procedure. Izvodi je specijalist radijacijske onkologije na osnovu dostupnih slikovnih modaliteta, Proces delineacije ciljnih volumena u biti predstavlja iscrtavanje volumena na svakom transverzalnom presjeku CT serije, svega onoga što treba biti obuhvaćeno zračnim snopom. U procesu delinacije ciljnih volumena razlikujemo nekoliko koncepta.

GTV (*engl*. Gross Tumor Volume) obuhvaća vidljivi dio tumora čiji se oblik, veličina i lokalizacija određuju na temelju dostupnog slikovnog modaliteta, najčešće CT, moguće u kombinaciji sa MRI i PET snimanjem. U pojedinim slučajevima GTV može obuhvatiti i regionalne limfne čvorove gdje se očekuje prisustvo malignih stanica.

CTV (*engl*. Clinical Target Volume) obuhvaća zonu subkliničkog širenja malignog procesa, oko klinički vidljivog tumora, koji nije vidljiv niti jednim dostupnim slikovnim modalitetom. CTV volumen se isključivo konturira na kliničkom konceptu koristeći saznanja ne samo iz anatomije nego sagledavajući i biologiju tumorskog procesa, sa krajnim ciljem da svaka maligna stanica bude obuhvaćena u ovom volumenu. CTV volumen se obično nalazi u bliskom suodnosu sa okolnim zdravim organima, te je neophodna njegova korekcija u smislu da on ne smije sadržati djelove okolnih zdravih organa (Slika 6).



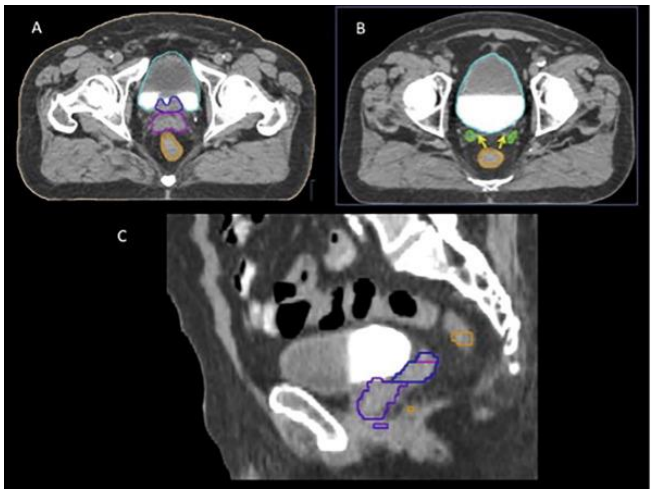
Slika 6. Koncepti ciljnih volumena: A-tumor; B-GTV; C-CTV; D-PTV; E-TV

ITV (*engl*. Internal Target Volume) je margina koja se dodaje oko CTV-a. Kao koncept po prvi put je opisan u ICRU 62 a, obuhvaća fiziološke kretnje organa kao i njegove promjene u obliku i volumenu. Na primjer, prilikom konturiranja tumora pluća iGTV predstavlja volumen koji obuhvaća radiološki vidljivu leziju u svim fazama respiratornog ciklusa.

PTV (*engl*. Planning Target Volume) je geometrijski koncept koji se kreira sa dodavanjem margine oko CTV-a. PTV volumen kompenzira geometrijske pogreške kako intra tako i interfrakcijske pogreške koje se mogu pojaviti tijekom provođenja frakcioniranog radioterapijskog tretmana. Ovo je čisti geometrijski koncept koji nema veze sa anatomijom pacijenta, on uzima u obzir sistematsku i slučajnu grešku repozicioniranja pacijenta kao i nesavršenost tehnološkog okruženja radioterapijskog uređaja (penumbra).

Ciljni volumen kod radioterapije raka prostate niskog rizika čini samo kontura prostate. U ovisnosti o protokolu institucije, kao i o vrsti primjenjenog slikovnog vođenja tretmana, margina CTV-PTV kreće se u rasponu od 5-10 mm [21].

Početak delineacije vrha prostate započinje 1 cm iznad gornjeg ruba bulbusa penisa. Baza prostate delineira se u kontinuitetu sa konturom mokraćnog mjehura (markirana kontrastom), uz eventualne korekcije na sagitalnom i koronarnom presjeku. Srednji dio prostate lateralno je ograničena sa mišićem *m levator ani* (MLA), koji predstavlja lateralnu granicu konture prostate (Slika 7).



Slika 7. Primjer delineacije prostate prema ESTRO ACROP preporukama (A. baza prostate je delineirana ljubičastom bojom; B. strelicama su obilježeni duct. ejac. sjemenih vezikula; C. sagitalni presjek prostate prikazana ljubičastom bojom)

Izvor: https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(18)30040-9/fulltext)

MLA se uključuje u ciljni volumen jedino u situacijama suspektne infiltracije. U srednjem dijelu prostate anteriorni aspekti obuhvaćaju retropubično masno tkivo i venski pleksus dok u posteriornim segmentima kontura naliježe na prednji rektalni zid.

1.7.5. Delineacija organa rizika

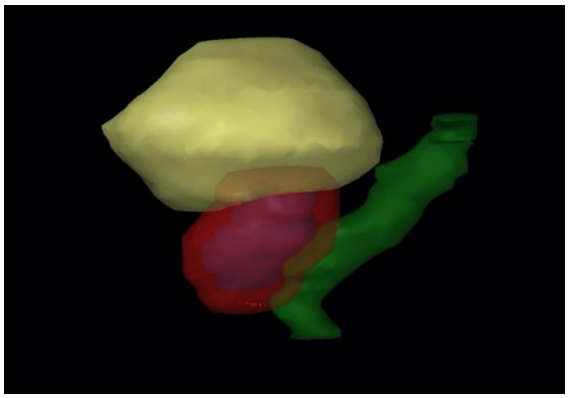
Pod organima od rizika podrazumijevaju se organi koji se nalaze u neposrednoj blizini ciljnog volumena, o čijoj radiosenzitivnosti treba voditi računa tijekom planiranja radioterapijskog tretmana. Njihova delineacija je također standardizirana međunarodnim protokolima (ESTRO ACROP, RTOG 0126, QUANTEC).

1.7.5.1. Mokraćni mjehur

Mokraćni mjehur je struktura koja je dobro vidljiva na CT simulacijskim slikama, u nekim situacijama se dodatno aplicira intravenski kontrast sa ciljem preciznije delineacije. Konturira se cijeli volumen mokraćnog mjehura od baze do vrata mokraćnog mjehura.

1.7.5.2. Rektum

Delinecija kontura rektuma počinje u nivou rektosigmoidnog prijelaza (gdje rektum horizontalno prelazi u sigmoidni kolon), a završava 2 cm ispod nivoa apeksa prostate, u nivou tuberositas ischiadica. Izvodi se na aksijalnim presjecima, uz korekciju neravnina konture prednjeg i zadnjeg zida, koja se kontrolira na medijalnom i sagitalnom presjeku. Distalna 3 cm rektuma se mogu definirati kao analni kanal.



Slika 8. Delineirani volumeni PTV-a (crvena); rektum (zeleno); mokraćni mjehur (žuta)

1.7.5.3. Glave femura

Glave femura su strukture koja su dobro vidlive na CT simulacijskim slikama. Delineacija glava femura izvodi se od acetabuluma do nivoa ispod malog trohantera.

1.7.6. Neželjene posljedice radioterapije

1.7.6.1. Neželjene posljedice radioterapije prostate na mokraćni mjehur

Radijacijska oštećenja mokraćnog mjehura mogu biti opća u smislu učestalog i bolnog mokrenja (dizurične tegobe), smanjeni kapacitet mjehura, inkontinencija i fokalna oštećenja krvarenja, ulceracije i fistule. Akutni radijacijski cistitis manifestira se učestalim mokrenjem i dizuričnim tegobama. Intenzitet tegoba zavisi od primjenjenog režima frakcioniranja, volumenom mjehura koji je obuhvaćen geometrijom zračenja i aplicirane doze. Akutni simptomi se obično javljaju nekoliko

tjedana po završenom liječenju. Kasne komplikacije nastaju nakon nekoliko mjeseci pa do nekoliko godina od završenog liječenja. Manifestiraju se u obliku kontraktura i skleroze mokraćnog mjehura, inkontinencijom, kroničnim infiltrativnim ili opstruktivnim urinarnim simptomima i fistulama.

1.7.6.2. Neželjene posljedice radioterapije prostate na rektum

Najčešća akutna komplikacija na rektumu kod radioterapije prostate je akutni proktokolitis koji se obično javlja u periodu od 2-4 tjedna od početka radioterapijskog tretmana. Manifestira se sa promjenom konzistencije stolice, dijareje, grčeva, bola i osjećaja distenzije u predjelu donjeg abdomena.

Kasne komplikacije obično nastaju unutar dvije godine nakon provedene radioterapije. Rektalne fistule su najteži vid komplikacija, koje zahtijevaju kirurški tretman. Porast učestalosti i intenziteta komplikacija povezan je sa apliciranjem doze veće od 60 Gy, dok većina podataka iz literature ukazuje na dobru toleranciju doze koje ne prelazi 40 Gy [22]. Primjena suvremenih visokokonformalnih radioterapiskih tehnika omogućava veću preciznost aplikacije terapijske doze uz istodobnu poštedu okolnih organa tako da je u novije vrijeme sve rijeđa pojava ozbiljnijih komplikacija prilikom provođenja RT tretman prostate.

1.7.6.3. Neželjene posljedice radioterapije prostate na glave femura

Neželjene posljedice radioterapije prostate na glave femura javljaju se u obliku kasnih komplikacija, a manifestiraju se sa nekrozom glave femura. Preporučeno dozno ograničenje je V50<5% (RTOG, GU kosenzus) [23].

Tablica 7. Dozna ograničenja za mokraćni mjehur, rektum i glave femura (QUANTEC, RTOG 0126)

Organ	Doza	Volumen
Mokraćni mjehur	65 Gy	< 50%
	70 Gy	< 35%
	75 Gy	< 25%
	80 Gy	< 15%
Rektum	60 Gy	< 50%
	65 Gy	< 35%
	70 Gy	< 25%
	75 Gy	< 15%
Glava femura	50 Gy	<5%

1.7.7. Propisivanje doze i frakcioniranje

Radioterapijsko liječenje provodi se frakcioniranom aplikacijom propisane doze zračenja. Doza se propisuje na PTV volumen. Standardno frakcioniranje podrazumijeva 5 frakcija zračenja tijekom radnog tjedna, a vikendom je pauza. Povećanje terapijske doze povezano je s postizanjem bolje biokemijske kontrole bolesti. Radikalna teleradioterapija lokaliziranog karcinoma prostate sa standardnim režimom frakcioniranja provodi se primjenom doze od 72-80 Gy (2 Gy po frakciji) ili 75,6 - 81 Gy (1,8 Gy po frakciji).

Tablica 8. Skupine rizika za karcinom prostate i provođenje standarno frakcioniranih režima radikalne RT karcinoma prostate u kombinaciji s ADT-om prema NCCN-u

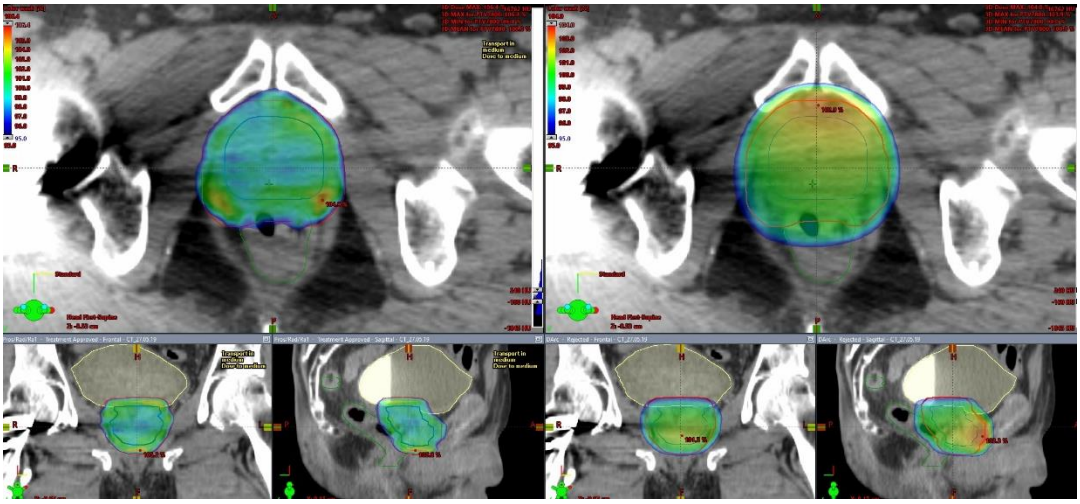
	Grupa rizika					
Propisana doza Gy (doza po frakciji)	**Vrlo nizak**	**Nizak**	**Srednji: dobri faktori prognoze**	**Srednji: loši faktori prognoze**	**Visok / vrlo visok**	**LN+**
72-80 Gy (2)	✓	✓	✓	+ADT 4-6 mj.	+ADT 2-3 g.	+ADT 2-3 g.
75.6-81 Gy (1.8)	✓	✓	✓	+ADT 4-6 mj.	+ADT 2-3 g.	+ADT 2-3 g.

