



**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД
КЛИНИЧКА МЕДИЦИНА**

**УТИЦАЈ ДОЗЕ И ФРАКЦИОНИРАЊА У ИНТЕРСТИЦИЈАЛНОЈ
БРАХИТЕРАПИЈИ НА ИСХОД ЛЕЧЕЊА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА
ЛОКАЛИЗОВАНИМ КАРЦИНОМОМ ПРОСТАТЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Кандидат: **Ката Дабих–Станковић**

Ментори:

Проф. др сц. мед. др Оливера Николић

Доц. др сц. мед. др Борислава Николин

Нови Сад, 2020. године

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.) VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora AU	Kata Dabić–Stanković
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. Dr sc.med. Olivera Nikolić, vanredni profesor Doc. Dr sc.med. Borislava Nikolin, docent
Naslov rada: NR	UTICAJ DOZE I FRAKCIONIRANJA U INTERSTICIJALNOJ BRAHITERAPIJI NA ISHOD LEČENJA KOD PACIJENATA SA LOKALIZOVANIM KARCINOMOM PROSTATE
Jezik publikacije JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srpski/engleski
Zemlja publikovanja: ZP+	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2020.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja: 9; broj stranica 119; broj slika 40; broj grafikona 0; broj tabela 20; broj referenci 156, broj priloga 9.
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Onkologija/Radijaciona onkologija/Radiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	neoplazme prostate; brahiterapija; frakcionisanje radioterapijske doze; doza radioterapije; stopa preživljavanja; kompjutersko planiranje radioterapije; ishod terapije
UDK	616.65–006.6:615.849

Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Brahiterapija visokim brzinama doze (HDR–BT) predstavlja efikasan modalitet zračenja kod pacijenata sa lokalizovanim karcinomom prostate (CaP) svih rizika. Za razliku od transkutane radioterapije i brahiterapije niskim brzinama doze (LDR–BT), kod ove grupe pacijenata u intersticijalnoj HDR–BT još uvek nisu jednoznačno definisane ukupne doze zračenja, način frakcionisanja kod pacijenata sa lokalizovanim CaP različitih rizika.</p> <p>U periodu od 2009–2018.god. HDR–BT kao jednim načinom lečenja (monoterapija) u Opštoj bolnici Medicinski sistem Beograd, lečeno je 35 pacijenata (6 (17,1%) pacijenata niskog rizika, 21 (60%) pacijent srednjeg rizika i 8 (22,9%) pacijenata visokog rizika) sa lokalizovanim CaP različitih rizika od relapsa i progresije bolesti. Grupe pacijenata sa srednjim i visokim rizikom spojene su u jednu grupu (grupa sa višim rizikom). Tehnika sprovođenja HDR–BT, osim u pojedinačnim specifičnim detaljima, bila je slična kao i kod LDR–BT. Aplikacija igala, segmentacija, delineacija i planiranje HDR–BT vršeno je korišćenjem transrektalnog ultrazvuka (TRUS) i izocetričnog radioskopskog C–luka, a zračenje je sprovedeno na uređaju <i>Microselectron HDR</i> sa zatvorenim radioaktivnim izvorom ¹⁹²Ir početne aktivnosti 370 GBq.</p> <p>Aplikovane terapijske doze (<i>TD</i>), u opsegu od 30–57 Gy frakcionisane su u 3–4 nezavisne frakcije sa razmakom od 2–3 nedelje između frakcija, a individualizovane su prema nivou rizika, stanju organa u riziku (OAR) i kvalitetu aplikacije (indeksu prekrivanja CTV sa planiranom terapijskom dozom (<i>CI</i>_{100%}) i mogućnošću zaštite OAR).</p> <p>Uspešnost terapije ocenjivana je postignutom biohemijskom kontrolom (BFS – <i>biochemical-free-survival</i>), prema <i>ASTRO</i> i <i>Phoenix</i> kriterijumima, kao i ukupnim preživljavanjem u periodu od 5 godina (2–9 godina) posle sprovedene terapije. U niskorizičnoj grupi pacijenata lečenih HDR–BT, BFS je postignuta kod svih pacijenata kao i ukupno preživljavanje. U grupi pacijenata sa višim rizikom BFS je postignuta kod 95,8% lečenih pacijenata, a ukupno 5-to godišnje preživljavanje je 96,4%. BFS u ovom istraživanju se pokazala statistički značajnije bolja nego ona koju su prikazali drugi autori.</p> <p>Na osnovu rizika, nivoa PSA, <i>TD</i> i indeksa pokrivenosti CTV sa <i>TD</i>, izvršeno je modelovanje terapijskih parametara korišćenjem MANN (<i>multilayer artificial neural network</i>). Određena optimalna doza zračenja (<i>TD</i>) u HDR–BT lokalizovanog CaP niskog rizika je 40,7 Gy za <i>CI</i>_{100%} = 1,01. Kod viših rizika <i>TD</i> = 50,9 Gy za <i>CI</i>_{100%} = 1,6. <i>TD</i> se frakcioniše u 4 nezavisne frakcije sa razmakom od 2–3 nedelje.</p> <p>Ovakav izbor parametara HDR–BT (<i>TD</i>, <i>CI</i>_{100%}, i način frakcionisanja), uz individualizaciju i kontrolu u toku svake aplikacije, obezbedio bi prihvatljiv nivo kasnih postiradijacionih komplikacija gradusa G1–G3 na uretri (< 17% ukupnog broja lečenih pacijenata), uz minimalne komplikacije na rektumu (pretežno G1–G2) i zanemarljive komplikacije na mokraćnoj bešici.</p>

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	31.10.2019.god.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula /zvanje / Naziv organizacije / status KO	<p>Vuk Sekulić, dr sc.med., redovni profesor, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Predsednik</p> <p>Olivera Nikolić, dr sc.med., redovni profesor, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, član</p> <p>Borislava Nikolin, dr sc.med., docent, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, član</p> <p>Goran Marošević, dr sc.med., docent, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, član</p> <p>Sandra Trivunić Dajko, dr sc.med., vanredni profesor, Medicinski fakultet Novi Sad, član</p> <p>Rezervni članovi:</p> <p>Miodrag Aćimović, dr sc.med., varedni profesor, Medicinski fakultet u Beogradu, član</p> <p>Sanja Stojanović, dr sc.med., redovni profesor Medicinskog fakulteta Novi Sad, član</p>

University of Novi Sad
Faculty of Medicine Novi Sad

Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Kata Dabić–Stanković
Mentor: MN	Olivera Nikolić, MD PhD, profesor Borislava Nikolin, MD PhD, assoc. profesor
Title: TI	Impact of the Dose and Fractionation in the Interstitial Brachytherapy to the Treatment Outcome for Patients with Localized Prostate Carcinoma
Language of text: LT	serbian
Language of abstract: LA	serbian/english
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2020.
Publisher: PU	Authior reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Physical description: PD	9 chapters, 119 pages, 40 pictures, 0 graphs, 20 Tables, 156 references, 9 appendices
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Oncology/Radiation Oncology/Radiology
Subject, Key words: SKW	Prostatic Neoplasms; Brachytherapy; Dose Fractiation, Radiation; Radiotherapy Dosage; Survival Rate; Radiotherapy Planning, Computer–Assisted; Treatment Outcome
UC	616.65–006.6:615.849
Holding data:	Faculty of Medicine Novi Sad, Library, Hajduk Veljkova 3,

HD	Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>High-dose rate brachytherapy (HDR-BT) is an effective therapy modality for patients with localized prostate cancer (CaP) of all risks. In contrast to an external beam radiotherapy and low-dose rate brachytherapy (LDR-BT), in these patients, the interstitial HDR-BT, the total radiation dose and fractionation is not unambiguously defined.</p> <p>Between 2009–2018 35 patients with localized CaP (6 (17.1%) low-risk patients, 21 (60%) patients medium-risk and 8 (22.9%) high-risk) were treated with HDR-BT, as the only treatment (monotherapy) in the General Hospital Medical System Belgrade. The group of patients with medium-risk and high-risk were merged into a single group (group with a higher-risk). Technique implementation of HDR-BT was similar as in the LDR-BT. Application of needles, segmentation, delineation, and planning of HDR-BT was performed with transrectal ultrasound (TRUS) and isocentrically mounted radiosopic C-arm. Irradiation was done on the Microselectron-HDR brachytherapy unit with a sealed radioactive source ¹⁹²Ir (370 GBq).</p> <p>The dose (<i>TD</i>), in the range of 30–57 Gy was given fractionated in independent fractions (3–4) with a pause of 2–3 weeks between fractions. <i>TD</i> was individualized according to the risk, the conditions of organs at risk (OAR) and quality of the application (coverage index <i>CI</i>_{100%}), as well as, the ability to protect OAR.</p> <p>Treatment result was evaluated by the achieved biochemical control (BFS – biochemical-free-survival) according to ASTRO and/or <i>Phoenix</i> criteria, as well as an overall survival in the period of 5 years (2–9 years) after the completion of the treatment. In the low-risk group, BFS has been achieved in all patients and overall survival rate is 100%. In the group of patients with higher risk BFS was achieved in 95.8% of treated patients, and 5-year survival rate was 96.4%. BFS in this study was proved to be statistically significantly better than showed by other authors.</p> <p>On the basis of the risk, the level of PSA, <i>TD</i> and <i>CI</i>_{100%}, modeling was performed using the MANN (multilayer artificial neural network). The determined optimal dose <i>TD</i> for localized CaP of low risk is 40.7 Gy for <i>CI</i>_{100%} = 1.0. At higher risk <i>TD</i> = 50.9 Gy for <i>CI</i>_{100%} = 1.6. <i>TD</i> was given in 4 independent fractions with the interval of 2–3 weeks between each fraction.</p> <p>These HDR-BT parameters (<i>TD</i>, <i>CI</i>_{100%}, and the fractionation scheme) with the individualization and control during each application would provide an acceptable level of late complications grade G1–G3 to the urethra (in less than 17% of treated patients), with minimum complications on the rectum (predominantly grade G1–G2) and insignificant complications rate on the urinary bladder.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	10/31/2019
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	Vuk Sekulić, MD PhD, full Prof., Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Chairman

	<p>Olivera Nikolić, MD PhD, Prof., Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, chairman, member</p> <p>Borislava Nikolin, MD PhD, assoc. Prof., Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, member</p> <p>Goran Marošević, assoc. Prof., Faculty of Medicine, University of Banja Luka, member</p> <p>Sandra Trivunić Dajko, MD PhD, asociated Prof., Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, member</p> <p>Substitute:</p> <p>Miodrag Aćimović, full Prof., Faculty of Medicine, Faculty of Medicine Belgrade, member</p> <p>Sanja Stojanović, MD PhD, full Prof., Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, member</p>
--	--

Овом приликом желим да се посебно захвалим брахитерапијском тиму Опште болнице медицински систем Београд (Проф. др Миодрагу Аћимовићу, анестезиолозима, медицинским физичарима и осталом медицинском особљу) на сарадњи и несебичној помоћи у свим фазама израде ове докторске тезе.

Такође се захваљујем и Проф. др Катарини Рајковић на великој помоћи око анализе и приказивања резултата лечења наших пацијената.

Не мању захвалност дугујем и ментору Проф. др Оливери Николић и коментору Доц. др Борислави Николин на разумевању, добрим намерама и вољи да ову тезу представимо и доведемо у завршну фазу.

Списак коришћених скраћеница и симбола (абecedно)

ADT – андроген депривациона терапија (хормонска)
AI – *artificial intelligence* (вештачка интелигенција)
AP – антериорно–постериорно
ASTRO – Америчко удружење терапијске радиологије и онкологије
AUA – Америчко удружење уролога
BED – биолошки еквивалентна доза
BT – брахитерапија
bNED – без биохемијских знакова болести (*biochemical no evidence of disease*)
BFS – преживљавање без биохемијских знакова болести (*biochemical free survival*)
Ca – карцином
CaP – карцином простате
CI – индекс прекривања
CT – компјутеризована томографија
CTV – клинички волумен мете
CFRT – конформална радиотерапија (облику тумора прилагођена)
D – димензија/димензионална; фрактална димензија
d – доза по фракцији
DG – дезоксиглукоза
DICOM – *digital image and communication*
DNK – дезоксирибонуклеинска киселина
DPSA – густина PSA
DVH – дозно волуменски хистограм
EBRT – транскутана/спољашња радиотерапија (*External Beam Radiotherapy*)
EORTC – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EQD2 – еквивалентна доза зрачења стандардног фракционисања
fPSA – слободни PSA
fr. – фракција
GG – Глисонов степен – *grade* (степен диферентованости ћелија CaP)
GS – Глисонов скор
GTV – волумен тумора (*gross tumor volume*); одређен неком од савремених имиџинг метода
Gy – Греј (јединица за апсорбовану дозу/количина лека у радиотерапији)
GyE – Греј еквивалент
HDR – велика брзина дозе (*high-dose-rate*)
HT – хемиотерапија
IMRT – интензитетом дозе модулисана радиотерапија
IS-BT – интерстицијална брахитерапија
Lat. – латерално
LDR – ниска брзина дозе (*low-dose-rate*)
LENT – касни ефекти на нормално/здро ткиво (*Late Effects Normal Tissue*)
LQ – линеарно – квадратни

M – метастаза
MANN – *multilayer artificial neural network*
MRI – магнетско резонантни имиџинг
МСБ – Општа болница Медицински систем Београд
MSE – средња квадратна грешка
N – лимфни чвор/нодус
NCI – *National Cancer Institute*
OAR – орган/и у ризику
PA – постериорно–антериорно
PES – појачавач електронске слике
PET – позитронска емисиона томографија
pGS – Глисонов скор одређен у току патохистолошке верификације на оперативном материјалу
PTV – планирани волумен мете
PSA – простата специфични антиген
PSA NADIR (nadir) – најнижа вредност PSA, измерена после спроведене терапије
pTN – патохистолошки стадијум болести (на оперативном материјалу)
R – ризик
RP – радикална простатектомија
RT – радиотерапија
RTG – рендгенски преглед/графија
RTOG – Радиотерапијско–онколошка група (удружење радијационих онколога у САД)
QoL – квалитет живота
SBRT – стереотаксична радиотерапија
SD – стандардна девијација
SE – стандардна грешка
St. – стадијум
TD – терапијска доза зрачења
TNM – тумор, нодус, метастаза (начин стажирања TU)
tPSA – укупни PSA
TRUS – трансректални ултразвук
TU – тумор
TUR – трансуретрална ресекција
vs. – *versus* (према)

САДРЖАЈ

1. УВОД	13
1.1. Карцином простате	14
1.2. Симптоми и знаци појаве карцинома простате	15
1.3. Савремено дијагностиковање и имицинг карцинома простате	16
1.4. Стажирање карцинома простате	17
1.5. Хистолошко градирање карцинома простате	18
1.6. Процена ризика (агресивности) код карцинома простате	19
2. ВРСТЕ СПЕЦИФИЧНОГ ОНКОЛОШКОГ ЛЕЧЕЊА КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ	20
2.1. Радиотерапија	20
2.1.1. Процена токсичности RT	21
2.1.2. Радиобиологија CaP	23
2.1.3. EBRT CaP	25
2.2. Брахитерапија	28
2.3. Приказ резултата лечења локализованог CaP различитим методама	28
2.3.1. Моно LDR–BT	31
2.3.2. Моно HDR–BT	33
2.3.3. EBRT	37
2.4. Хормонска терапија у комбинацији са EBRT CaP	39
2.5. Хирургија	39
2.5.1. Приказ резултата радикалне простатектомије	40
2.5.2. Радикална простатектомија vs. обсервација (без терапије)	42
2.6. Обједињени приказ резултата лечења локалног CaP	44
3. ЦИЉ РАДА	45
3.1. Хипотезе	45
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	46
4.1. Пацијенти	46
4.2. Методе	48
4.3. Уређаји и њихова примена	49
4.3.1. TRUS, сегментација и делинеација	49
4.3.2. Апликација игала	53
4.3.3. Рендгенски уређај и верификација	56
4.3.4. Планирање брахитерапије	57
4.3.5. Брахитерапијски уређај и зрачење	60
4.4. Квалитет живота после HDR–BT	62
4.5. Процена успешности HDR–BT	63
4.6. Испитивање репродукцибилности делинеације и сегментације	65
4.7. Моделовање параметара HDR–BT локализованог CaP простате	66
4.8. Обрада резултата	67

4.8.1.	Анализа успешности HDR–BT	68
4.8.2.	Анализа параметара слике аксијалних пресека простате	69
4.8.3.	Оцена ефикасности MANN моделовања	70
5.	РЕЗУЛТАТИ	71
5.1.	Репродуцибилности делинеације и сегментације простате	71
5.2.	Запремина простате	71
5.3.	Број апликованих игала	72
5.4.	Брахитерапијски план, доза зрачења и фракционисање	73
5.5.	Резултати примене HDR–BT код пацијенти са локализованим СаР	73
5.5.1.	Биохемијска контрола болести и укупно преживљавање	74
5.5.2.	Постирадијационе компликације	76
5.5.3.	Моделовање брахитерапијских параметара коришћењем MANN модела	78
6.	ДИСКУСИЈА	81
6.1.1.	Сегментација и делинеација простате и квалитет апликације игала	81
6.2.	Брахитерапијски план и оптимизација терапијске дозе зрачења	82
6.3.	Успешност HDR–BT код пацијената са локализованим СаР	82
6.3.1.	Пацијенти са локализованим СаР ниског ризика (Група I)	83
6.3.2.	Пацијенти са локализованим СаР вишег ризика (Група II)	84
6.4.	Постирадијационе компликације	87
6.4.1.	Уретра – постирадијационе компликације	88
6.4.2.	Ректум – постирадијационе компликације	91
6.4.3.	Мокраћна бешика – постирадијационе компликације	93
6.5.	Квалитет живота	94
6.6.	Моделовање HDR–BT параметара коришћењем MANN модела	95
7.	ЗАКЉУЧАК	97
8.	ЛИТЕРАТУРА	99
9.	ПРИЛОЗИ	108

1. УВОД

У лечењу карцинома простате (СаР) примењује се већи број приступа: хирургија, зрачна терапија (транскутана и брахитерапија) и/или хормонска терапија.

Интерстицијална брахитерапија, као врста зрачне терапије локализованог СаР, представља ефикасан начин лечења који минимално оштећује здраве структуре у околини простате.

Резултати интерстицијалне брахитерапије ниским брзинама дозе (LDR–BT) код локализованог СаР компарабилни су са другим приступима лечењу (простатектомија, транскутана радиотерапија и хормонска терапија). Слични, позитивни, резултати добијају се и код брахитерапије високим брзинама доза (HDR–BT). Клиничке студије са различитим начинима дозирања у HDR–BT и поред тога што су доказале ефикасност примене различитих доза зрачења и начина фракционисања (једна фракција, више фракција, хипо–фракционисање) нису коначно дефинисали оптималну терапијску дозу и начин фракционисања за одређене стадијуме и ризике локализованог СаР.

Брахитерапијски тим Опште болнице Медицински систем Београд (МСБ) у периоду 2010–18. год. спроводио је лечење болесника са локализованим СаР са HDR–BT.

Позитивни резултати лечења брахитерапијом у групи болесника са локализованом болести, завредели су да буду посебно анализирани и да се формирају неки нови предлози за одабир висине дозе и начина фракционисања, јер у HDR–BT још увек не постоје дефинитивне препоруке.

1.1. Карцином простате

Простата је жлездани орган просечних димензија око 3,5x4,5x2,5 cm и масе око 20 g код мушкараца средње доби. Код болесника са локализованим СаР може бити и двоструко, па и више пута веће масе (запремине), јер просечна маса тумора (TU) може бити и до 10 g.

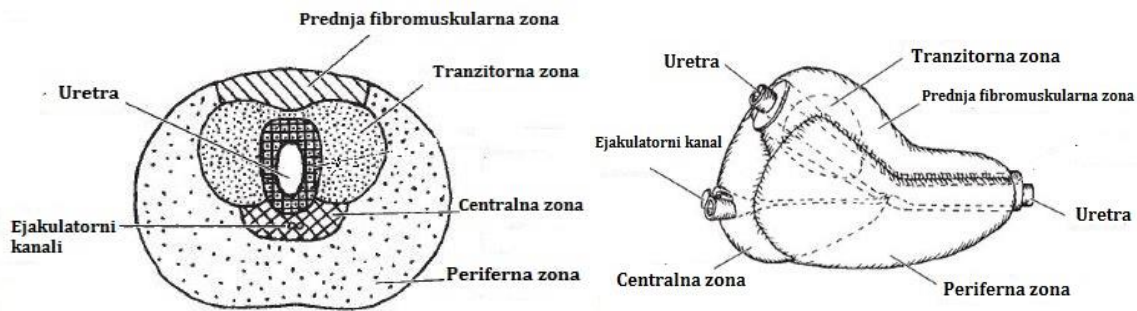
СаР представља један од најчешћих ТУ код мушкараца [1] и други је најчешћи узрок смртности од карцинома код мушкараца [2], са трендом пораста [3]. У централној Србији на трећем је месту водећих локализација у обољевању мушкараца од ТУ, иза карцинома плућа и ректума, са инциденцијом од 12,6% [4,5], и тенденцијом пораста. Уочени раст инциденције СаР делимична је последица старења популације и раније детекције пораста концентрације (ng/ml) укупног простата специфичног антигена (PSA).