Ovisno o dostupnosti i primijenjenoj radioterapisjkog tehnologiji i definiranom cilju liječenja, uz standardno frakcioniranje terapijske doze (1,8-2 Gy dnevno), moguća je i primjena hipofrakcioniranih režima frakcioniranja (2,4-4 Gy dnevno).

1.8. Rapid arc radioterapija

Isporuka zračenja lučnom tehnikom (*engl*. RA, Rapid Arc) rezultira visoko konformalnom doznom isporukom na ciljni volumen uz istodobnu optimizaciju doze koje primaju okolni organi rizika koji se nalaze u neposrednoj blizini tumora. S pojavom spiralnih tehnika isporuke doze kao što je Tomoterapija [24], povećao se interes znanstvene zajednice za lučne modalitete isporuke radioterapijske doze. U proljeće 2009. godine je tvrtka Varian Medical Systems, Inc., predstavila novu tehniku isporuke lučne radioterapijske tehnike koju je nazvala RapidArc^{TM}. Specifičnost ovog terapijskog pristupa zasniva se na tri postulata: isporuka se izvodi jednom rotacijom linearnog akcelaratora oko pacijenta, tijekom rotacije MLC (*engl*. Multi Leaf Collimator) se konstantno kreće, brzina doze je promjenjiva, kao i brzina rotacije linearnog akceleratora [24]. Ovaj se koncept razlikuje od ostalih tehnika lučne

terapije na nekoliko načina. Prvo, isporučuje se u jednoj rotaciji akceleratora u stilu “Cone beam” CT-a, a za razliku od ostalih spiralnih tehnika koje se isporučuju uz korištenje „fan-beam“ tehnike (spiralni način isporuke sličan dijagnostičkim CT uređajima).



Slika 9. Komparativni prikaz raspodjele doze, lijevo RA, desno DCAT

RA tehnikom postiže se dovoljan broj stupnjeva slobode za postizanje visokokonformalne raspodjele doze u jednom luku, kombinacijom različite brzine doze i brzine gentrija u kombinaciji s dinamičkim MLC-ima. Jedini ograničavajući faktor RA tehnike je brzina kretanja MLC (izražava se u mm/sec), a time se ograničava i stupanj rotacije akcelaratora, što u konačnici rezultira ograničenjem faktora modulacije. Prilikom uvođenja ovako kompleksnih tehnika ozračivanja u kliničku praksu neophodno je da samo provođenje prati opsežan sustav kontrole kvalitete, kako bi se izbjegle greške u isporuci radioterapijske doze, a samim tim i kompromitirao učinak radioterapijskog liječenja. Ovaj program mora obuhvatiti program osiguranja kvalitete radioterapijskog akceleratora, kao i kontrolu kvalitete svakog radioterapijskog plana ponaosob kod svakog pacijenta.

1.8.1. Planiranje RA radioterapije

RA terapija koristi se kod planiranja radioterapijskog tretmana u liječenju karcinoma prostate s niskim rizikom. Plan zračenja sastoji se od jednog punog luka

od 360 °. Za snop zračenja koristimo fotonsku energiju od 6 MV, s brzinom isporuke doze od 600 MU/min. Za izradu plana koristi se inverzno planiranje. Na temelju prethodno unesenih parametara za željenu raspodjelu doze, sustav planiranja zračenja (*engl*. TPS, Treatment Planning System) izračunava i određuje sve parametre zračenja (dozimetrijski i geometrijski parametri snopa i segmenata), kako bi se postigla volumetrijska raspodjela doze koja je najbliža propisanim karakteristikama. To znači da TPS pomoću ove metodologije planiranja nudi rješenje za geometrijske i dozimetrijske parametre radioterapijskog polja i segmenata koje treba primijeniti da bi se dobila raspodjela doze koja daje propisanu dozu na ciljni volumen i ograničava dozu na rizične organe, u našem slučaju rektuma i mokraćnog mjehura, u skladu s međunarodnim preporukama ICRU-a. Nakon završetka optimizacije, izračun volumenske doze vrši se pomoću jednog od dva ponuđena algoritma: AAA ili AcurosXB.

1.8.2. Dozno volumni histogram

Histogram volumena i doze je matematičko-statistička opcija za grafički prikaz odnosa volumena i doze u jednom ili više (kumulativno) radioterapijskih planova. Dozno volumni histogram (*engl*. DVH, Dose Volume Histogram) u vidu grafa prikazuje statističke podatke o omjeru volumena 3D definirane strukture (y-os) i doze zračenja aplicirane na taj volumen (x-os). Volumen analizirane strukture moguće je prikazati u apsolutnim (cm^3) i relativnim vrijednostima (%). Isti princip vrijedi i za vrijednosti aplicirane doze zračenja Gy ili %. DVH krivulja za ciljni volumen i OAR se oblikom razlikuju. Krivulja za ciljni volumen u rasponu vrijednosti doze koji je manji od propisanog ima pravilan, horizontalan tijek nakon čega u zoni propisane doze preko zakrivljenog dijela, tzv. „rame", prelazi u strmi, vertikalni pad te se završava u točki maksimuma. Kod idealnog radioterapijskog plana (100% ciljnog volumena prima 100 % propisane doze) oblik krivulje bio bi pravokutan. S druge strane krivulja za OAR ima nepravilan (udubljen) konkavan oblik imajući u vidu da su pojedini dijelovi volumena OAR ozračeni različitom dozom zračenja. Idealna krivulja OAR imala bi također pravokutni oblik što bi ukazivalo na to da je 0% rizičnog organa ozračeno s 0% propisane doze.

1.8.2.1. Indeks konformalnosti

Cilj suvremenih radioterapijskih tehnika je konformirati izodoznu raspodijelu što bliže ciljnom volumenu, kako bi se poštedjeli okolni organi. Kako smo ranije naveli da se delineacija ciljnih volumena provodi temeljem CT transverzalnih presjeka, ovakav način crtanja volumena presjek po presjek najčešće ima za rezultat nepravilni oblik ciljnog volumena. Nepravilan volumen predstavlja veliki izazov za planera kako bi precizno konformirao izodoznu raspodijelu prema obliku ciljnog volumena. S pojavom novih tehnika zračenja pojavila se potreba za uvođenjem objektivnog kriterija za procjenu stupnja konformalnosti izodozne raspodijele, temeljem kojega bi se mogao izabrati optimalni plan zračenja za pojedinog pacijenta. Kao rezultat potrebe za kvantificiranje konformalnosti razvijen je koncept indeksa konformalnosti (*engl*. CI, Conformity Index).

Van't Riet et al. je prvi u svojoj publikaciji ustanovio koncept konformacijskog broja (*engl*. CN, Conformation Number) za kvantificiranje stupnja konformalnosti radioterapijskih planova kod tretmana raka prostate [25]. Njegov je izračun bio temeljen na stupnju pokrivenosti PTV-a i volumena zdravog tkiva koji prima dozu veću od propisane. Precizniju definiciju CI objavljuje Knoos et all, u svom radu, u kojem se vrijednost CI izračunava dijeljenjem volumena PTVa sa tretiranim volumenom [26].

Nadalje ICRU 62 dodatno obrađuje problem CI, i definira nesavršenost inicijalno korištene (Knoos) jednadžbe, te definira da bi ona bila točna neophodno je da tretirani volumen u potpunosti obuhvaća PTV što nije uvijek slučaj u suvremenoj radioterapiji. U mom radu korištena je sljedeća formula:

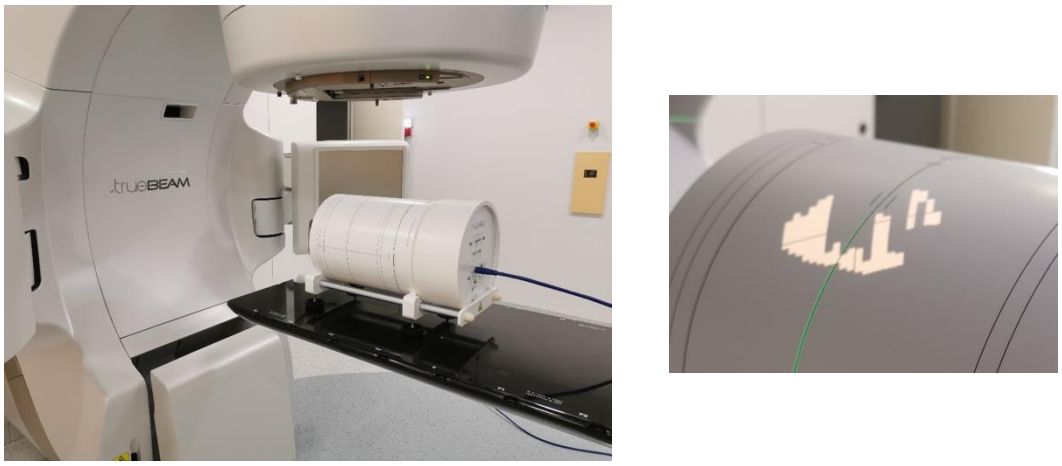
$$CI = V_{95\%} / V_{PTV}$$

VPTV= volumen PTV-a; V95%-volumen obuhvaćen 95% izodoznom krivuljom

Ista ima značajno znanstveno utemeljenje i najčešće je korištena u većini znanstvenih radova na ovu temu, a izračunava se dijeljenjem vrijednosti volumena pokrivenim 95% izodozom sa volumenom PTV-a [27] [28].

1.8.2.2. Za pacijenta specifična kontrola kvalitete, kontrola kvalitete individualnog plana

Za pacijenta-specifična kontrola kvaliteta radioterapijskog plana (*engl*. PSQA, Patient Specific Quality Assurance) predstavlja skup metoda kojima se verificira točnost isporuke planirane doze zračenja, provjerava točnost planiranih fizičko - geometrijskih i dozimetrijskih parametara koji proizlaze iz plana zračenja. Samo mjerenje provodi se na linearnom akceleratoru na kojemu će se provoditi zračenje pacijenta. Koncept Rapid Arc tehnike može se promatrati kao inačica IMRT-a (*engl*. Intensity Modulated Radiation Therapy). Imajući to u vidu, koncept kontrole kvaliteta mora biti fokusiran na provjeru točnosti DMLC isporuke doze u kombinaciji s varijabilnom brzinom doze i varijabilnom brzinom rotacije akceleratora. Za potrebe PSQA se kod Rapid Arc tehnike koriste multidetektorski mjerni uređaji i fantomi koji oponašaju gustoću ljudskog tijela, a u novije vrijeme i detektorske ploče visoke senzitivnosti (eng. EPID, Electronic Portal Imaging Device) koje daju podatke o stvarno isporučenoj dozi zračenja. Ovi postupci kontrole kvalitete provode se jednokratno prije početka tretmana na pacijentom. Analiza prikupljenih podataka provodi se na specijalni posebno dizajniranim softverskim programima. Analiziraju se podaci u smislu usporedbe planirane i izmjerene doze.