СаР може имати различито клиничко понашање, од споро растућег до агресивног са метастатским потенцијалом и последичном смрћу болесника. Код једног болесника СаР може бити мултифокалан и разнолик по градусу [6].

Путеви ширења СаР су најчешће лимфогени, затим хематогени, а најређе је ширење директно у суседне органе. Директно се може проширити у семене кесице, на уретру и кроз базу простате на мокраћну бешику [7], а веома ретко се шири директно на ректум.

Екстензивнија контрола вредности укупног PSA (или tPSA: збир слободног-fPSA и за протеине везаног PSA), у свету и код нас, довела је до делимичног смањења морталитета [8], али код старијих болесника и мање агресивних форми болести и до престажирања „overdiagnostics“ те последичног непотребног лечења „overtreatment“. Показало се да праћење укупног PSA искључиво као јединог дијагностичко/прогностичког маркера за СаР има одређена ограничења. Однос fPSA/tPSA (F/T PSA) могао би да укаже да ли се ради о бенигној хиперплазији простате (ако је већи од 0,2) или о СаР (ако је мањи од 0,18). Такође, за дијагностику СаР могла би да буде значајна и густина PSA (однос PSA и запремине простате одређена на основу ултразвука) – DPSA > 0,2 [9]. Увођење нових биомаркера (протеин-, ДНК- и РНК-базираних маркера, ...) за прецизнију дијагностику СаР могло би допринети одређивању агресивности СаР код појединачног болесника [10], те утицати на одлуку о спровођењу специфичног и најефикаснијег начина његовог лечења.

Најчешћа хистолошка форма СаР је ацинусни аденокарцином (95%), док су далеко мање заступљени саркоми и остале интра-епителијане малигне лезије. У највећем броју случајева (око 70%) СаР је локализован у периферној, у око 20% болесника у транзиторној, а у око 10% болесника у централној зони простате. На слици 1 дат је шематски приказ зона простате.



Слика 1. Шематски приказ зона простате у две равни

Етиологија настанка СаР је мултифакторијална и недовољно истражена. Утицај фактора ризика за обољевање од СаР, као што су старосна доб (редак, око 1% код болесника млађих од 50, а достиже максимум око 75 година), раса (код црнаца заступљен 1,6 пута више него код белаца у САД) и генетска предиспозиција (уколико се СаР јавља код сродника I и II реда) делимично су доказани, док остали фактори као на пример: хормонски статус, сексуално понашање, присуство инфекција, професионална изложеност, начин исхране, телесна маса и придружене хроничне болести (хипертензија, дијабетес и др.), ипак још увек нису дефинитивно потврђени [11,12].

Због мале специфичности и сензитивности већине маркера који се користе за откривање СаР, скрининг на СаР и даље остаје контроверзан (не постоји).

1.2. Симптоми и знаци појаве карцинома простате

Симптоми и знаци СаР зависе од стадијума болести и неспецифични су, често личе на симптоме бенигне хиперплазије простате. У раном стадијуму болести, болесници су без симптома, док се у локално унапредовалим стадијумима јављају: уринарна опструкција (танак и дисконтинуални млаз, болно мокрење, непотпуно пражњење бешике), уринарна инфекција, иритативно пражњење мокраћне бешике (учестала ноћна мокрења), болна ејакулација, хематурија, и др., што директно утиче на квалитет живота болесника (QoL – *quality of life*). У метастатској фази болести, поред ових симптома јавља се и коштан бол, патолошка фрактура, слабост и одузетост доњих екстремитета, а у лабораторијским анализама јавља се повишена седиментација еритроцита, као и карактеристичан пораст алкалне и киселе фосфатазе и појава хиперкалцемије.

Ниво серумског PSA представља условно прихватљив индикатор за процену ризика за појаву CaP (Табела 1) [13], и постојање метастатске болести у тренутку постављања дијагнозе CaP [14].

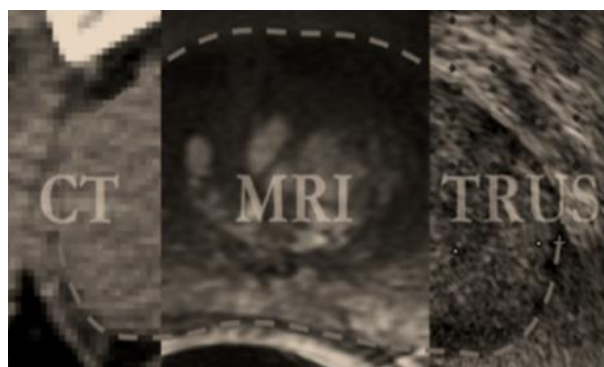
Табела 1. Просечан ризик (позитивна вредност за предикцију) за појаву CaP у зависности од нивоа PSA [13]

PSA (ng/ml)	Ризик (%)
0–2	< 10
2–4	10–20
4–10	20–30
10–20	> 30
> 20	> 50 [13]

Такође, неопходно је имати у виду да је нормална вредност PSA у серуму код старијих особа (преко 70 година) нешто виша и креће се до 6,5 ng/ml, него код млађих (до 50 година) где износи око 2,5 ng/ml [15]. Нормалне вредност PSA у серуму, код мушкараца средње доби су око 4 ng/ml.

1.3. Савремено дијагностиковање и имицинг карцинома простате

Дијагностички алгоритам код CaP зависи од симптома и знакова проширености болести, старосне доби болесника и нивоа PSA, а још увек започиње дигитално–ректалним прегледом. Према Водичу за дијагностику и стажирање CaP [2], уколико се планира спровођење даље терапије, дијагностика се наставља трансректалном или трансперинеалном биопсијом (када се сумња на локализацију TU у транзиторној и/или централној зони; слика 1) са обавезном хисто–патолошком верификацијом и градирањем према *Gleason Score* (GS). Општеприхваћен критеријум за спровођење биопсије је ниво PSA виши од 4 ng/ml, али и други фактори као што су: старосна доб, очекивана дужина живота, наслеђе, резултати претходних биопсија (уколико је претходна биопсија и била негативна) и присуство других фактора ризика [16]. Примена класичних тестова (лабораторијске анализе, RTG плућа, цистографија и ултразвук) и савремених имицинг метода (СТ, MRI, TRUS; слика 2) за одређивање проширености болести, скинтиграфија скелета и PET (слика 3) омогућава стажирање према TNM класификацији.



Слика 2. Компаративни приказ информација о величини и облику простате, као и локалној проширености болести (у трансверзалној равни) добијене најчешће коришћеним имидинг методама

<https://www.krags.ru/wp-content/uploads/2015/05/FINAL-Prostate.pdf>

^{18}F -2-DG PET/CT све више се примењује у дијагностици CaP, како пре тако и после спроведене терапије. Холински PET/CT због мање екскреције холина обележеног са ^{11}C или ^{18}F представља опцију избора код ових пацијената [17].



Слика 3. Пример холинског PET/CT код пацијента са локализованим CaP [17]

У дијагностици CaP (морфолошки и у току перинеалне биопсије), као и за потребе брахитерапије (сегментација и делинеација „капсуле“ простате), без обзира на ограничење у квалитету добијене слике [18], најчешће се користи B-mod TRUS.

Ради поређења конзистентности података о димензијама простате добијених различитим дијагностичким методама, *Kalkner* и сарадници [19] анализирали су запремину простате одређене коришћењем CT-а и TRUS-а, за исту групу пацијената. Средња запремина простате код пацијената са локализованим CaP измерена коришћењем CT-а износи око 34 ml (опсег 18–60 ml), а средња дужина простате око 4,5 cm (опсег 3–6 cm). Мерења TRUS-ом, код исте групе пацијената, у току спровођења брахитерапије, запремина простате износила је око 26 ml (опсег 12–57 ml), а средња дужина простате око 3,6 cm (опсег 3–5 cm). Сличне резултате, применом CT и MRI добили су и *Park* и

сарадници [20]. За разлику од њих *Yang* и сарадници [21] су добили задовољавајући степен корелације запремина простате одређене применом TRUS–а и MRI.

1.4. Стажирање карцинома простате

На основу података добијених у току спровођења савремених дијагностичких процедура врши се стажирање CaP, а у складу са TNM класификацијом (Табела 2). У стажирању CaP предност се даје MRI, док су CT и TRUS од мањег (секундарног) значаја. TNM стадијум болести директно утиче на избор врсте специфичне онколошке терапије која ће бити спроведена.

Табела 2. TNM класификација CaP [2]

Стадијум	Опис налаза
Tx/T0/T1	примарни TU се не може одредити/не постоји TU/TU се не може дијагностиковати (непалпабилан, негативан налаз имицинга)
T1a	инцидентно откривен TU у мање од 5% ресектованог–биоптираног ткива
T1b	инцидентно откривен TU у више од 5% ресектованог–биоптираног ткива
T1c	откривен биопсијом простате због висине PSA
T2a	захваћеност простате до половине једног лобуса
T2b	захваћеност простате више половине једног лобуса (оба лобуса)
T2c	захваћеност простате оба лобуса
T3a	унилатерална или билатерална „екстракапсуларна“ екстензија
T3b	инвазија семених кесица
T4	TU је фиксиран или захвата околне структуре (спољашњи сфинктер, ректум, зид карлице, и др.)
Nx	присуство TU се не може утврдити у регионалним лимфним чворовима
N0	без захватања регионалних лимфних чворова
N1	постојање метастаза у регионалним лимфним чворовима
M0/M1	непостојање удаљених метастаза/постојање удаљених метастаза

1.5. Хистолошко градирање карцинома простате

У зависности од степена диференцијације ћелија TU прихваћен је *Gleason Grade* систем (GG 1–5; 1 – добро диферентован, 5 – слабо диферентован).

Како се у биоптираном материјалу, по правилу налазе ћелије TU различитог градуса, успостављен је *Gleason Score* систем, који је представљен са два броја и њиховим збиром. Први број представља GG који има преко 50% биоптираног материјала, а други број преостали део биоптираног материјала (али више од 5%).

Данас GS представља најчешће коришћени систем за хистолошко градирање CaP, на основу материјала узетог у току иглене биопсије простате или хируршког захвата. У Табели 3 дат је приказ GS система [22].

Табела 3. GS систем за хистолошко градирање CaP

<i>Gleason Score</i>
6 (3+3)
7 (3+4 и 4+3)
8 (4+4, 3+5 и 5+3)
9–10 (4+5, 5+4 и 5+5)

GG < 3 се врло ретко појављује

GS указује на агресивност TU, ниво ризика од повратка болести и поред нивоа PSA и стадијума болести, директно утиче на избор врсте специфичне онколошке терапије која ће бити спроведена.

1.6. Процена ризика (агресивности) код карцинома простате

CaP са својим различитим симптомима, стадијумима (Табела 2), хистолошким карактеристикама (Табела 3) и последичним различитим биолошким понашањем отежава анализу прогнозе болести и резултата лечења (укупно преживљавање и локална контрола болести). Имајући то у виду, а за евалуацију ефикасности лечења пацијената са CaP Америчко удружење терапијске радиологије и онкологије – ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) дефинисало је три групе пацијената са различитим ризиком од повратка болести (неуспеха терапије) што је посебно значајно у радиотерапији (Табела 4) [23]. Поред осталог, и на основу ризика одређује се најоптималнији вид (протокол) лечења пацијета са CaP.

Табела 4. Групе пацијената са локализованим CaP (подељено према ризику за прогресију болести)

Група ризика	Т стадијум	PSA (ng/ml)	GS	Правило
низак	T1–T2a	< 10	< 6	сви
средњи	T2b/c	> 10–20	7	један или више
висок	T3	> 20	8–10	један или више

Неки истраживачи предлажу да се граница за високи ризик спусти на ниво PSA > 15, и GS > 7(4+3), па се логично поставља питање: *Коју врсту терапије применити код*

CaP средњег ризика? У литератури се може наћи и подгрупа пацијената класификована у ризичну групу са изразито високим ризиком [24].

Тренутно, ризик (стадијум, GS и PSA) (Табела 4) представља кључни фактор за процену агресивности CaP и директно утиче на избор методе и резултат лечења [25,26].

2. ВРСТЕ СПЕЦИФИЧНОГ ОНКОЛОШКОГ ЛЕЧЕЊА CaP

У лечењу локализованог CaP данас се примењује хирургија, радиотерапија, хормонска терапија (ADT), хемиотерапија (HT) и хипертермија (још увек се сматра иновативном и недовољно испитаним модалитетом терапије када је реч о CaP). Методе лечења CaP зависе првенствено од стадијума и проширености болести (TNM) и ризика (*Gleason score* и ниво PSA). Други фактори (старост, коморбидитет, пацијентов избор, искуство установе и лекара, и др.), нису од мањег значаја [2, 27–29].

Данас, у доба развијене имиџинг технологије (СТ, MRI, PET и ултразвук) и биохемијских маркера (тумор специфичних и неспецифичних) CaP се открива у раном/почетном стадијуму, те су и примењени терапијски модалитети ефикаснији у ерадикацији тумора [11–14]. Број пацијената са локализованим CaP данас се креће у опсегу 60–80% од укупног броја оболелих. Ипак, утврђено је да је у време откривања CaP, код око 57% пацијената болест локализована на простату, регионално инвазивна у око 27%, а дисеминована у око 14% пацијената [15].

2.1. Радиотерапија

Радиотерапија (RT) представља широко коришћени модалитет лечења малигних TU. Примењује се као куративна (радикална) и као постоперативна терапија, или у метастатској болести као палијативна терапија [30,31].

Лек у RT је доза зрачења – терапијска доза (*TD*) коју апсорбује ткиво које се зрачи (апсорбована доза). Јединица радиотерапијског лека је Gy.

У радикалној/куративној RT локализованог CaP примењују се два различита модалитета: транскутана RT (EBRT) и брахитерапија (BT). Начини спровођења радиотерапије код ова два модалитета се разликују по техници и планирању зрачења, дозирању, фракционисању и индикационом подручју, али се могу комбиновати.

Савремена RT, без обзира да ли је реч о EBRT или BT, подразумева спровођење низа сложених и повезаних корака (индиковање, компјутерско планирање, оптимизацију терапијског плана, извођење терапије, процену успешности RT и документовање).

Сваки TU могао би се уништити применом одговарајуће (високе) TD, али такву дозу је тешко, практично немогуће, апликовати због близине околних здравих и радиоосетљивих ткива и органа (OAR) у близини TU, који би се тада могли оштетити и када би настале ране и касне постирадијационе компликације (токсичност RT).

2.1.1. Процена токсичности RT

Високе дозе зрачења EBRT и BT оштећују OAR (уретра, ректум, бешика и делимично танко црево) у одређеном степену. У Табели 5 дат је приказ толерантних доза за различите ниво ризика/вероватноћу појаве постирадијационих компликација [32], код органа у околини простате.

Табела 5. Толерантне дозе (стандардно фракционисање) које изазивају појаву компликације (стадијума G2–G4) на органу са вероватноћом појаве од 5% у периоду од 5 година (TD_{5/5}) и вероватноћом појаве од 50% од 5 година (TD_{50/5}) [32]

	Орган								
	Ректум			Мокраћна бешика			Танко црево		
	Обухваћеност органа								
	1/3	2/3	цео	1/3	2/3	цео	1/3	2/3	цео
TD _{5/5} (Gy)	62	61	60	94	80	65	52	49	45
TD _{50/5} (Gy)	82	81	80	106	85	80	65	59	55

Крајем 1985. године, на конгресу у Балтимору (САД) успостављен је консензус између EORTC и RTOG о систему градирања/скалирања касних ефеката радиотерапије на нормална ткива (*Late Effects Normal Tissue – LENT*), како би се успоставио једнозначан начин извештавања о појави компликација после спроведене радиотерапије. Захваљујући томе од 1988. године унифициран је начин извештавања о резултатима радиотерапије (касније је почела примена и за стажирање акутних компликација). У Табелама 6 и 7 дати су прикази компликација, фреквенција појављивања и градација (G) на ректуму и мокраћној бешици [33]. Смртни исход директно или индиректно условљен применом зрачне терапије, према RTOG/NCI критеријуму класификује се градусом G5 [34].

Табела 6. Градација касних компликација на ректуму [33]

	G1	G2	G3	G4
<i>Субј. процена пац.</i>				
Тенезми	повремено	често/ургентно	ургентно	стално
Губитак мукозе	повремено	често	повремен	стално
Контрола сфинкт.	повремени губитак	учестали губитак	чест губитак	дефинит. губитак
Фрекв. столице	2 – 4 на дан	4 – 8 на дан	више од 8 на дан	дијареја без контр.
Бол	повремен/минималан	чешћи/толерише	сталан/интензиван	чест/неиздржив
<i>Објективни налаз</i>				
Крварење	невидљиво/окултно	повремено > 2 нед.	стално	хеморагија
Улцерација	површинска < 1 cm ²	површинска >1 cm ²	дубока	перфор./фистула
Стриктуре/лумен	> 2/3 норм. преч.	1/3 – 2/3 норм. преч.	< 1/3 норм. преч.	компл. обструкц.
<i>Лечење</i>				
	конзервативно	повремене интерв.	интензивно	хирургија

Табела 7. Градација касних компликација на мокраћној бешици/уретри [33]

	G1	G2	G3	G4
<i>Субј. процена пац.</i>				
Дизурија	повремено/мин.	чешће/толер.	често/интенз.	стално
Фреквен. мокрења	на 3 – 4 сата	на 2 – 3 сата	на 1 – 2 сата	на 1 сат
Хематурија	повремено	учестало	често	стално
Инконтиненција	< недељно	< дневно	< 2 улошка дневно	стално
Смањен млаз урина	повремено/недељно	чешћи	сталан	компл. опструкц.
<i>Објективни налаз</i>				
Крварење	невидљиво/окултно	< 10% смањен Hgb	10–20% смањ. Hgb	>20% смањ. Hgb
Улцерација	површинска <1 cm ²	површинска >1cm ²	дубока	перфор./фистула
Стриктуре/лумен	> 2/3 норм. преч.	1/3– 2/3 норм. преч.	< 1/3 норм. преч.	компл. обструкц.
Запремина урина	> 300–400 ml	> 200 – 300 ml	> 100 – 200 ml	< 100 ml
Резидуални волум.	25 ml	> 25 – 100 ml	> 100 ml	/
<i>Лечење</i>				
	конзервативно	повремене интерв.	интензивно	хирургија

У Табели 8 дат је приказ и градација касних компликација везаних за сексуалну дисфункцију.

Табела 8. Касне компликације – еректилна функција [33]

	G1	G2	G3	G4
<i>Субј. процена пац.</i>				
Немогућа пенетрација	повремено	често	веома често	импотенција
Без ејакулата			веома често	перзистентно
Без жеље			често	стално
Без задовољства			често	стално
<i>Објективни налаз</i>				
Фреквенција	повремена	смањена	ретка	никада
Оргазам	повремен	повремен	редак	никада
<i>Лечење</i>		медицинска интерв.	хируршка интерв.	

2.1.2. Радиобиологија СаР

Радиобиолошка истраживања у RT, показала су да постоји различита радиосензитивност различитих ткива на дејство зрачења, како у висини TD тако и у дози по фракцији (d), без обзира да ли је реч о EBRT или BT.

То се посебно огледа у односу леталних и сублеталних оштећења (α/β) које јонизујуће зрачење производи на DNK, па се тако ткива деле на раноодзивна (брзо пролиферишућа: кожа (црвенило – десквамација), мукоза, сквамоцелуларни Са, и др.), где је овај однос висок ($\alpha/\beta = 7-20$ Gy) и касноодзивна (кичмена можина, већина органа, неки солидни TU, и др.), где је овај однос релативно низак ($\alpha/\beta = 1-6$ Gy). Показало се да су раноодзивна ткива мање осетљива на величину појединачне дозе по фракцији, а да је њихов одговор на зрачење завистан од укупног времена зрачења. Насупрот томе, касноодзивна ткива су осетљивија на висину дозе зрачења, па су хипофракционисани режими зрачења код њих повољнији [35,36].

Код хипофракционисаних режима зрачења примењује се велика појединачна доза зрачења (умерени режими до 4 Gy/фракција; остали режими > 4 Gy/фракција).

Да би се различити режими зрачења могли упоредити са стандардним режимима зрачења, тј. да би се могла одредити еквивалентна доза зрачења (EQD_2) која ће дати исти ефекат на TU, код хипофракционисаних режима, користи се *Withers*–ова једначина (једн. 1) (једноставан LQ модел)[37]:

$$EQD_2 = D \cdot (d + \alpha/\beta)/(2 Gy + \alpha/\beta) \quad (1)$$

где је:

EQD_2 (Gy) – еквивалентна доза зрачења (стандардно фракционисање);

D (Gy) – укупна доза зрачења;

d (Gy) – доза по фракцији.;

α/β – однос леталних и сублеталних оштећења.