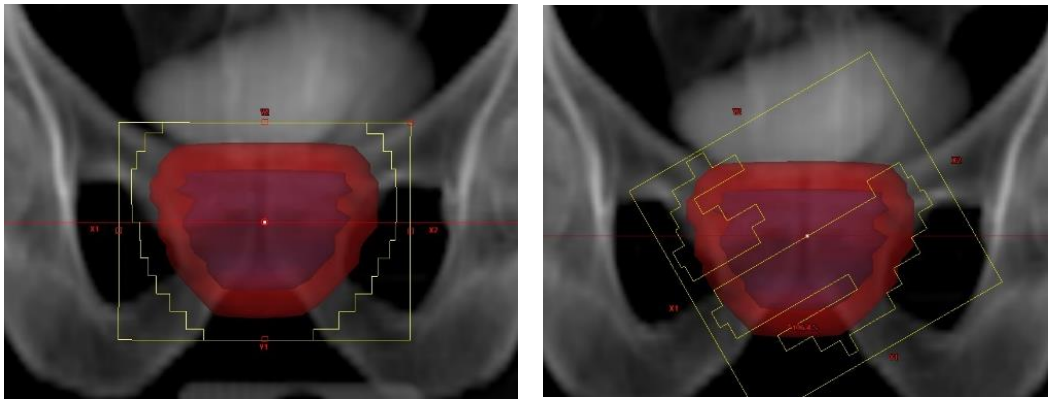


Slika 10. PSQA sa Arc check uređajem

Konačna procjena da li se radioterapijski plan može provoditi u praksi donosi se na temelju analize izmjerenih vrijednosti izražene kao Gama evaluacija i analize apsolutne doze [29].

1.9. Dinamička konformalna lučna terapija

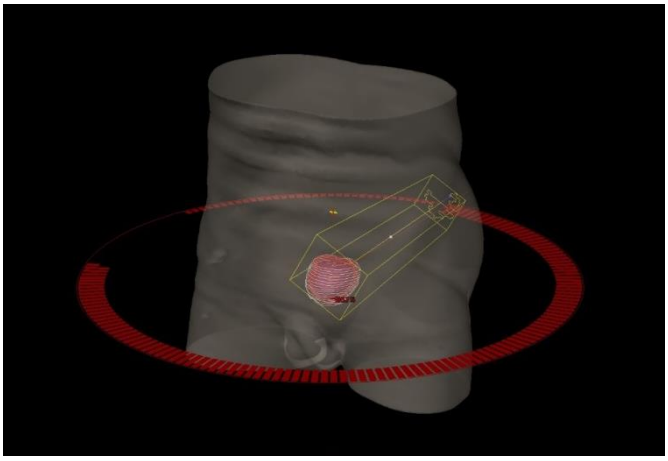
Za razliku od RA-a dinamička konformalna lučna terapija (*engl*. DCAT, Dynamic Conformal Arc Therapy) je jednostavnija i tehnološki manje zahtjevna tehnika. Ovom tehnikom se aparat rotira konstantnom brzinom oko pacijenta, brzina doze je također kostantna i snop zračenja nije moduliran. MLC ima funkciju oblikovanja snopa zračenja u svakoj od kontrolnih točki. Imajući u vidu ove značajke, isporuka zračenja s ovom tehnikom ne podrazumijeva provođenje kompleksnih procedura dozimetrijske kontrole kvalitete, samim tim ona je brža i jeftinija za implementaciju [9].



Slika 11. DCAT tehnika MLC konformira PTV volumen crvena sfera (lijevo), (desno) kao rezultat modulacije kod RA tehnike dio volumena PTV-a je pokriven sa MLC-om

1.9.1. Planiranje DCAT radioterapije

DCAT se planira po sličnom principu kao i RA radioterapija. Plan zračenja sastoji se od jednog punog luka od 360 °. Za snop zračenja koristimo fotonsku energiju od 6 MV, s brzinom isporuke doze od 600 MU/ min. U usporedbi s RA kod ovog planiranja nema optimizacija doze u volumenu. Brzina rotacije aparata i brzina doze su konstantni, MLC (multi leaf collimator) ima funkciju ograničenja polja zračenja, iz svakog pojedinačnog kuta. Za izradu plana koristi se "forward" planiranje, kod kojeg ne postoje dozni limiti i modulacija snopa zračenja. Izračun doze vrši se pomoću jednog od dva ponuđena algoritma: AAA ili AcurosXB.



Slika 12. Simulacija trajektorija terapijskog luka; crvene linije predstavljaju kontrolne točke

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ove studije je utvrditi i usporediti dozu koju primaju ciljni volumen (PTV) i okolni zdravi organi (OAR) (mokraćni mjehur i rektum i glave femura) u Rapid Arc (RA) i Dynamic Arc (DCAT) radioterapijskim planovima kod pacijenata s niskorizičnim karcinomom prostate.

3. HIPOTEZA

Planovi zračenja pacijenata s niskorizičnim karcinomom prostate korištenjem Rapid Arc (RA) i Dynamic Arc (DCAT) tehnike, dozimetrijski se značajno ne razlikuju.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Ova retrospektivna studija je provedena u IMC (*engl*. International Medical Centers) Centru za Radioterapiju Banja Luka u razdoblju od 2016 – 2019. godine uz dopuštenje etičkog povjerenstva navedene ustanove.

Studija je provedena na uzorku od 38 pacijenata. U studiju su uključeni pacijenti s niskorizičnim karcinomom prostate, ograničenim na tkivo prostate (T1-T2), Gleason-ovim zbrojem ≤ 6, te PSA < 10 ng/ml tretirani u Centru za radioterapiju Banja Luka, kod kojih je kreiran plan zračenja i provedena RA radioterapija. Svi ispitanici prezentirani su na multidisciplinarnom timu prije odluke o liječenju, te je svima multidisciplinarni konzilij indicirao radikalni radioterapijski tretman.

4.2. Metode

Ispitanici su bili simulirani na CT simulatoru Ge Light speed RT 16, za pozicioniranja i imobilizaciju korišteni su standardni podmetači (potpora za koljena i stopala, „knee and feet support“) Orfit Belgija. CT serije su rađene sa debljinom sloja od 2.5 mm.

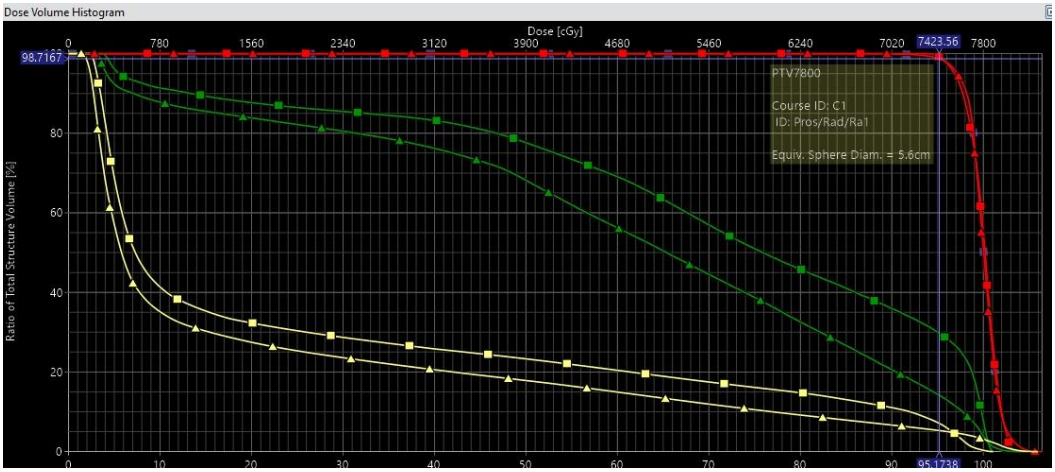
Organe u riziku i ciljni volumen delineirao je lječnik specijalist radijacijske onkologije na svakoj seriji CT slika. Imajući u vidu da se radi o volumenima sa nepravilnim oblikom, pored dozimetrijskih podataka, prikupljeni su i podaci o volumenu svakog delineiranog organa (apsolutna vrijednost i promjer ekvivalentne sfere). Termin promjera ekvivalentne sfere (*engl*. ESD, Equivalent Spheric Diameter) u znanosti se koristi kako bi se predmeti nepravilnog oblika preveli u promjer kugle ekvivalentnog volumena, a u cilju njihove usporedbe [30] [31].

S ciljem preciznijeg definiranja volumena rektuma kod svakog pacijenta izračunata je površina poprečnog presjeka (*engl*. CSA, Cross Sectional Area) koja se izračunava dijeljenjem vrijednosti volumena sa kranio-kaudalnom dužinom konturiranog segmenta rektuma [32] [33].

Planiranje zračenja je provedeno na radnim stanicama sustava za planiranje zračenja Eclipse® 15.1, proizvod tvrtke Varian Medical Systems, Palo Alto CA USA.

Planiranje zračenja provedeno je jednim lukom sa energijom fotona od 6MV. Za svakog pacijenta izrađen je RA i DCAT plan zračenja na istoj CT seriji sa jednim lukom. Propisana doza zračenja bila je 78 Gy u 39 frakcija.

Dozimetrijski podaci su prikupljeni analizom planova zračenja te izravnim očitanjem sa DVH (histogram odnosa doze i volumena) svakog plana zračenja (Slika 13).



Slika 13. Komparativni dozno volumni histogram (žuta linija mokraćni mjehur, zelena linija rektum, crvena linija PTV) (kockice-DCAT; trokutići-RA)

Tretmani pacijenata su provođeni na Linearnom akceleratoru Varian DHX, opremljenim sustavom za slikovno vođenje OBI (*engl*. On Board Imager) sa KV (kilovoltnom) i CBCT (*engl*. Cone Beam CT) opcijom.

Ciljni volumen je delineiran prema ESTRO ACROP smjernicama za delineaciju organa rizika i čini ga prostata (CTV) sa uniformnom cirkularnom marginom od 7 mm za PTV.

Parametri prikupljeni za procjenu pokrivenosti ciljnoga volumena zračenja (PTV) određenom dozom su V95 (udio PTV-a koji prima 95% propisane doze) i CI. Kao organi rizika delineirani su rektum, mokraćni mjehur, glave femura i bulbus penisa. Doze tolerancija za organe rizika određene su prema smjernicama QUANTEC i RTOG 01-26. Za potrebe ove studije prikupljeni su i analizirani dozimetrijski podaci za mokraćni mjehur, rektum i glave femura:

- Doza koju prima mokraćni mjehur, procjenjuje se temeljem 4 parametra: V65, V70, V75, V80 - volumen mokraćnog mjehura koji primi dozu od 65, 70, 75, 80 Gy).
- Doza koju prima rektum, procjenjuje se temeljem 4 parametra: V60, V65, V70, V75 - volumen rektuma koji primi dozu od 60, 65, 70, 75 Gy
- Doza koju primaju glave femura procjenjuje se temeljem parametra V50<5%

U ovom istraživanju korištena su dozna ograničenja organa rizika za mokraćni mjehur, rektum i glave femura prema preporukama RTOG 0126.

Procijenjeno je da parametri doze ostalih organa rizika nisu relevantni za ovo istraživanje jer su u slučajevima tretmana raka prostate sa niskim rizikom daleko od ciljnog volumena.

Za potrebe ove studije prikupljeni su podatci o broju monitorskih jedinica za svaki kreirani plan zračenja.

5. STATISTIČKA ANALIZA

U statističkoj analizi korištene su standardne metode deskriptivne statistike (aritmetička sredina, standardna devijacija i raspon numeričkog obilježja od minimalne do maksimalne vijednosti). Normalnost distribucije je testirana Shapiro-Wilk testom, te ukoliko je $p > 0.05$ smatrano je da je distribucija normalna. Za provjeru statističke značajnosti korišten je parametrijski T-test za uzorke normalne distribucije, dok je za uzorke distribucije različite od normalne korišten neparametrijski Wilcoxonov test rangova uparenih uzoraka. Statistička značajnost je postojala ukoliko je $p < 0.05$. Analiza je rađena u softweru MEDCALC.

6. REZULTATI

6.1. Pacijenti

U studiju je uključeno 38 ispitanika muškog spola sa niskorizičnim rakom prostate. Srednja životna dob ispitanika je iznosila 68.6 godina. Ukupno je izrađeno 76 planova zračenja, 38 RA planova i 38 DCAT planova. Pacijenti su zračeni RA tehnikom. DCAT planovi su kreirani za potrebu ovog istraživanja, sa ciljem kvantificiranja primljene doze zračenja.

6.2. PTV volumen

Aritmetička sredina vrijednosti volumena PTV-a iznosila je 138,2 cm^3. Srednja vrijednost ekvivalentne sfere iznosila je 6,3 cm (Tablica 9).

Tablica 9. Deskriptivna statistika volumena PTV-a

	mean±SD (min-max)
Volumen PTV (cm^3)	138.2±60.8 (63-335.5)
Promjer ekvivalentne sfere (cm)	6.3±0.8 (4.9-8.6)

Mean = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija

6.2.1. Dozimetrijski podaci za PTV volumen

Postoji statistički značajna razlika između srednjih vrijednosti volumena PTV-a koji je pokriven 95 % dozom kod DCAT u odnosu na RA planove (Tablica 10).

Tablica 10. Dozna pokrivenost PTV volumena sa 95 % dozom

PTV	RA [%] *mean±SD (min-max)*	DCAT [%] *mean±SD (min-max)*	P*
V_{95}	98.3±0.7 (96,1-100)	98.9±0.4 (94,8-100)	P < 0.0319

V(x) zapremnina x pokrivena dozom u %; Mean = aritmetička sredina; SD= standardna devijacija

Srednja vrijednost indeksa konformalnosti za PTV je identična za obje skupine podataka (Tablica 11).

Tablica 11. Usporedna tablica indeksa konformalnosti za PTV

PTV	RA [%] *mean±SD (min-max)*	DCAT [%] *mean±SD (min-max)*	P*
Conformity index	0.6 (0.5-0.6)	0.6 (0.6-0.7)	NP

Mean = aritmetička sredina; SD= standardna devijacija

6.3. Dozimetrijski podaci za mokraćni mjehur

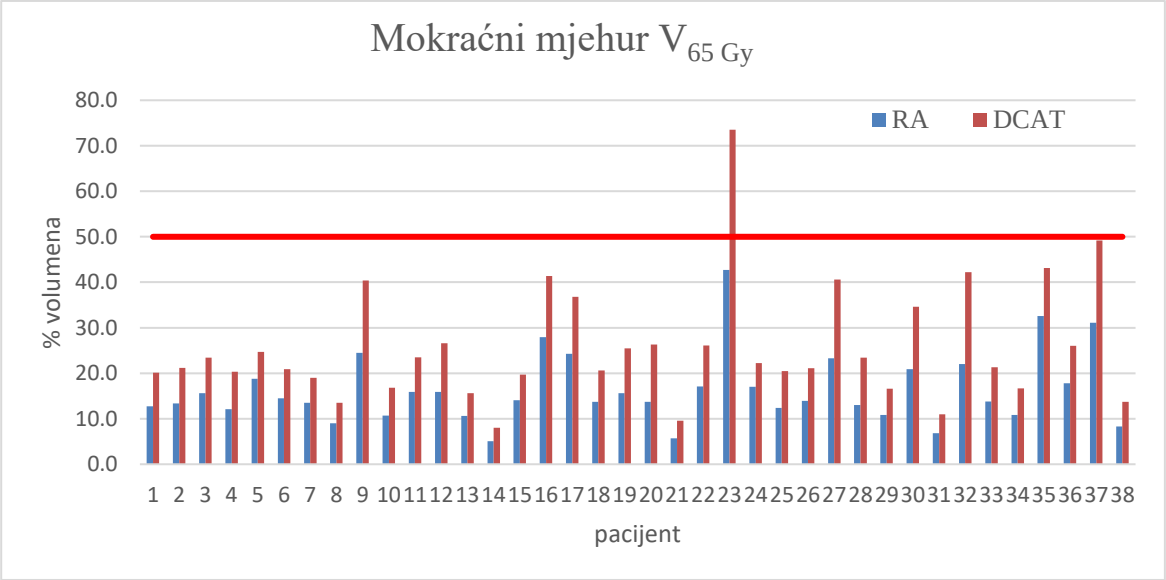
Aritmetička sredina volumena mokraćnog mjehura iznosila je 191.6 cm^3 sa standardnom devijacijom od 121.3. Aritmetička sredina promjera ekvivalentne sfere je 6.9 cm (Tablica 12).

Tablica 12. Deskriptivna statistika volumena mokraćnog mjehura

	mean±SD (min-max)
Volumen mjehura (cm^3)	191.6±121.3 (40.3-583)
Promjer ekvivalentne sfere (cm)	6.9±1.3 (4.3-10.4)

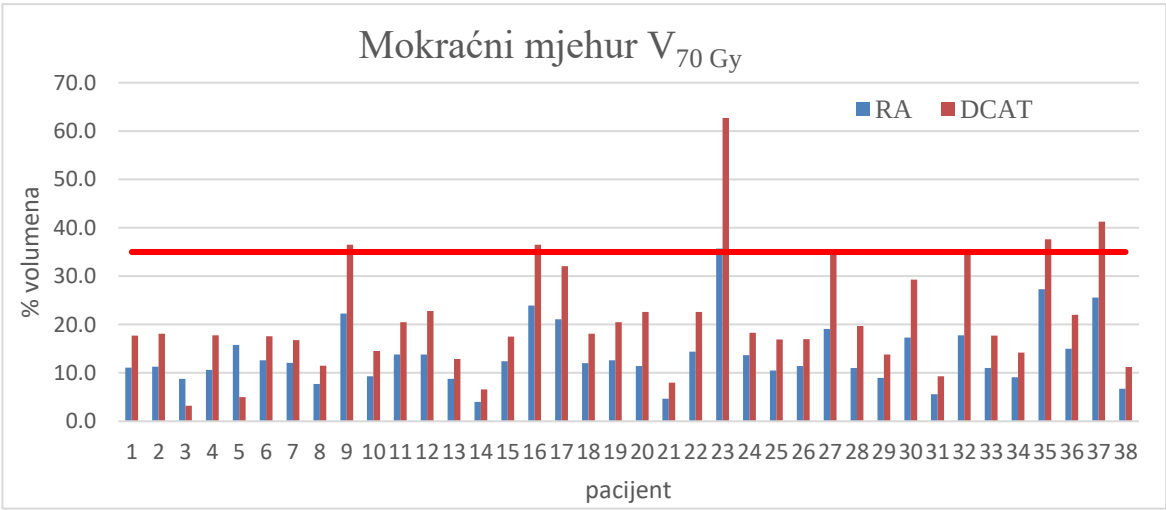
Mean = aritmetička sredina; SD= standardna devijacija

Postotak volumena mjehura koji prima 65 Gy za svakog pacijenta ponaosob prikazani su na Slici 14. Dopušteno dozno ograničenje prema RTOG 0126 je 50%



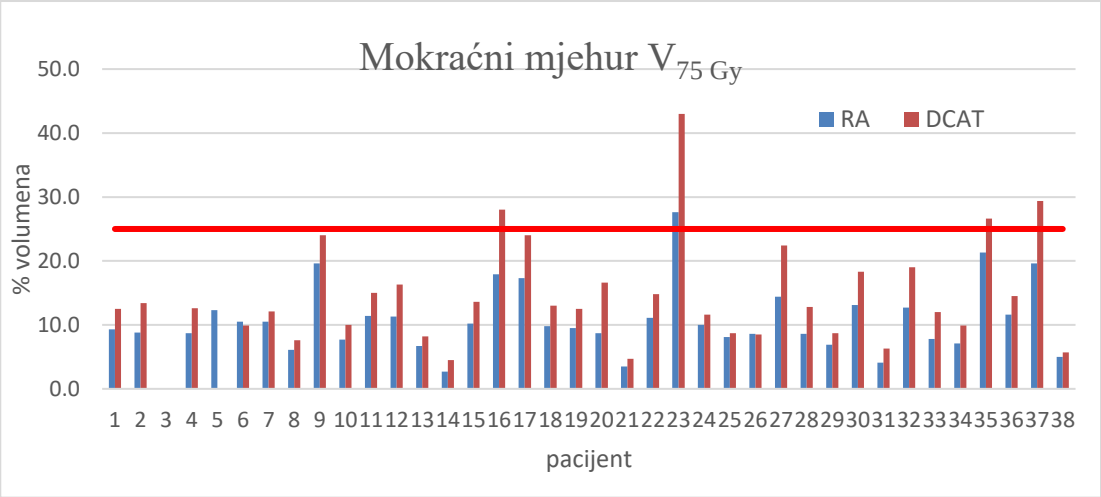
Slika 14. Grafički prikaz usporedbe pojedinačnih dozimetrijskih podataka za mokraćni mjehur V_{65} Gy RA (plavi kvadrat) i DCAT (crveni kvadrat) tehnike

Postotak volumena mjehura koji prima 70 Gy za svakog pacijenta ponaosob prikazani su na Slici 15. Dopušteno dozno ograničenje prema RTOG 0126 je 35 %.



Slika 15. Grafički prikaz usporedbe pojedinačnih dozimetrijskih podataka za mokraćni mjehur V_{70} Gy RA (plavi kvadrat) i DCAT (crveni kvadrat) tehnike

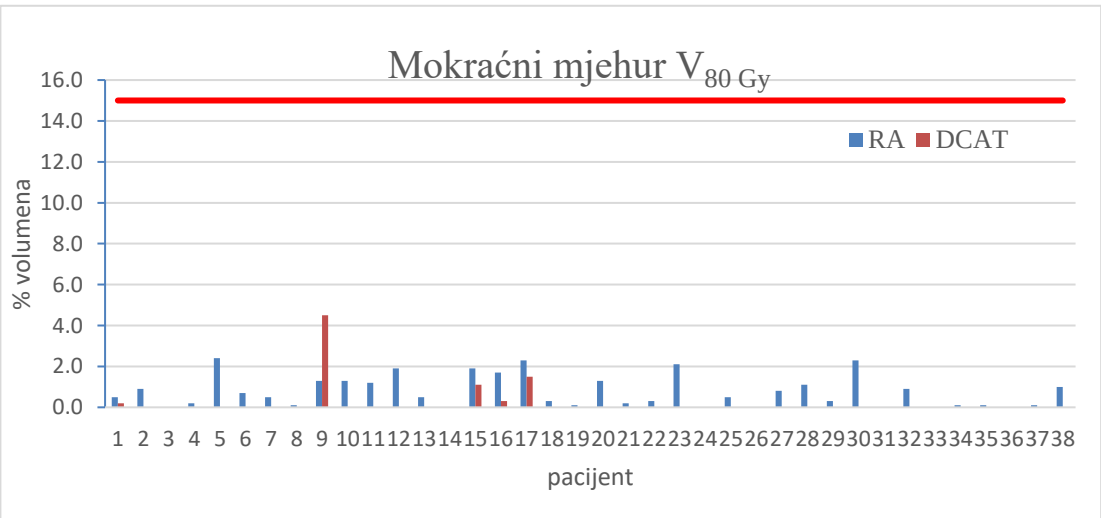
Postotak volumena mjehura koji prima 75 Gy za svakog pacijenta ponaosob prikazani su na Slici 16. Dopušteno dozno ograničenje prema RTOG 0126 je 25 %.



Slika 16. Grafički prikaz usporedbe pojedinačnih dozimetrijskih podataka za mokraćni mjehur V_{75} Gy RA (plavi kvadrat) i DCAT (crveni kvadrat) tehnike

Dopušteno dozno ograničenje prema RTOG 126 je V_{75Gy}< 25 %

Postotak volumena mjehura koji prima 80 Gy za svakog pacijenta ponaosob prikazani su na Slici 17. Dopušteno dozno ograničenje prema RTOG 0126 je 15%.



Slika 17. Grafički prikaz usporedbe pojedinačnih dozimetrijskih podataka za mokraćni mjehur V_{80} Gy RA (plavi kvadrat) i DCAT (crveni kvadrat) tehnike

U tablici 13 sumarizirani su dozimetrijski podaci za mokraćni mjehur dobijeni primjenom DCAT i RA tehnike.