Ради лакшег упоређивања стандардних радиотерапијских режима зрачења (доза по фракцији 1,8–2,2 Gy) са протрахованим режимима зрачења (малим брзинама дозе – трајни импланти), користи се једн.2.

$$BED = D \cdot (1 + d/\alpha/\beta) \quad (2)$$

где је:

BED – биолошки еквивалентна доза зрачења (протраховано);

остали коришћени симболи су исти као и у једн.1.

СаР је релативно радиорезистентан ТУ и захтева апликацију високих терапијских доза зрачења (TD) од око 65–80 Gy стандардно фракционисано, па и више. Такође, показано је да се СаР понаша као касноодзивно ткиво ($\alpha/\beta = 1,1–5$ Gy) [35]. На основу података различитих аутора о вероватноћи појаве једнодогађајних (α) и дводогађајних (β) ефеката на ћелије [35], а с обзиром на релативно велика одступања у вредностима α и β , могло би се закључити да постоји директнија зависност између α/β и GS , тј. да са порастом GS расте и α/β . У литератури се најчешће могу срести вредности $\alpha/\beta = 1,5$ Gy и 3 Gy. С обзиром на то, у случају касноодзивног ткива, као што је и СаР, хипофракционисани режими зрачења би били повољнији.

Успех радиотерапије код СаР изразито је зависан од висине дозе, начина фракционисања и од ризика [38,39].

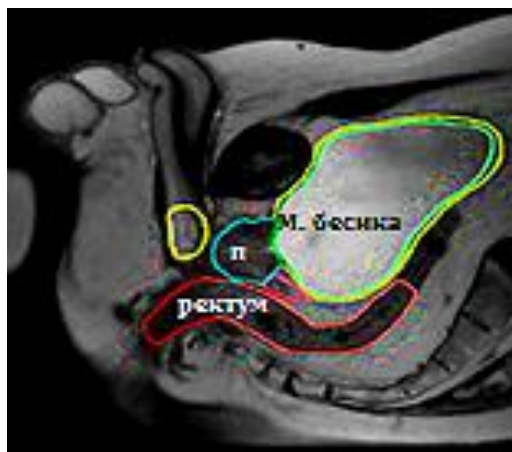
2.1.3. EBRT CaP

EBRT представља доказан и широко примењивани модалитет радикалног третмана локалног и локално узнапредовалог CaP свих стадијума и ризика.

У дводимензионалној (2D) техници зрачења код EBRT најчешће су се користила 3–4 зрачна поља (AP и PA + 1–2 Lat. или укошена) чије су величине зависиле од стадијума болести. Код CaP високог ризика у зрачно поље укључиване су и семене везикуле [40], а по потреби и регионални лимфатици. Укупна *TD*, на простату са околном сигурносном маргином (1–1,5 cm у свим правцима) за CaP ниског ризика била је око 65 Gy, а код виших ризика до око 70 Gy, стандардно фракционисано (дневна доза 1,8–2 Gy) [30].

Оптимизација дозе код 2D планирања EBRT, од деведесетих година прошлог века, вршила се директним приступом уз употребу изодозних карти или компјутерски (променом величине и аранжмана зрачних поља, као и дозе зрачења за свако зрачно поље посебно).

Примена компјутерских програма за обраду слике (фузија слике, сегментација слике, мануално и аутоматско контурисање TU, мете и здравих ткива и органа у близини мете – OAR (слика 4) као и компјутерско планирање RT омогућили су ширу примену савремених техника зрачења, као што су „класична“ конформална EBRT (CRT), EBRT интензитетом модулисане дозе (IMRT), ротациона EBRT (*arc* RT), стереотаксична EBRT (SBRT) и савремена BT. То је омогућило и ескалацију терапијске дозе (*TD*) на простату и више од 80 Gy, уз адекватну поштеду OAR.



Слика 4. Пример MRI слике са аутоматски контурисаним органима.

(п – простата;; љубичасто – семена везикула; жуто – регија булбарне уретре).

(преузето са: <https://www.usa.philips.com/healthcare/product/HCNMRB780/mrcat-prostate-auto-contouring-mr-rt-clinical-application> , © Koninklijke Philips N.V.)

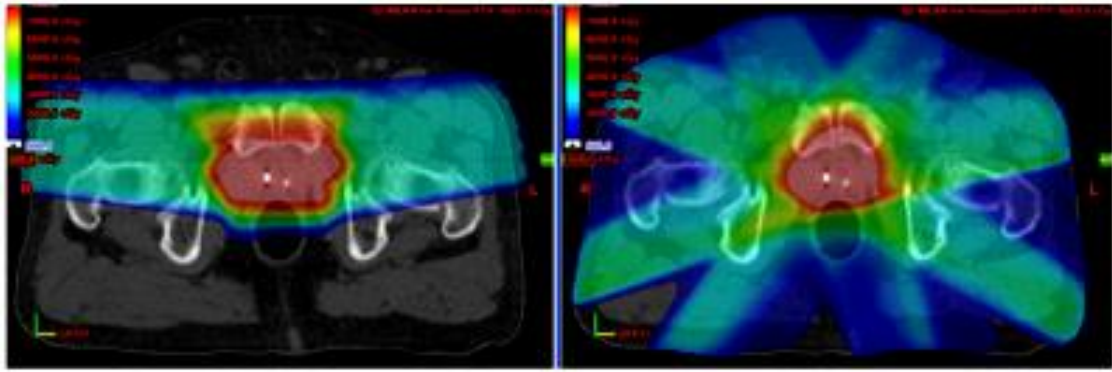
Примена CRT, са 5 и више зрачних поља и маркирање спољашње ивице фибромускуларног ткива простате са маркерима (3–4 златна/фидуцијална маркера [41]) омогућава ескалацију TD и до око 75–80 Gy на простату са околном сигурносном маргином од око 0,5 cm и побољшава локалну контролу болести код CaP ниског и изабраних пацијената са CaP средњег ризика (T2a, b), уз прихватљиве акутне и касне постирадијационе компликације на околним OAR.

Тренутно када је реч о EBRT за групе пацијената са CaP стадијума T1–T2a, „класична“ CRT представља „златни стандард“. Оптимизација дозе код CRT може се постићи директним приступом (променом величине и дозе зрачења за свако зрачно поље посебно) и у инверзном планирању (на основу задатих параметара приоритета и квалитета радиотерапијског плана) [42].

Код пацијената са CaP средњег (посебно стадијума T2b) и високог ризика (T2c и T3) сигурносна зона (маргина) око простате је ширине 3–5 mm, а неопходно је да у зрачно поље буду укључене и одговарајуће запремине семених везикула (проксимално 2–2,5 cm; око 60% запремине везикула) што повећава дозу зрачења на OAR [31].

SBRT код пацијената са локализованим CaP ниског и изабраних случајева средњег ризика (T2a) изводи се на савременим уређајима *X-knife* и *Cyber-knife*, фотонима енергије 6–15 MeV. У SBRT код CaP, користе се хипофракционисани режими зрачења, где се на простату апликује $TD = 30–35$ Gy у 5–6 фракција (доза по фракцији 6–7 Gy) што би радиобиолошки одговарало стандардно фракционисаној дози од 72–78 Gy, уз прихватљиве акутне и касне постирадијационе компликације на околним органима. У истраживању *Madsen* и сарадника [43] на простату је апликована TD од 33,5 Gy/5 fr. што би радиобиолошки одговарало стандардно фракционисаној дози од 75 Gy која би била потпуно адекватна доза за CaP ниског ризика.

EBRT локализованог CaP ниског и средњег ризика спроводи се и протонима енергија 150–250 MeV и тешким јонима енергија до 500 MeV на циклотронима у хипофракционисаном режиму зрачења [44]. Специфична депозиција дозе зрачења на жељеној дубини/дубинама омогућује апликацију веће терапијске дозе зрачења на простату и релативно малу дозу зрачења ван ње. Истовремено треба имати у виду да је фактор квалитета (RBE) код протонског зрачења нешто већи него код зрачења фотонима (1,1–1,2) те је терапијска доза зрачења већа него апсорбована доза и изражава се у јединицама GyE (Греј еквивалент). На слици 5 приказане су изодозне дистрибуције и степен „конформирања“ код технике зрачења простате протонима и IMRT.

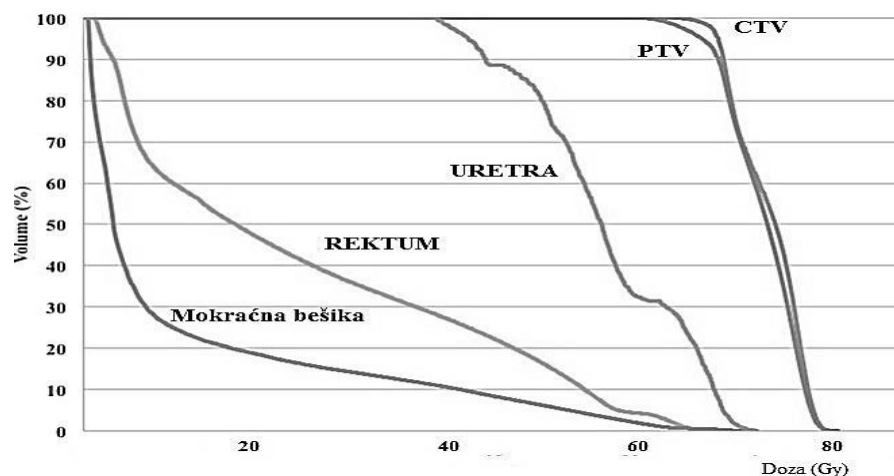


Слика 5. Упоредни приказ изодозне дистрибуције код радиотерапије СаР интензитет модулисаним снопом протона (лево) и IMRT фотонима енергије 6 MeV (десно). (приказно техником бојења „color wash“)[45]

У односу на „класичну“ CRT, IMRT, „rapid arc“ технике зрачења фотонима, код примене протонског зрачења доза зрачења коју примају ректум може бити редукована и за око 60%, а код мокраћне бешике и око 35%.

Процена степена конформирања терапијске дозе и њене хомогености, те дозе коју примају одређене запремине OAR (квалитет радиотерапијског плана) врши се коришћењем дозно–волуменских–хистограма (DVH). На слици 6 приказан је пример DVH за „класичан“ CRT радиотерапијски план зрачења локализованог СаР.

Овакав план би задовољио критеријуме квалитета (висок степен конформирања терапијске дозе; релативно мале и прихватљиве дозе на OAR) и на основу њега би могло бити спроведено зрачење пацијента.



Слика 6. Пример кумулативног DVH за CRT план зрачења СаР[46]
(CTV–клинички волумен мете = (GTV– „gross tumor volume“+маргина/, PTV–планирани волумен мете [47])

2.2. Брахирапија

У Европи, а слично је и у свету, брахирапија се данас спроводи у око 70% радиотерапијских центара. Од укупног броја брахирапијских пацијената преко 25% чине пацијенти са локализованим СаР [48].