Postoji statistički značajna razlika između vrijednosti V_{65}, V_{70}, V_{75}, V_{80} kod RA i DCAT (Tablica 13).

Tablica 13. Dozimetrijski podaci za mokraćni mjehur

Dozna ograničenja	RA *mean±SD (min-max)*	DCAT *mean±SD (min-max)*	P*
V_{65Gy}	16±7.8 (5-42.7)	25.1±13.5 (8-73.5)	P < 0.0001
V_{70Gy}	13.5±6.9 (4-35.7)	20.4±12.7 (3.2-62.7)	P < 0.0001
V_{75Gy}	10.5±5.9 (0-27.6)	13.6±9.4 (0-43)	P < 0.0001
V_{80Gy}	0.9±0.8 (0-2.4)	0.3±1 (0-4.5)	P < 0.0001

* Wilcoxon rank sum test Kratice: RA-rapid arc; DCAT-dinamična konformalna lučna terapija; SD-standardna devijacija; mean= aritmetička sredina

6.4. Dozimetrijski podaci za rektum

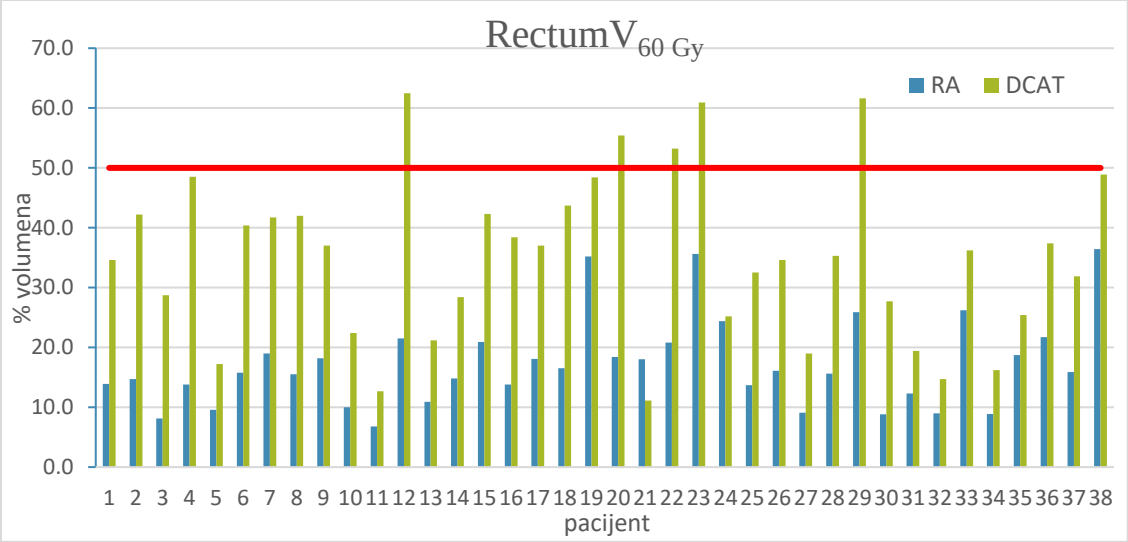
Aritmetička sredina volumena rektuma iznosila je 80.3 cm^3. Aritmetička sredina promjera ekvivalentne sfere je 5.2 cm. Aritmetička sredina vrijednosti CSA (*engl*. Cross Sectional Area) iznosila je 7,5 cm^2 (Tablica 14.).

Tablica 14. Deskriptivna statistika volumena rektuma

	mean±SD (min-max)
Volumen rektuma (cm^3)	80.3±41 (35-185)
Promjer ekvivalentne sfere (cm)	5.2±0.8 (4-7.1)
Cross sectional area (cm^2)	7.5±3.5 (3.9-16.2)

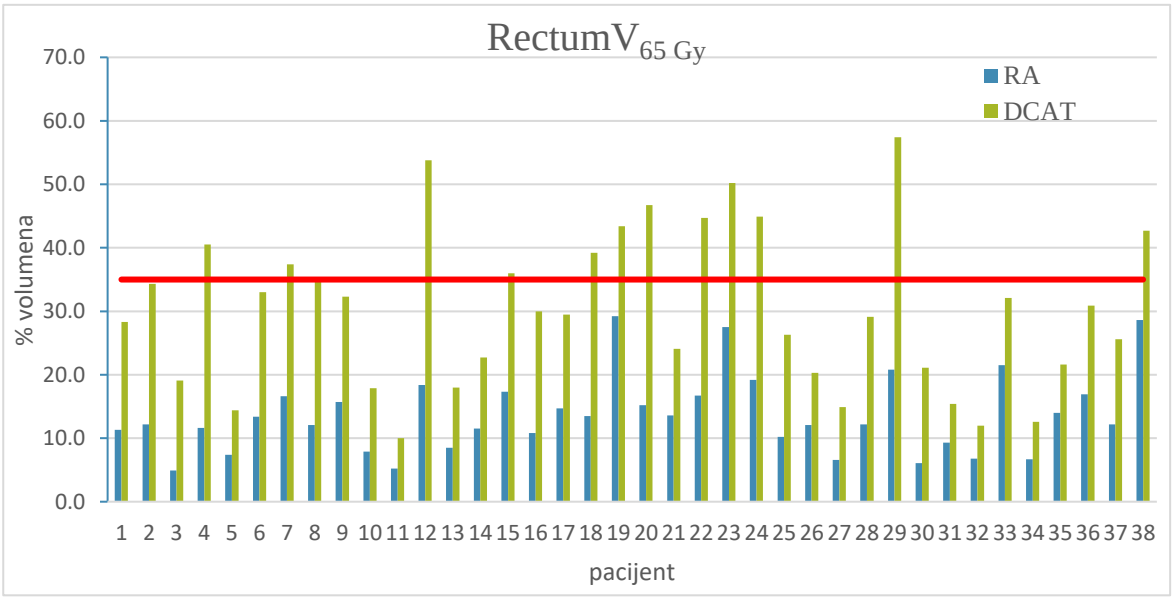
Mean = aritmetička sredina; SD= standardna devijacija; CSA=cross sectional area

Postotak volumena rektuma koji prima 60 Gy za svakog pacijenta ponaosob prikazani su na Slici 18. Dopušteno dozno ograničenje prema RTOG 0126 je 50 %.



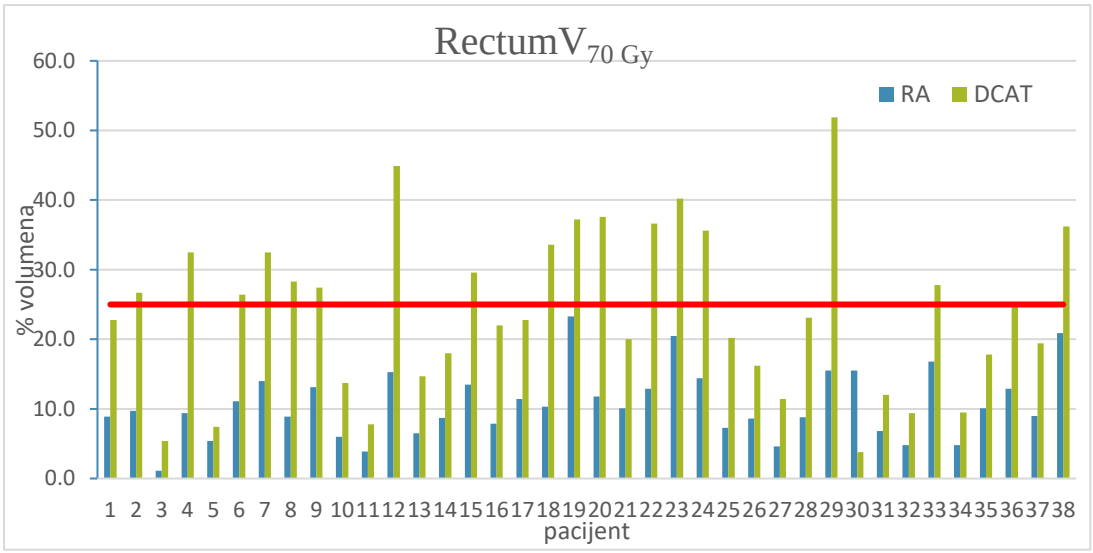
Slika 18. Grafički prikaz usporedbe pojedinačnih dozimetrijskih podataka za rektum V_{60Gy} (RA-modra boja; DCAT-zelena boja)

Postotak volumena rektuma koji prima 70 Gy za svakog pacijenta ponaosob prikazani su na Slici 19. Dopušteno dozno ograničenje prema RTOG 0126 je 35 %.



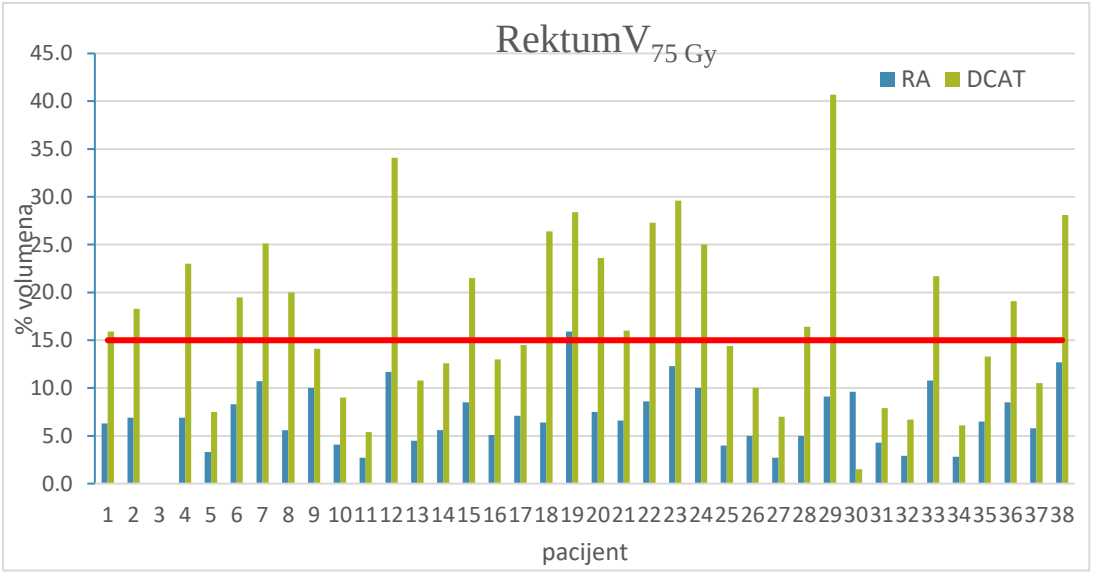
Slika 19. Grafički prikaz usporedbe pojedinačnih dozimetrijskih podataka za rektum V_{65Gy} (RA-modra boja; DCAT-zelena boja)

Postotak volumena rektuma koji prima 70 Gy za svakog pacijenta ponaosob prikazani su na Slici 20. Dopušteno dozno ograničenje prema RTOG 0126 je 25 %.



Slika 20. Grafički prikaz usporedbe pojedinačnih dozimetrijskih podataka za rektum V_{70Gy} (RA-modra boja; DCAT-zelena boja)

Postotak volumena rektuma koji prima 75 Gy za svakog pacijenta ponaosob prikazani su na Slici 21. Dopušteno dozno ograničenje prema RTOG 0126 je 15%.



Slika 21. Grafički prikaz usporedbe pojedinačnih dozimetrijskih podataka za rektum V_{75Gy} (RA-modra boja; DCAT-zelena boja)

U tablici 15 sumarizirani su dozimetrijski podaci za rektum dobijeni primjenom DCAT i RA tehnike.

Postoji statistički značajna razlika između vrijednosti V_{60}, V_{65}, V_{70}, V_{75} kod RA i DCAT (Tablica 15).

Tablica 15. Dozimetrijski podaci za rektum

Dozna ograničenja rektum	RA *Mean (%) ±SD (min-max)*	DCAT *mean±SD (min-max)*	P*
V_{60Gy}	16.8±6.8 (6.8-36.4)	36.9±13.6 (11.1-62.5)	P < 0.0001
V_{65Gy}	13.4±5.9 (4.9-29.2)	31.8±11.7 (10-57.4)	P < 0.0001
V_{70Gy}	10.6±4.9 (1.1-23.3)	25±10.9 (3.8-51.9)	P < 0.0001
V_{75Gy}	7±3.5 (0-15.9)	17.7±8.5 (0-40.7)	P < 0.0001

*T-test za zavisne uzorke; Kratice: RA-rapid arc; DCAT-dinamična konformalna lučna *terapija; SD-standardna devijacija; mean= aritmetička sredina*

6.5. Dozimetrijski podaci za glave femura

Uvidom u pojedinačne podatke o doznoj opterećenosti glave femura preporučeno dozno opterećenje V50<5 % nije postignuto u niti jednog pacijenta u obje skupine podataka DCAT i RA.

6.6. Monitorske jedinice

Broj monitorskih jedinica je dvostruko veći kod RA tehnike u odnosu na DCAT tehniku (Tablica 16).

Tablica 16. Monitorske jedinice kod RA i DCAT tehnike

	RA *mean±SD (min-max)*	DCAT *mean±SD (min-max)*	P*
MU	610±94 (419-844)	329±17 (295-372)	P < 0.0001

7. RASPRAVA

Usporedbom epidemioloških podataka incidencije i mortaliteta raka prostate u Bosni i Hercegovini (BiH) i Republici Hrvatskoj (RH) sa globalnim epidemiološkim podacima na svjetskoj razini, dolazimo da zaključka da su statistički podaci za incidenciju u RH usporedivi sa svjetskim prosjekom [1] [3]. Rak prostate prema incidenciji u općoj populaciji na svjetskoj razini nalazi se na drugom mjestu sa 29,3% na 100.000 stanovnika, dok se u objavljenim podacima za RH, nalazi na prvom mjestu sa postotkom incidencije od 21%. Statistički podaci za BiH ukazuju da je rak prostate na trećem mjestu po učestalosti iza raka pluća i kolorektuma. Zabilježena stopa incidencije od 12,2% na 100.000 je nešto niža uspoređeno sa podacima za RH i svjetskim podacima. Kako smo ranije u radu naveli da BiH nema jedinstveni registar za rak, statistički podaci preuzeti sa mrežnih stranica Svjetske zdravstvene organizacije (Globocan) [4] nisu u cijelosti usporedivi sa podacima preuzetih sa nacionalnih registara za rak.

Promatrajući stope mortaliteta od raka prostate u 2018. godini u Hrvatskoj je novodijagnosticirano 2.794 slučajeva, a od raka prostate je iste godine umrlo 785. Usporedni podaci za BiH su novodijagnosticiranih 936, a smrtni ishod zabilježen je kod 467 slučajeva. Evidentna je velika razlika u smrtnosti koja se može objasniti sa nižim stupnjom razvoja zdravstvenog sustava, nepostojanjem programa za rano dijagnosticiranje, slabijom dostupnošću suvremenih modaliteta liječenja. Odabir optimalne strategije liječenja malignih oboljenja u BiH provodi multidisciplinarni tim liječnika različitih specijalnosti, a odluke se donose na temelju medicine bazirane na dokazima.

U onkologiji se pri odabiru načina liječenja i evaluiranja ishoda oslanjamo na rezultate medicine temeljene na dokazima, pa tako provođenje prospektivnih randomiziranih kliničkih studija faze III predstavlja standardan način dokazivanja koristi i potencijalne toksičnosti od primjene pojedinog modaliteta liječenja. Ti se modaliteti provode na probranoj populaciji s određenom bolesti, na bolesnicima dobrog općeg stanja, idealno bez ili uz manji dobro kontrolirani komorbiditet te bez bilo kakvih drugih parametara koji bi mogli potencijalno otežati interpretaciju

rezultata promatrane intervencije. Kontrolna se skupina liječi i prati prema najboljem postojećem standardu liječenja tako da su rezultati i u kontrolnoj skupini optimalni za navedeno liječenje“ [34] .

Ovo je prva studija koja ispituje dozimetrijske razlike između RA i DCAT tehnike planiranja zračenja kod niskorizičnog raka prostate. Istraživanje je provedeno sa ciljem dozimetrijske usporedbe DCAT tehnike sa RA tehnikom koja se smatra zlatnim standardom u liječenju niskorizičnog karcinoma prostate.

Aritmetička sredina vrijednosti volumena PTV-a iznosila je 138,2 cm^3 (63-335.5) za 7 mm cirkularnu marginu. Palma i sur. referiraju volumen PTV-a od 104.9 cm^3 (62–238), za 1 cm cirkularnu i 5 mm posteriornu marginu [35]. Sze i sur u svom radu referiraju srednji volumen od 142 cm^3 (77-232) za 0.7 cm cirkularnu i 5 mm posteriornu marginu [36]. Na volumen PTV-a direktan utjecaj ima CTV-PTV margina koja je korištena, tako da su rezultati u navedenim studijama, uzimajući u obzir varijacije volumena, slični sa rezultatima ovog rada.

Pokrivenost PTV-a s 95% dozom je značajno bolja kod DCAT planiranja u odnosu na RA planiranje (98.9 vs. 98.3, $P < 0.0319$), dok nije postojala razlika u CI (0.6 vs. 0.6), respektivno.

U dostupnoj literaturi (pretraživanjem baze znanstvenih radova na PubMed), nema studija koje kompariraju pokrivenost PTV-a kod DCAT i RA u liječenju raka prostate. Morales-Paliza i sur. su objavili studiju sličnog dizajna kod 12 pacijenata na temu “Evaluacija dinamičke konformalne terapije u usporedbi sa intenzitetno moduliranom radioterapijom u liječenju tumora: prostate, mozga, glave i vrata i kralježnice.” Rezultati o pokrivenosti PTV-a sa 95% izodozom su 99.9% za IMRT i 99.0% za DCAT [37]. Nešto bolja pokrivenost PTV-a u odnosu na rezultate ovog istraživanja je očekivana imajući u vidu da su oni koristili IMRT tehniku koja predstavlje tehnološku inačicu RA tehnike.

Statakis i sur. i Kim i suradnici, su istraživali primjenu ovih tehnika kod SBRT (*engl*. Stereotactic Body Radiotherapy), ekstrakranijalne stereotaksijske radioterapije jetre i pluća. Oba autora referiraju bolju pokrivenost ciljnog volumena kod DCAT tehnike u odnosu na 3D konformalnu i RA tehniku.

Vrijednosti CI u navedenim studijama su također nešto bolje kod DCAT tehnike u odnosu na RA tehniku isporuke [38] [39]. Razlog ovome je odsustvo modulacije kod DCAT tehnike što rezultira sa izodoznom raspodijelom sferičnog oblika, koja je maksimalno prilagođena obliku ciljnog volumena [40]. Odsustvo modulacije onemogućava preciznije konformiranje izodozne raspodijele u situacijama kada je organ rizika u neposrednoj blizini ili naliježe na ciljni volumen što negativno utječe na zaštitu organa rizika, o čemu će biti detaljnije raspravljeno u daljem tekstu.

Volumen mjehura direktno ovisi o protokolu za pripremu pacijenta za CT simulaciju, a značajno utječe na volumen koji će primiti određenu dozu. Opće prihvaćeno pravilo jeste da je komforno pun mjehur najoptimalniji kod RT prostate. Postoje jaki dokazi da priprema punjenja mjehura i rektuma značajno smanjuje biokemijski i klinički povrat bolesti i vjerojatnost od smrti zbog raka prostate [41]. U ovoj studiji srednja vrijednost volumena mjehura je bila 192±121,3 cm^3 (40.3-583). Velika standardna devijacija i ogroman raspon ukazuju na to da protokol o punjenju mjehura nije adekvatno primjenjen kod svih pacijenata, što je nedostatak ove studije. U objavljenim radovima na temu radioterapije prostate podatci o volumenu mjehura su različiti. Rana i sur. u svom radu referiraju volumen mjehura 171.9 ± 86.9 cm^3 (103.4 – 349.6 cm^3), dok su Morales-Paliza i sur. referirali volumen od 154.8±80.3 cm^3 [42] [37].

Volumen mjehura od 200-300 cm^3 značajno utiče na smanjenje vjerojatnosti pojave akutnih komplikacija kod RT raka prostate [43].

Kod DCAT planiranja dozno ograničenje za mjehur V65 je prekoračeno kod jednog pacijenta, V70 kod 5 pacijenata, V75 kod 3 pacijenta, dok V80 nije prekoračen kod niti jednog ispitanika. Pojedinačni podatci za RA planiranje pokazuju da su dozna ograničenja V70 i V75 prekoračeni kod jednog pacijenta.

U ovom straživanju je V_{70Gy} za mjehur planirano DCAT tehnikom iznosio 20.4±12.7, što je veće dozno opterećenje kada kompariramo sa rezultatima studije Rana i sur. u kojemu je V_{70Gy} = 14.4 ± 7.7% za DCAT tehniku [42]. Tomita i sur. u svom radu na propisanu dozu od 74 Gy sa DCAT tehnikom referiraju rezultat za V_{70} = 13.6 ±7.6 [44].

Sale i sur. su u svom radu "Usporedba doznih limita kod konformalne, IMRT i RA radioterapije prostate" na propisanu dozu od 75.6 Gy izmjerili V_{70} =32.18±5.4% za RA tehniku. Ovaj rezultat je najbliži maksimalno preporučenom doznom limitu od 35% [45].

Evidentna je značajno manja doza u oba citirana rada za DCAT tehniku kao i značajno viša doza za RA u trećem radu. Ova razlika je vjerovatno uzrokovana "interobserver" varijacijama od strane medicinskih fizičara u planiranju radioterapijskih planova.

RA planiranjem u našem istraživanju postignute su statistički značajno manje doze zračenja na volumene mokraćnog mjehura od interesa (V65, V70, V75 i V80) u odnosu na DCAT planiranje, $p<0.0001$.

Očigledno je da se sa obje tehnike mogu postići preporučena dozna ograničenja za mjehur, ali i da je RA planiranje superiornije u pogledu zaštite mokraćnog mjehura. Bez obzira na prihvaćena dozna ograničenja kojima se vodimo, dozu koju primaju okolni organi uvijek treba svesti na razumni minimum. Gledajući DVH parametar, RA planiranje raka prostate rezultira boljom poštedom organa od rizika.

Kod radikalnih tretmana cilj radioterapije je postizanje kurativnog efekta. Subdoziranje ciljnog volumena može biti veći problem u odnosu na komplikacije uzrokovane radioterapijom kod okolnih zdravih tkiva i organa. Kod većine tumora pojava lokalnog recidiva može ukazati na subdoziranost/nedostatnu pokrivenost PTV-a u primarnom liječenju i u konačnici rezultirati sa letalnim ishodom. Pokrivenost ciljnog volumena mora biti primarni cilj radioterapijskog tretmana u odnosu na zaštitu okolnog zdravog tkiva [46][47]. Primjena suvremenih tehnika isporuke radioterapijske doze omogućila je eskalaciju doze, a samim tim i mogućnost pojave komplikacija organa rizika.

U randomiziranoj multiinstitucionalnoj studiji na 669 pacijenata liječenih od raka prostate 3D konformalnom tehnikom, nije primjećena značajna razlika u pojavi kasnih komplikacija između skupine tretirane sa 68 Gy i skupine tretirane sa 78 Gy. Nakon 7-godišnjeg praćenja, komplikacije gradusa 2 su primjećene kod 40% ispitanika u grupi sa višom dozom, a 41% u grupi sa nižom dozom, dok su komplikacije gradus 3

i veće zabilježene kod 13 i 12 % respektivno [48].

Nasuprot tome, Zelefski i sur. u svom radu na uzorku od 1.571 pacijenta navode uvećani postotak pacijenata s komplikacijama gradus 2 u skupini tretiranoj s IMRT-om prostate do doze od 81 Gy u odnosu na kontrolnu skupinu koja je liječena nižim dozama (20% u odnosu na 12% respektivno) [49].