ВТ код локализованог СаР није нова метода. Још у другој декади двадесетог века (1913. *Pasteau* и *Degrais*, а 1917. *Young* и *Fronz*, и *Barringer*) вршили су апликације радијумских игала у простату трансперинеалним, трансректалним и трансуретралним приступом. Средином двадесетог века *Flocks* и сарадници апликовали су колоид са радиоактивним златом (^{198}Au) трансвезикалним приступом, 70-тих година *Carlton* и сарадници почели су са апликацијом зрнаца ^{198}Au , а *Whitemore*, *Hilaris* и *Grabstald*, као и имплантацију зрнаца са радиоактивним јодом (^{125}I), ретропубичним приступом [49]. Ове методе ВТ су привремено изгубиле на значају због реалтивно лоших резултата (лоша визуализација, не ретко неадекватан распоред извора зрачења, непрецизна дозиметрија), захтевне процедуре имплантације и обимности хируршког захвата, те екстензивног увођења EBRT као и напретком оперативних метода лечења.

У савременој ВТ затворени извори радиоактивног зрачења (^{125}I , ^{103}Pd , ^{192}Ir и ^{60}Co) доводе се у контакт или непосредну близину ТУ (до 2 cm). Контакт између извора зрачења и ТУ у савременој ВТ остварује се претходним постављањем игала (водичи извора зрачења) у ткиво простате – интерстицијална (IS) ВТ. У IS–ВТ изразит дозни градијент око извора зрачења (доминантан инверзни квадратни закон), омогућава апликацију велике *TD* на ТУ уз могућност поштеде околних здравих ткива и органа.

IS–ВТ је конформална техника зрачења и по правилу, у односу на све друге модалитете RT, има највећи степен конформалности. С обзиром на просторну ограниченост испоруке дозе зрачења, IS–ВТ се самостално примењује код локализованих ТУ (моно ВТ) или у склопу комбиноване радиотерапије (EBRT+ ВТ).

Како локализовани СаР може бити мултицентричан, у радиотерапији локализованог СаР мету представља цела простата, без обзира на величину и конкретан положај ТУ [50]. Код узрапредовалих стадијума болести, због потенцијалног екстракапсуларног ширења ТУ, терапијском дозом неопходно је обухватити и простор 3–5 mm изван границе фибромускуларног ткива [50,51].

Почетни стадијуми СаР (локализованог), представљају идеалну мету за ВТ, јер се ТУ налази локализован унутар границе фибромускуларног ткива простате. Правилним распоредом радиоактивних извора може се апликовати велика TD уз адекватну поштеду OAR. Поред тога ВТ се може применити и у склопу комбиноване радиотерапије (EBRT+ВТ) у виду додатне дозе („*boost*“), као и у случају постојања резидуалног ТУ или појаве локалних рецидива после радикалне простатектомије или EBRT.

Осамдесетих година двадесетог века, *Kumar* и *Bartone* и сарадници увели су флуороскопију за контролу позиције радиоактивних извора, а развојем трансректалних ултразвучних сонди, *Holm* и сарадници уводе и примену ултразвука (TRUS) за праћење имплантације [52]. Развојем нових радиоактивних извора зрачења (^{103}Pd , и ^{192}Ir), техника имплантације и система за компјутерско планирање, ВТ локализованог СаР доживљава поновни успон.

Захваљујући примени TRUS–а и СТ–а у IS–ВТ локализованог СаР повећала се прецизност не само у селекцији пацијената и одређивању волумена простате, већ и у техници имплантације [53,54]. Техника апликације, уз примену уређаја (TRUS сонда за бипланарну визуализацију), коју је развио *Blasko* са сарадницима [55–57] обезбедила је добар квалитет лечења (слика 7).



Слика 7. Приказ TRUS–ом вођене ВТ апликације радиоактивних зрнаца и RTG (преузето из [30])

Данас се у интерстицијалној ВТ локализованог СаР примењују два модалитета зрачења:

- малим (ниским) брзинама дозе (LDR – *Low-Dose-Rate*) тј. до око 2 Gy/дан, са изворима ^{125}I мале активност (од 0,03–1,5 GBq/извор; енергија фотона 35,5 keV, време полураспада око 60 дана; у облику ваљка висине 4,5 mm, и пречник 0,8 mm), или ^{103}Pd

[58,59] (брзина дозе до око 5 Gy/дан; активност око 0,07 GBq/извор, енергија фотона 21 keV, време полураспада 17 дана) у облику ваљка или сфере (пречника око 1 mm) – перманентна имплантација/имплант (слика 7, доле–десно);

- великим (високим) брзинама дозе (HDR – *High-Dose-Rate*) од 0,2–3 Gy/минут са радиоактивним извором ^{192}Ir у облику ваљка (димензија ваљка око 0,6x3,5 mm) (почетна активност од око 370 GBq; време полураспада 74,2 дана, средња енергија фотона око 380 keV) – привремена имплантација.

У свету за лечење локализованог СаР ВТ заступљенија је техника са перманентним имплантима (LDR) (у 70–80% укупног броја пацијената). Избор изотопа (^{125}I или ^{103}Pd) у главном је на страни јода.

Код перманентне имплантације извори зрачења (зрна) остају у простати пацијента, па се због тога препоручује пацијенту минимална двонедељна сексуална апстиненција и избегавање додира са трудницама и малом децом од минимално 2 месеца. Типична терапијска доза зрачења кад је имплантиран ^{125}I креће се у опсегу 140–160 Gy, а када је имплантиран ^{103}Pd до око 125 Gy [58,59].

Услед релативно ограничене фиксације радиоактивних зрнаца (која су глатка по површини) постоји могућност њихове миграције унутар простате и стварања „врућих“ и „хладних“ зона, као и миграције у друге органе (ректум, мокраћна бешика, а преко пелвичних вена чак и у плућа), о чему се мора водити рачуна још при имплантацији зрнаца. Тако на пример, инциденталне дозе зрачења на уретру могу бити и преко 200 Gy, а на ректум преко 100 Gy. Ове дозе могу довести до појаве некрозе и фистула (ректо–уретералне) или изражених контрактура врата мокраћне бешике [60], што захтева озбиљни хируршки третман и драстично смањује квалитет живота пацијента.

Перманентни импланти ретко се примењују код појаве реста или локалних рецидива после RP или EBRT због чега у тим случајевима има предност HDR–BT. У HDR–BT користе се уређаји за аутоматско увођење извора зрачења у претходно апликоване водиче „*afterloading*“ [61].

За планирање зрачења (апликовање извора, верификацију и прорачун дозе зрачења) у ВТ користе се савремене визуализационе технике (TRUS, дигитална RTG, СТ и MRI) и одоварајући компјутерски програми (фузионисање слике и аутоматско контурирање; слика 3). У случају ВТ локализованог СаР показано је да све набројане

визуализационе методе и комерцијални програми за планирање дају подједнако квалитетне резултате [62].

Квалитет плана зрачења код ВТ локализованог СаР, као и код EBRT одређује се на основу DVH, тј. одређивањем различитих волумена унутар PTV и то волумена ткива простате које прима терапијску дозу зрачења ($V_{100\%}$), 1,5 пута већу ($V_{150\%}$), 2 пута већу ($V_{200\%}$) и 10% мању дозу зрачења ($V_{90\%}$) него што је TD. Поред тога одређују се и дозе зрачења које примају одређени волумени OAR (1 ml уретре – $D_{U-1\text{ ml}}$; 2 ml ректума – $D_{R-2\text{ ml}}$; 2 ml мокраћне бешике – $D_{R-2\text{ ml}}$) [63].

2.3. Приказ резултата лечења локализованог СаР различитим методама

ASTRO је 1996. године дефинисало промену ниво PSA као мерило ефикасности радиотерапије. Неуспех терапије је представљао: контролни (посттерапијски) PSA > 4 ng/ml, или скок PSA три пута за редом, или повећање PSA изнад 2 ng/ml од најниже постигнутог посттерапијског PSA) [63]. На другом састанку 2005. године постигнут је консензус да се повећање PSA изнад 2 ng/ml од најниже постигнутог посттерапијског PSA сматра неуспехом терапије, чиме је постигнуто унифицираније извештавање са *Phoenix* – групом [64]. Ови критеријуми се сада користе за процену ефикасности радиотерапије (EBRT и брахитерапије) СаР свих ризика.

2.3.1. Моно LDR–ВТ

Удружење *American Brachytherapy Society* формирало је *Low–Dose–Rate Task* групу са задатком да дефинише опште критеријуме за укључивање пацијената са локализованим СаР у групу за лечење перманентним имплантима [63]:

- очекивано преживљавање > 5 год.;
- клинички стадијум T1b–T2c и селектовани T3;
- GS – 2–10;
- PSA < 50 ng/ml;
- без инволвираних лимфних чворова;
- без документованих удаљених метастаза;
- релативно добро опште стање пацијента (*Karnofski performance index* >70%),

и критеријуми (индикације) за искључивање:

- релативни: инфламаторне болести простате, тешке уринарне опструкције, хиперплазија средњег режња, екстензивни дефекти TUR–а, димензије простате

веће од 60 x 50 mm, проширење болести на семене кесице, проширење болести на лимфне чворове, претходно спроведена EBRT;

- апсолутни: удаљена метастатска болест, немогућност анестезије, немогућност мирног лежања, очекивано преживљавање < 5 год.

Исти критеријуми за укључивање/искључивање примењени су и у II фази RTOG 98–05 трајала [63].

У Табели 9 дат је приказ резултата код пацијената са локализованим CaP лечених LDR–BT.

Табела 9. Резултати LDR–BT код пацијената са локализованим CaP

Аутор [Реф.] (Бр. пацијената)	TD/BED Извор	Ризик CaP	Праћење NED/дуж.	Компликација G – %	
				ране	касне
				ректум уринарне еректилне	
<i>Lawton</i> и сар. [65,66] (94 пац.)	145 Gy ¹²⁵ I	низак	92%/8 год.	1–17%/2–9%	1–6%/2–3%/3–1%
		средњи		1–35%/2–42%/3–4%	2 – 22% / 3 – 3%
				1–10%/2–7%/3–2%	2 – 2% / 3–6%
<i>Grimm</i> и сар. [67] (review)	125–160 Gy ¹⁰³ Pd – ¹²⁵ I	низак	87%/10 год.	БЕЗ ПОДАТАКА	
		средњи	76%/10 год.		
<i>Aaltomaa</i> и сар. [68] (444)	140 Gy ¹²⁵ I	низак	94%/4 год.		1–23%/2,3–2%
		средњи	86%/4 год.		2–3–3%/4–1%
		висок	67%/4 год.		2,3/14%
<i>Blasko</i> и сар. [58] (230 пац.)	125 Gy ¹⁰³ Pd	низак	87%/9 год.	БЕЗ ПОДАТАКА	
		средњи	82/5 год.		
<i>Kindts</i> и сар. [69] (230 пац.)	145 Gy ¹²⁵ I	низ./сред	96,1%/5 год.	БЕЗ ПОДАТАКА	
<i>Sharkey</i> и сар. [70] (950 пац.)	125 Gy ¹⁰³ Pd	средњи	86%/5 год.		
					3 – 5%
					2,3 – 15%
<i>Zhou</i> и сар. [71] (218 пац.)	145 Gy ¹²⁵ I	сви (24%:74:2%)	79,9%/5 год.	БЕЗ ПОДАТАКА	
<i>Zuber</i> и сар. [72] (169 пац.)	145 Gy ¹²⁵ I	низак	93,8%/5 год.	1–19%/ 2–1%	
					1–19%/2–16%/3–1%
<i>Gómez–Iturriaga</i> и сар. [73] (169 пац.)	145 Gy ¹²⁵ I	низак	96,8%/5 год.	1–9,3%/2–2,3%	
				2–5,4%	2–7%/3–1,5%
					2,3–19%
<i>Goldner</i> и сар. [74] (667 пац.)	145 Gy ¹²⁵ I	низак	94%/5 год.	БЕЗ ПОДАТАКА	
<i>Maki</i> и сар. [75] (271 пац.)	145 Gy ¹²⁵ I	низак	91%/5 год.		2,3 – 15%
		средњи	81%/5 год.		

Када је у питању LDR–BT у већини случајева акценат је дат на биохемијској контроли болести док је појава, а посебно тежина постирадијационих компликација у другом плану.

Благи акутни и пролазни уринарни симптоми (хематурија и дизурија градуса G1–G2) често прате LDR–BT, док су акутни симптоми на ректуму ређи и углавном су последица појаве едема и хематома. Сви набројани симптоми могу бити последица како зрачења, тако и траума насталих у току извођења процедуре.

Као касни симптоми озрачивања врата бешике и булбарне уретре, могу се појавити хроничне иритативне тегобе при мокрењу и у мањем броју случајева, због ожиљавања уретре, може се јавити опструкција или инконтиненција. Касни ефекти на ректуму су благи и манифестују се повременим проктитисом и крвављењем. Еректилна функција је очувана код око 70% третираних пацијената, при чему је њихова еректилна функција била задовољавајућа и пре спровођења брахитерапије.

Уочено је да су за разлику CRT код LDR–BT заступљеније су касне компликације на уринарном тракту, док су компликације на гастроинтестиналном тракту знатно мање заступљене [76].

Ради очувања еректилне функције, веома је важно избећи позиционирање зрнаца у перинеални простор, изван апекса простате, чиме се спречава појава фиброзе и последична деваскуларизација ове регије. Већина пацијената (преко 2/3) третираних перманентним имплантима, квалитет живота оцењује добрим, што је једнако важно као и биохемијски и клинички ток болести.

Анализирајући податке из више европских клиничких студија QoL, на 435 пацијената, *Buron* и сарадници [77] показују да су, када је реч о LDR–BT код пацијената са локализованим CaP, касне компликације израженије у смислу фреквенције потребе за ургентним мокрењем и бола у току мокрења, пре него инконтиненција (израженија после RP; и до у 18% лечених пацијената). Стриктуре уретре су израженији после RP него LDR–BT (6,5% vs. 2%). Симптоми компликација после годину дана израженији су у LDR–BT групи него у групи пацијената лечених RP (20% vs. 5%). Пет година после спроведене терапије није уочена значајна разлика у сексуалној дисфункцији између ове две групе пацијената (35% vs. 32%). Уочена је разлика у сексуалној дисфункцији код старијих пацијената од 70–75 година у односу на млађе, и код њих је примећена статистички значајно повећање дисфункције (и у преко 50% лечених пацијената) [77–80]. Студије

везане за 10–то годишњи посттерапијски период указале су на то да је однос токсичности терапија G3, израженији у RP него у LDR–BT групи (16,4% vs. 7,2%), док су кумулативне токсичности G3 на гастроинтестиналном тракту једнаке (око 1%) [77].

2.3.2. Моно HDR–BT

Привремена HDR–BT локализованог CaP ушла је у клиничку примену у комбинацији са транскутаном радиотерапијом пре око 20 година. Очигледно је било неопходно да се стекну одређени техничко–технолошки услови за њену примену, као што су: минијатуризација извора зрачења и развој компјутерски контролисане „*stepping–source afterloading*“ технике довођења извора зрачења у жељену позицију унутар катетера. Убрзо су уочене и предности HDR режима у односу на LDR–BT локализованог CaP, који се огледају у великој прецизности апликације, могућности накнадне оптимизације дозе, прецизнијем планирању и апликацији дозе, поштеди околних ткива и органа, повољнијем радиобиолошком ефекту, чињеници да после терапије нема извора зрачења у пацијенту па самим тим нема могућности миграције извора ”зрнаца” у бешику, ректум или околне веће крвне судове, да нема озрачивања особља и породице, да постоји могућност проширења индикационог подручја примене и једноставнија могућност комбинације са транскутаном радиотерапијом.

Када је реч о привременој HDR–BT локализованог CaP као монотерапији, евидентно мање резултата и искуства је приказано у литератури, тако да се може стећи погрешан утисак да је овај модалитет брахитерапије или мање ефикасан, или у најмању руку мистификован. Да би се овај проблем бар мало расветлио, ако не и решио, удружење *American Brachytherapy Society* формирало је *High–Dose Rate Task* групу са задатком да дефинише опште критеријуме за укључивање пацијената са локализованим CaP у групу за лечење привременом HDR–BT [81]. Дати су следећи општи критеријуми за укључивање:

- клинички стадијум – T1–T3 и селектовани T4;
- GS – било који;
- PSA – без горњег лимита;
- без документованих удаљених метастаза (T1–3N0M0),

и критеријуми (индикације) за искључивање:

- релативни: тешке уринарне опструкције, екстензивни дефекти TUR–а, TUR унутар 6 месеци, васкуларне болести;
- апсолутни: немогућност анестезије /општа, спинална и/или епидурална,/ и немогућност мирног лежања).

У Табели 10 дат је приказ резултата код пацијената са локализованим СаР лечених HDR–BT, а у Табели 11 приказани су изабрани одговарајући EQD₂ режими зрачења и BED.

Код хипофракционисано–акцелерираних режима зрачења минимална пауза између фракција је била 6–8 h, што је у складу са одређеним временима полурепарације сублеталних оштећења од 5,7–8,9 h [35].

Табела 10. Резултати HDR–BT код пацијената са локализованим СаР (EQD₂ рачуната применом једн.1)

Аутор [Реф.] (Бр. пацијената)	TD(Gy)/fr. хипофракц. режим зрач.	EQD ₂ ($\alpha/\beta = 3\text{Gy}$) (једн.1.)	Ризик СаР		Праћење NED/дуж.		Компликације G – % ране касне ректум уринарне еректилне		
			низак	средњи	низак	висок			
<i>Demanis</i> и сар. прилагођ. из [80] (298 пац.)	42 Gy/6 (2 аплик.)	84 Gy	низак	97%/5 год.				3 – 1%	
			средњи					2 – 10%	
			висок					БЕЗ ПОДАТАКА	
<i>Rogers</i> и сар. прилагођ. из [80] (284 пац.)	39 Gy/6 (2 аплик.)	74 Gy	низак	/					
			средњи	94,4%/3 год.					
			висок	/				3/4 – 17,4%	
<i>Ghadjar</i> и сар. [81] (36 пац.)	38 Gy/4 (1 аплик.)	95 Gy	низак	97%/5 год.				2,3 – 0 %	
			средњи					2 – 28% / 3 – 19%	
			висок					/	2/3 – 25%
<i>Yoshioka</i> и сар. [82] (43 пац.)	48 Gy/8 (1 аплик.)	84 Gy	низак	100%/3 год.				1,2 – 9,2%	
			средњи	80%/3 год.				1–30%/2–23%/3–2,3%	
			висок	61%/3 год.				БЕЗ ПОДАТАКА	
<i>Yoshioka</i> и сар. [83] (111 пац.)	54 Gy 9/2 fr./дан (1 аплик.)	130 Gy	низак	100%/3 год.				2–5%/3–1%	
			средњи	89%/3 год.				1–50%/2–21%/3–5%	
			висок	77%/3 год.				БЕЗ ПОДАТАКА	
<i>Tselis</i> и сар. [84] (351 пац.)	38 Gy/4 (2 аплик.)	95 Gy	низак	94%/5 год.				3 – 1,4%	
			средњи	92%/5 год.				3 – 3,4%	
			висок	92%/5 год.				2/3 – 16,6%	
<i>Hoskin</i> и сар. [85] (197 пац.)	34–36 Gy/4 31,5 Gy/3 26 Gy/2	83 Gy	низак	/				3 – 1%	
			средњи	99%/3 год.				3 – 7% / 4 – 3%	
			висок	91%/3 год.				БЕЗ ПОДАТАКА	
<i>Martinez</i> и сар. [86] (248 пац.)	38 Gy/4 (1 аплик.) 42 Gy/6 (2 аплик.)	95 Gy 84 Gy	низак	91%/5 год.				1–43% / 2 – 15%	
			средњи					88%/5 год.	2 – 6,5%
			висок					/	2,3 – 20%
<i>Prada</i> и сар. [87] (60 пац.)	19 Gy (поједи начна)	83 Gy	низак	66%/6 год.				мање од G2	
			средњи					/	
			висок					/	
<i>Cendales</i> и сар. [88] (73 пац.)	25 Gy/2 (1 аплик.)	77 Gy	низак					1 – 2,7%	
									1–26% / 2–4%/3–1,3%
									2 – 4,1%
<i>Barkati</i> сар. [89] (79 пац.)	30–34,5 Gy/3 (1 аплик.)	78–100 Gy	средњи	88,4%/5 год.				1 – 6,9%	
									2 – 20,6%
									Перманентне
<i>Kukielka</i> и сар. [90] (77 пац.)	45 Gy/3 (3 аплик.)	162 Gy	сви	96,7%/5 год.				БЕЗ ПОДАТАКА	
<i>Strouthos</i> и сар. [91] (450 пац.)	34,5 Gy/3 (3 аплик.)	100 Gy	низак	96,1%/5 год.				1,2–1%	
			средњи	96,1%/5 год.				1–30%/2–3–15%	
			висок	92,1%/5 год.				2–3/21,3%	

Табела 11. Најчешће примењивани и њима одговарајући EQD_2 режими зрачења и BED (EQD_2 и BED рачунати применом једн. 1 и 2)

<i>TD</i> (Gy)/fr. режим зрач.	<i>EQD₂</i> ($\alpha/\beta = 3\text{Gy}$)	<i>BED</i> ($\alpha/\beta = 3\text{Gy}$)
19 Gy/1	83 Gy/36	139 Gy
25 Gy/2	77 Gy/38	129 Gy
31,5 Gy/3	83 Gy/42	142 Gy
42 Gy/6	84 Gy/42	140 Gy
54 Gy/6	130 Gy/70	216 Gy

Постигнути резултати HDR–BT код пацијената са локализованим CaP (Табела 10), посебно средњег и високог ризика, потврђују да се CaP радиобиолошки понаша као касноодзивно ткиво ($\alpha/\beta = 1,5\text{--}3\text{ Gy}$). То указује да су хипофракционисани и хипофракционисано–акцелерирани режими зрачења ефикаснији од стандардних и протрахованих.