Kao i mokraćni mjehur, volumen rektuma direktno ovisi o protokolu za pripremu pacijenata za CT simulaciju, a značajno utječe na njegovu poštedu. Na ispitanicima obuhvaćenim u ovoj studiji primijenjen je ranije navedeni protokol za pražnjenje rektuma. Protokolom je savjetovano pražnjenje rektuma i umjereno ispunjeni mjehur prije simulacije. Ispunjenje ovih kriterija uvjetovano je individualnim čimbenicima i općim stanjem pacijenta. Srednja vrijednost volumena rektuma je bila 80.4±41 cm^3 (35-185). Ovaj rezultat je u skladu sa rezultatima objavljenih studija na temu radioterapije raka prostate. Rana i sur [42] u svom radu, referirali su da je srednja vrijednost volumena rektuma iznosila 86.0±31.4 cm^3 (49.6–159.1 cm^3), dok su Morales-Paliza i sur. referirali srednju vrijednost volumena rektuma od 82.2±35.9 cm^3 [37].

Analizom pojedinačnih rezultata za ispunjenje doznih ograničenja rektuma kod DCAT planiranja V60 je prekoračen kod pet pacijenta, V65 kod 12 pacijenata, V70 kod 17 pacijenta, te V75 kod 18 pacijenata. Pojedinačni rezultati za RA planiranje pokazuju da su sva dozna ograničenja bila u dozvoljenim granicama. Ovi rezultati ukazuju na nedvojbenu superiornost RA tehnike planiranja niskorizičnog raka prostate u odnosu na DCAT planiranje.

Srednja vrijednost za V_{70Gy} rektuma za DCAT je bila 25±10.9%, dok je za RA srednja vrijednost za V_{70Gy} rektuma bila 10.6 ±4.9%, što je bolji rezultat u odnosu na rezultate iz dostupne literature, gdje je V_{70Gy} rektuma za RA tehniku iznosio 21.4 ± 8.3% [37]. Sale i sur. u svom radu na propisanu dozu od 75.6 Gy su objavili rezultat za rektum V_{60} =27.3±8.9%; V_{65}=23.07±8.6; V_{70}=18.54±8; V_{75}=12.04±7.1 za RA tehniku planiranja [45].

Tomita i sur. u svom radu na propisanu dozu od 74 Gy sa DCAT tehnikom referiraju V_{70} =2.2±2.4 [44]. U ovom radu zanimljivo je da autor koristi inačicu DCAT

tehnike koja podrazumijeva dvije faze RT tretmana: u prvoj fazi do 40 Gy primjenjuje standardnu margin PTV-a, a u drugoj fazi od 40 Gy do 74 Gy, primjenjuje modificiranu marginu.

Najveći dio objavljenih radova na temu toksičnosti rektuma kod RT prostate temeljen je uporabom 3D konformalne radioterapije. U novije vrijeme sve je češća uporaba suvremenijih terapijskih modaliteta IMRT i RA. Kod ovih tehnika učestalost pojave komplikacija je smanjena sa 13 na 5 % [48].

Ozračivanje rektuma sa dozom većom od 60 Gy u pravilu rezultira sa pojavom komplikacija gradus 2 ili težih [50].

U ovom istraživanju izmjereni broj monitorskih jedinica kod RA tehnike planiranja je dvostruko veći u odnosu na DCAT tehniku. Imajući u vidu da snop zračenja kod DCAT tehnike nije moduliran ovakav rezultat je očekivan. Ovi su podatci konzistentni sa objavljenim radovima na ovu temu [46].

8. ZAKLJUČCI

- Obje tehnike ozračivanja, DCAT i RA, ispunjavaju propisane kriterije kvalitete za pokrivenost ciljnog volumena.
- Statistički značajno bolju pokrivenost ciljnog volumena sa 95% dozom daje DCAT tehnika u odnosu na RA tehniku.
- Doprinos doze na organe od rizika (mokraćni mjehur, rektum i glave femura) je statistički značajno manji u ispunjenju doznih limita u RA skupini u odnosu na DCAT skupinu.
- Primjećene su velike standardne devijacije vrijednosti volumena rektuma i mokraćnog mjehura što ukazuje da pojedini pacijenti u ispitivanoj skupini nisu bili adekvatno pripremljeni za simulaciju. Preporučuje se stroža primjena protokola za pripremu pacijenta.
- Preporučuje se ponavljanje istraživanja na populaciji kod koje je protokol za pripremu primjenjen bez iznimaka.
- Preporučuje se provjera korelacije volumena organa od rizika sa njihovim doznim opterećenjem kod obje tehnike zračenja.
- Uz pažljivu analizu parametara plana zračenja DCAT tehnika se može primjeniti kod određene skupine pacijenata uz ispunjenje svih predviđenih kriterija (pokrivenost ciljnog voljumena i zaštita organa rizika).

9. LITERATURA

1. Global Cancer Observatory [Internet]. Gco.iarc.fr. 2020 [cited 12 October 2020]. Available from: http://gco.iarc.fr/
2. Survival Rates for Prostate Cancer [Internet]. Cancer.org. 2020 [pristupljeno 12 October 2020]. Dostupno na: https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017, Bilten 40, Zagreb, 2018.
4. Globocan 2018; https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/70-bosnia-and-herzegovina-fact-sheets.pdf (preuzeto 09.10.2020)
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69 (1):7–34.
6. Protocol [Internet]. Nrgoncology.org. 2020 [pristupljeno 19 October 2020]. Available from: https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol/rtog-0126?filter=rtog-0126
7. Ruben J, Lancaster C, Jones P, Smith R. A Comparison of Out-of-Field Dose and Its Constituent Components for Intensity-Modulated Radiation Therapy Versus Conformal Radiation Therapy: Implications for Carcinogenesis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011;81(5):1458-1464.
8. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. Rev Urol. 2002; Suppl 5: S3-S10.
9. Boskovic MS. Anatomija čoveka. Beograd-Zagreb; Medicinska knjiga; 1988.
10. Epstein J, Allsbrook W, Amin M, Egevad L. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005; 29 (9):1228-1242.
11. Ong W, Koh T, Lim Joon D, Chao M, Farrugia B, Lau E et al. Prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography/computed tomography (PSMA-PET/CT)-guided stereotactic ablative body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer: a single-institution experience and review of the published literature. BJU Int. 2019;124:19-30
12. Screening Tests for Prostate Cancer [Internet]. Cancer.org. 2020 [pristupleno

11 October 2020]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/tests.html#:~:text=Most%20men%20without%20prostate%20cancer,if%20a%20biopsy%20is%20done

13. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1471–4.
14. Roach M, Marquez C, Yuo H, Narayan P, Coleman L, Nseyo U et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and gleason score in men with clinically localized prostate cancer. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 1994;28(1):33-37.
15. NCCN.org. 2020. NCCN - Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education. [online] dostupno na: <http://www.nccn.org/> [pristupljeno 11 October 2020].
16. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 2014; 384: 2027–2035.
17. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2012; 367: 203–213.
18. Hodapp N. Der ICRU-Report 83: Verordnung, Dokumentation und Kommunikation der fluenzmodulierten Photonenstrahlentherapie (IMRT). Strahlenther Onkol. 2012;188(1):97-100.
19. Jones D. ICRU Report 50-Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy [Internet]. 2020 [preuzeto 9 October 2020]. Dostupno na: https://www.icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50
20. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard J, Hanks G, Horiot J et al. Report 62. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements [Internet]. 1999 [preuzeto 9 October 2020]; os32(1):NP-NP. Dostupno na: https://academic.oup.com/jicru/article-abstract/os32/1/NP/2924047?redirectedFrom=PDF

21. Salembier C, Villeirs G, De Bari B, Hoskin P, Pieters B, Van Vulpen M et al. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer. Radiother Oncol. 2018;127(1):49-61.
22. Michalski J, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bruner D, Bahary J et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients with Intermediate-Risk Prostate Cancer. JAMA Oncology. 2018;4(6): e180039.
23. Hristov B, Lin S, Christodouleas J. Radiation oncology. Wolters Kluwer Health; 2015.
24. Guckenberger M, Richter A, Krieger T, Wilbert J, Baier K, Flentje M. Is one single arc sufficient in volumetric modulated arc therapy for complex shaped target volumes? Radiother Oncol. 2009; 92: S193.
25. Riet A, Mak A, Moerland M, Elders L, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997; 37(3): 731-736.
26. Knöös T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998; 42(5): 1169-1176.
27. Feuvret L, Noël G, Mazeron J, Bey P. Conformity index: A review. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006; 64 (2): 333-342.
28. Wu V, Kwong D, Sham J. Target dose conformity in 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. Radiother Oncol. 2004; 71(2): 201-206.
29. McDermott L, Wendling M, van Asselen B, Stroom J, Sonke J, van Herk M et al. Clinical experience with EPID dosimetry for prostate IMRT pre-treatment dose verification. Med Phys. 2006;33(10):3921-3930.
30. B J. Particle size measurement: the equivalent spherical diameter. Proceedings of the Royal Society of London a Mathematical and Physical Sciences. 1988;419(1856):137-149.
31. Jennings R and Parslow K Particle Size Measurement: The Equivalent

Spherical Diameter. Proceedings of the Royal Society of London. (1988) Series A 419, 137-149

32. Engels B, Tournel K, Soete G, Storme G. Assessment of rectal distention in radiotherapy of prostate cancer using daily megavoltage CT image guidance. Radiother Oncol. 2009; 90 (3): 377-381.
33. Hosni A, Rosewall T, Craig T, Kong V, Bayley A, Berlin A et al. The effect of bowel preparation regime on interfraction rectal filling variation during image guided radiotherapy for prostate cancer. Radiat. Oncol. 2017;12(1).
34. Vuletić V. Iskustva Klinike za onkologiju i radioterapiju KBC Split u konkomitantnoj kemoradioterapiji raka pluća nemalih stanica 3D konformalnom tehnikom - dozimetrijska studija [Diplomski rad]. Split: Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija; 2019 [pristupljeno 09.10.2020.] Dostupno na: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:626393
35. Palma D, Vollans E, James K, Nakano S, Moiseenko V, Shaffer R et al. Volumetric Modulated Arc Therapy for Delivery of Prostate Radiotherapy: Comparison with Intensity-Modulated Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008;72(4):996-1001.
36. Sze H, Lee M, Hung W, Yau T, Lee A. RapidArc radiotherapy planning for prostate cancer: Single-arc and double-arc techniques vs. intensity-modulated radiotherapy. Med Dosim. 2012;37(1):87-91.
37. Morales-Paliza M, Coffey C, Ding G. Evaluation of the dynamic conformal arc therapy in comparison to intensity-modulated radiation therapy in prostate, brain, head-and-neck and spine tumors. J. Appl. Clin. Medical Phys. 2010; 12(2): 5-19.
38. Stathakis S, Narayanasamy G, Licon AL, Myers P, Li Y, Crownover R, et al. A dosimetric comparison between volumetric-modulated arc therapy and dynamic conformal arc therapy in SBRT. J BUON. 2019;24(2):838-843.
39. Kim S, Lee J, Kang M, Kim J, Lee J, Park S et al. Evaluation of the hybrid-dynamic conformal arc therapy technique for radiotherapy of lung cancer. Radiat. Oncol. 2018;36(3):241-247.

40. Peterlin P, Stanič K, Méndez I, Strojnik A. Treating lung cancer with dynamic conformal arc therapy: a dosimetric study. Radiat Oncol. 2017 Jun 2;12(1):93.
41. Maggio A, Gabriele D, Garibaldi E, Bresciani S, Delmastro E, Di Dia A et al. Impact of a rectal and bladder preparation protocol on prostate cancer outcome in patients treated with external beam radiotherapy. Strahlenther Onkol. 2017;193(9):722-732.
42. Rana S, Cheng C. Feasibility of the partial-single arc technique in RapidArc planning for prostate cancer treatment. Chin. J. Cancer Res. 2013;32 (10):546-552.
43. Grün A, Kawgan-Kagan M, Kaul D, Badakhshi H, Stromberger C, Budach V et al. Impact of bladder volume on acute genitourinary toxicity in intensity modulated radiotherapy for localized and locally advanced prostate cancer. Strahlenther Onkol. 2018; 195(6): 517-525.
44. Tomita N, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Tomoda T, Nakahara R et al. Dynamic conformal arc radiotherapy with rectum hollow-out technique for localized prostate cancer. Radiother Oncol. 2009;90(3):346-352.
45. Sale C, Moloney P. Dose comparisons for conformal, IMRT and RA prostate plans. J Med Imaging Radiat Oncol. 2011; 55(6): 611-621.
46. Cambria R, Cattani F, Jereczek-Fossa B, Pansini F, Ciardo D, Vigorito S et al. Planning study to compare dynamic and rapid arc techniques for postprostatectomy radiotherapy of prostate cancer. Strahlenther Onkol. 2014;190(6):569-574.
47. Marks L, Yorke E, Jackson A, Ten Haken R, Constine L, Eisbruch A et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010;76(3): S10-S19.
48. Al-Mamgani A, van Putten W, Heemsbergen W, van Leenders G, Slot A, Dielwart M et al. Update of Dutch Multicenter Dose-Escalation Trial of Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008;72(4):980-988.
49. Zelefsky M, Levin E, Hunt M, Yamada Y, Shippy A, Jackson A et al. Incidence of Late Rectal and Urinary Toxicities After Three-Dimensional

Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008;70(4):1124-1129.

50. Michalski J, Gay H, Jackson A, Tucker S, Deasy J. Radiation Dose–Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010;76(3): S123-S129.

10. SAŽETAK

Cilj: Usporediti našu standardnu tehniku za isporuku radioterapije kod karcinoma prostate niskog rizika, volumenski moduliranu lučnu terapiju RapidArc-RA® (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) s dinamičkom konformalnom lučnom terapijom (DCAT). Planovi su referirani kao RA, odnosno DCAT subsekventno.

Materijali i metode: Analizirani su planovi liječenja 38 pacijenata liječenih RA radioterapijom između 2016. i 2019. godine. Za sve pacijente izrađen je dodatni DCAT plan u svrhu dozimetrijske analize. Propisana ukupna doza bila je 78 Gy (2 Gy po frakciji) za obje tehnike. I RA i DCAT planovi optimizirani su u smislu pokrivenosti ciljnog i ograničenja na organe rizika. U svrhu usporedbe prikupljeni su apsolutni volumeni, promjeri ekvivalentne sfere PTV-a, mokraćnog mjehura i rektuma, a poprečni presjeci prikupljeni su samo za rektum.

Rezultati: Uočene su male razlike između tehnika kod pokrivenosti ciljnog volumena (PTV-a), dok su zabilježene značajne razlike u poštedi organa rizika (OAR) ($p < 0,0001$). Vrijednosti OAR (srednja vrijednost ± sd; raspon) bile su: mjehur: V65Gy = 16 ± 7,8% (5-42,7) i 25,1 ± 13,5% (8-73,5%), V70Gy = 13,5 ± 6,9% (4-35,7%) i 20,4 ± 12,7% (3,2-62,7%), V75Gy = 10,5 ± 5,9% (0-27,6%) i 13,6 ± 9,4 (0-43), V80Gy = 0,9 ± 0,8% (0-2,4%) i 0,3 ± 1% (0-4,5%); rektum: V60Gy = 16,8 ± 6,8% (6,8-36,4) i 36,9 ± 13,6% (11,1-62,5%), V65Gy = 13,4 ± 5,9% (4,9-29,2%) i 31,8 ± 11,7% (10-57,4%), V70Gy = 10,6 ± 4,9% (1,1-23,3%) i 25 ± 10,9 (3,8-51,9), V75Gy = 7 ± 3,5% (0-15,9%) i 017,7 ± 8,5% (0-40,7%), za RA i DCAT. Broj monitorskih jedinica (MU) je 610 ± 94 nasuprot 329 ± 17 za RA i DCAT.

Zaključak: Histogrami doze volumena (DVH) pokazuju bolju poštedu OAR-a s RA u odnosu na DCAT. Međutim, RA tehnika povezana je s gotovo dvostrukim brojem MU-a u usporedbi s DCAT-om. Što se tiče PTV-a, DCAT je malo superiorniji u pogledu V95% i indeksa konformalnosti. U cjelini, rezultati sugeriraju da je RA superiornija tehnika, međutim DCAT je također primjenjiv u nekim odabranim slučajevima.

ABSTRACT

Purpose: To compare our standard technique for radiotherapy of low risk prostate cancer, i.e. one volumetric-modulated arc using Rapid Arc (®) (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA), with DCAT (dynamic conformal arc technique). The plans were referred to as RA and DCAT, respectively.

Materials and methods: The treatment plans of 38 patients treated with RA radiotherapy between 2016 and 2019 were analyzed. For all patients additional DCAT plan was created for the purpose of dosimetric analysis. The prescribed total dose was 78 Gy (2 Gy per fraction) for both techniques. Both RA and DCAT plans were optimized in terms of dose coverage and constraints. For the purpose of comparison, absolute volumes, equivalent sphere diameters of PTV, bladder and rectum were collected, cross sectional area (CSA) was collected only for rectum.

Results: Small differences between the techniques were observed for planning target volume (PTV) dose coverage, whereas significant differences in sparing of organs at risk (OARs) were recorded ($p < 0.0001$). The OAR values (mean±sd; range) were: bladder: V65Gy=16±7.8% (5-42.7) and 25.1±13.5% (8-73.5%), V70Gy = 13.5±6.9% (4-35.7%) and 20.4±12.7% (3.2-62.7%), V75Gy= 10.5±5.9% (0-27.6%) and 13.6±9.4 (0-43), V80Gy=0.9±0.8% (0-2.4%) and 0.3±1% (0-4.5%); rectum: V60Gy=16.8±6.8% (6.8-36.4) and 36.9±13.6% (11.1-62.5%), V65Gy = 13.4±5.9% (4.9-29.2%) and 31.8±11.7% (10-57.4%), V70Gy=10.6±4.9% (1.1-23.3%) and 25±10.9 (3.8-51.9), V75Gy=7±3.5% (0-15.9%) and 017.7±8.5% (0-40.7%), for RA and DCAT, respectively. Monitor units (MU) were 610±94 versus 329±17 for RA and DCAT, respectively.

Conclusion: Dose-volume histograms (DVHs) showed improvements in OAR sparing with RA. However, the RA technique is associated with almost double number of MUs compared to DCAT. Regarding the PTV, DCAT is slightly superior in terms of V95% and conformity. On the whole, the results suggest that RA is the favorable technique, however DCAT is also applicable in some selected cases.

11. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: ALEKSANDAR KOSTOVSKI

Adresa stanovanja: Bul. Stepe Stepanovića 175C, Banja Luka Bosna i Hercegovina

E-adresa: kostovskia@gmail.com Mob: +38766906791

Datum rođenja 13.05.1978., Bitola, Makedonija

Povijest rada

- Od rujna 2010. godine do danas glavni radiološki tehnolog u International Medical Centers, Centar za radioterapiju-Banja Luka, Bosna i Hercegovina, član grupe Affidea
- Rujna 2005-kolovoza 2010. glavni radiološki tehnolog na Sveučilišnoj klinici za radioterapiju i onkologiju - Skoplje, Makedonija
- Lipanj 2001-kolovoz 2005. radiološki tehnolog na Sveučilišnoj klinici za radioterapiju i onkologiju - Skoplje, Makedonija

Obrazovanje

- Diplomirao na Sveučilištu Ss. Ćirila i Metoda - Skoplje, Medicinski fakultet, Odjel za radiološku tehnologiju - Skoplje, Makedonija (1. rujna 2007 - 11. rujna 2009.)
- Diploma za radiološkog tehničara, Sveučilište Ss. Ćirila i Metoda - Skoplje, Medicinski fakultet, Odsjek za radiološke tehničare - Skoplje, Makedonija (1. rujna 1996 - 16. prosinca 1999.)
- Škola za medicinske sestre i tehničare, Srednja medicinska škola „Dr Pance Karadjozov" Skopje, Makedonija (1. rujna 1992 - 20. svibnja 1996.)

Vještine:

- Planiranje, simulacija i provođenje radioterapijskih tretmana: 3DCRT, IMRT, IGRT, SRT, SBRT, Rapid Arc, DIBH
- Ge Advantage Sim 4D WS (4DCT)
- HDR brahiterapija, Brachy Vision, Gamma Med.
- Upravljanje radnim procesima u zdravstvu (implementacija Visual Care paths, dinamični dokumenti)

• Poboljšanje kvalitete (razvoj i prikupljanje pokazatelja uspješnosti (KPI i CPI)

Licenca:

• Državna registracija - licenca br. 1300, R. Makedonija, izdana 28.10.2009. Trajna licenca

Tečajevi i kongresi:

• Konferencija ESTRO 37, Barcelona, Španjolska 20-24. travnja 2018

• ESTRO 36 kongres, Beč, Austrija 5-9. svibnja 2017

• ESTRO tečaj obuke Sveobuhvatno upravljanje kvalitetom u radioterapiji - procjena i poboljšanje kvalitete, 2-5.10.2017. Bruxelles, Belgija

• Obuka u učionici Aria OIS, Varian Medical Systems Cham, Švicarska, 28. studenog-2. prosinca 2016

• Napredne vještine u modernoj radioterapiji, Kopenhagen, Danska 28. lipnja i 2. srpnja 2015

• 5. radionica Houston Methodist-a i Affidea International, 25.-27. svibnja 2015., Istanbul, Turska

• Varian Advanced Imaging Clinical School IGRT i RPM, 22. - 24. listopada 2014., Leuven, Belgija

• Konferencija ESTRO 33, Beč, Austrija 4-8. travnja 2014

• 2. ESTRO forum Ženeva, Švicarska, 19. i 23. travnja 2013

• ESTRO 31 konferencija, Barcelona, Španjolska, 9.-13. svibnja 2012

• Tečaj o modernim tehnikama brahiterapije ESTRO Ljubljana Slovenija, 27.-30. ožujka 2011

• Predavanje o najboljoj praksi iz radijacijske onkologije - tečaj za obuku tehnologije zračenja 27.08.2009-29.08.2009 Maastricht (nastavak)

• Predavanje o najboljoj praksi iz radijacijske onkologije - tečaj za obuku trenera radijacijske tehnologije 31.08.2008-04.09.2008 Beč, Austrija

• IAEA stipendija 01.06.2004-31.08.2004. Sveučilišna bolnica Gasthuisberg Katholieke University Leuven, Belgija

Iskustvo trenera / predavača:

- Predavač Medicinskog fakulteta u Skoplju, na školi za radiološku tehnologiju
- Pozvani predavač Srpski kongres radijacijske onkologije, uloga RTT-a u SBRT pluća
- Pozvani predavač SEETRO Uvod u SBRT jetre, Sofija, Bugarska, rujan 2017.
- Pozvani predavač SEETRO, Uvod u kranijalnu SRT, Zagreb, Hrvatska, rujan 2016.
- Obuka radioterapijski centar u Tbilisiju u Gruziji, primjena IMRT-a i IGRT-a u novom RT centru. Varian linearni akceleratori Trilogy, 14-26.09.2009.
- Sastanak korisnika Varian Brachytherapy u Sankt Peterburgu, Rusija, 2. srpnja 2009., pozvani predavač.

Publikacije:

•Marosevic G, Butler E, Kostovski A, Pino R, Jacobs N, Mills R et al. Interobserver Variations of Clinical Target Volume Delineation in External Beam Radiation Therapy of Pancreatic Cancer: Impact of Multi-institutional Delineation Protocol. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2015;93(3): E380-E381.

•Maric S, Milakovic M, Kostovski A. P2.02-057 The Importance of Adaptive Radiotherapy in the Radical Treatment of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017;12(1): S882-S883.

•Štrbac B, Kuzmanovic Z, Kostovski A. 1267 poster Analysis of three-dimensional set-up uncertainties in head and neck 3D CRT. Radiother Oncol. 2011;99: S472.

•Marić S, Kostovski A, Jaroš D. The significance of 4D CT simulation in precise definition of target volume lung carcinoma intensity modulated radiation therapy treatment. Materia medica 2017;33(3):1487-1493.

•Jaroš D, Kolarević G, Kostovski A, Savanović M, Ćazić D, Marošević G et al. Evaluation of patient specific quality assurance of gated field in field radiation therapy technique using two-dimensional detector array. Journal of Health Sciences, 10(2), 109-114.