Благи акутни и пролазни уринарни симптоми (углавном дизурија градуса G1 и G2) прате HDR–BT локализованог CaP код око 50% пацијената у првих недељу/две, и перзистирају до 6 месеци у мање од око 35% лечених пацијената, док се симптоми градуса G3 јављају код око 10% пацијената у првим недељама после третмана, а после 6 месеци потпуно ишчезавају. Изражени симптоми градуса G3 (типа стриктуре уретре) су веома ретки (мање од 2%), захтевају задржавање уринарног катетера, а јављају се одмах после зрачења при чему нестају унутар десетак дана. Акутни симптоми на ректуму градуса G1 и G2 (проктитис, тенезми и ректорагија) ређи су и углавном су последица појаве едема и хематома, а јављају се код мање од 25% пацијената у првим недељама, те се смањују на око 10% у 6–том месецу после спроведене терапије. Акутне компликације градуса G3 су ретке (испод 5%). Терапијом изазвана еректилна дисфункција (градуса G3 и G4) код пацијената старијих од 70 година чешће је перманентна, док је код млађих пацијената регистрована у око 20% пацијената и после 2–3 године од завршетка терапије значајно се смањује.

Набројани акутни симптоми могу бити последица и траума насталих у току извођења процедуре иако проблеми у току саме апликације нису примећени.

2.3.3. EBRT

Неколико проспективних рандомизованих студија је потврдило да повећање TD у EBRT са 68–70 Gy на 78 Gy значајно побољшава биохемијску контролу болести код високоризичног CaP, док су поједине студије показале да то важи и за средњеризични CaP. Ипак није доказано да повећање дозе зрачења утиче на укупно преживљавање код пацијената са локализованим CaP [31,38]. Показано је да умерени хипофракционисани (доза по фракцији < 4 Gy) и „прави“ хиперфракционисани режими зрачења у савременој EBRT, дају задовољавајуће резултате локалне контроле CaP различитих ризика. Ради лакшег прегледа, у Табели 12 дат је збирни приказ репрезентативних резултата EBRT, као јединим модалитетом лечења пацијената са локализованим CaP различитих ризика, који су објавили различити аутори. У случају хипофракционисаних режима зрачења приказана је EQD_2 када је средњи параметар унутрашње сензитивност $\alpha/\beta = 3$, што би одговарало просечном одговору ткива простате и CaP на дејство зрачења. Повећање TD на TU , посебно у хипофракционисаним режимима зрачења, повећава биохемијску контролу код пацијената са локализованим CaP свих ризика (Табела 12).

У току спровођења EBRT карличне регије, по правилу, јавља се рана/акутна токсичност на OAR (у око 10–50% зрачених пацијената). Када се јаве G3 компликације привремено се обуставља зрачење и приступа се лечењу компликације. Када доза зрачења на OAR, превазиђе толерантне дозе за дати орган (Табела 5), јављају се касне постирадијационе компликације које прате EBRT локализованог CaP. Што је TD већа, очекује се и већа заступљеност акутних и касних компликација.

Сексуална дисфункција, као касна компликација радиотерапије јавља се у 30–40% лечених пацијената. Према субјективном мишљењу лечених пацијената она представља један од веома важних (ако не и најважнијих) параметара QoL, посебно код млађих од 70 година. Показало се да примена савремених техника EBRT (IMRT, „*rapid arc*“ и SBRT) није довела до битнијег смањења учесталости повремене или сталне сексуалне дисфункције у односу на 2D–EBRT и „класичну“ CRT [92].

Табела 12. Резултати савремене EBRT код пацијената са локализованим СаР различитих ризика (без примене хормонске терапије)
(EQD₂ рачуната применом једн.1.)

Аутор [Реф.] (бр. пацијената)	Метод TD(Gy)/fr. режим зрач.	EQD ₂ (α/β=3Gy) (једн.1.)	Ризик СаР	Праћење NED/дуж.	Компликације G – % ране ректум уринарне касне ректум уринарне	
Kipelian и сар. [93] (770 пац.)	IMRT 70 Gy/28 хипофрац.	81 Gy	низак	95%/5 год.	1-40%/2-9%	1-6%/2-3%/3-1%
			средњи	85%/5 год.	1-48%/2-18%/3-1%	1-4%/2-5%/3-0,1%
			висок	68%/5 год.		
Cahlon и сар. [94] (478 пац.)	IMRT 86,4 Gy/48 стандардно	80,4 Gy	низак	98%/5 год.	2 – 8%	2 – 3%/3 >1%
			средњи	85%/5 год.	2 – 22%/3 –0,6%	2 – 13%/3 – 3%
			висок	70%/5 год.		
King и сар. [95] (1100 пац.)	SBRT 36,25 Gy/4-5 хипофрац.	74-87 Gy	низак	95%/5 год.	БЕЗ ПОДАТАКА	
			средњи	83%/5 год.		
			висок	78%/5 год.		
Katz и Kang [96] (52 пац.)	SBRT 35-36,5 Gy/5 хипофрац.	70-75 Gy	висок	68%/6 год.	2 – 7,8%/3 – 3,9%	2 – 4,1 %
					0%	2 – 3%
D'Amico и сар. [97] (2635 пац.)	EBRT 70 Gy/36 стандардно	70 Gy	низак	78%/8 год.	БЕЗ ПОДАТАКА	
			средњи	65%/8 год.		
			висок	41%/8 год.		
Beckendorf и сар. [98] (306 пац.)	EBRT 70 Gy стандардно	70 Gy	средњи	61%/5 год.	2 – 14%	
			висок		2 – 10%	
	EBRT 80 Gy стандардно	80 Gy	средњи	72%/5 год.	2 – 19,5%	
			висок		2 – 17,5%	
Kuban и сар. [99] (301 пац.)	EBRT 70 Gy стандардно	70 Gy	средњи	78 %/9 год.	2 – 13%	
			висок		2 – 8%	
	EBRT 78 Gy стандардно	78 Gy	средњи	59%/9 год.	2 – 26 %	
			висок		2 – 13%	
Zietman и сар. [100] (393 пац.)	EBRT+P 50,4 + 19,8 GyE стандардно	70,2 Gy	средњи	67,6%/9 год.	2,3 – 2%	
					2,3 – 1%	
	БЕЗ ПОДАТАКА					
	EBRT+P 50,4+28,8 GyE стандардно	79,2 GyE	средњи	83,3%/9 год.	2/3 – 2%	
2/3 – 1%						
БЕЗ ПОДАТАКА						
Grewal и сар. [101] (184 пац.)	Протони 70 GyE/28 хипофрац.	82 GyE	низак	93,5%/4 год.	2 – 2%/3 – 12,5%	
			средњи	94,4%/4 год.	2 – 7,6%/3 – 13,6%	3 – 0,5%
			средњи+	92,5%/4 год.		
Goldner и сар. [73] (252 пац.)	EBRT 70-74 Gy стандардно	70-74 Gy	низак	87%/5 год.	БЕЗ ПОДАТАКА	

EQD₂ рачуната применом једн 1 и 2.

2.4. Хормонска терапија у комбинацији са RT карцинома простате

Радикална простатектомија и радиотерапија представљају „терапију избора“ код локализованог CaP, али добијени резултати пре свега у смислу постигнуте локалне контроле болести нису идеални, због чега се примењује и хормонска терапија. Применом хормонске терапије (андроген депривационе – ADT) могуће је побољшати резултате радиотерапије у случају локализованог CaP високог ризика, а у неким случајевима и средњег ризика, када се терапија даје пре, конкомитантно или после радиотерапије (адјувантно) [31,102,103]. Још увек не постоје препоруке о оптималном времену за укључивање, и дужини примене ADT у комбинованом лечењу CaP [104]. ADT се укључује и у случају биохемијског релапса како после радиотерапије тако и радикалне простатектомије код пацијената са локализованим CaP средњег и високог ризика. У случају локализованог CaP ниског ризика, укључивање ADT није утицало на значајније побољшање резултата локалне контроле болести. ADT ефикасно утиче и на смањење симптома код метастатске болести CaP. Међутим, поједини клонови ћелија CaP могу да расту и без утицаја андрогена, па обично након дуже фазе ефикасне контроле болести, хормонска терапија престаје са деловањем што доводи до прогресије болести [105]. У случају дуже примене (2–3 године) ADT може изазвати и значајна нежељена дејства [106].

Показано је [107,108] да ADT може да утиче на супресију TU раста и да доводи до смањења волумена простате (30–40%), што омогућава прецизнију апликацију дозе зрачења у радиотерапији.

2.5. Хирургија

Радикална простатектомија (RP), ретропубична и перинеална, лапараскопска, ласерска и роботизована, још увек представља избор и „златни стандард“ у лечењу локалног и локално узнапредовалог CaP. Примењује се код пацијената млађих од 70 година, доброг општег стања и са очекиваним преживљавањем већим од 10 година.

Walsh [109] увео је „анатомски приступ“ који је допринео побољшању контроле болести, очувању континенције и потенције, као и општег квалитета живота (QoL). Код раних стадијумима локализованог CaP и пацијената са очуваном потенцијом примењује се „*nerve sparing*“ техника RP (и код виших стадијума). Контраиндикације за спровођење „*nerve sparing*“ техника RP стадијум болести су: T2c, један исечак GS > 7 или више исечака са исте стране GS = 7.

У узнапредовалим стадијумима примењује се и ресекција семених везикула. Екстензивна ресекција пелвичних лимфних жлезда се примењује у случајевима СаР високог ризика (код око 40% пацијената), а у случајевима ниског и средњег ризика код око 7% пацијената [2]. У клиничком стадијуму болести Т3, РР се примењује у склопу мултидисциплинарног приступа лечењу.

2.5.1. Приказ резултата радикалне простатектомије

СаР са својим карактеристикама и различитим биолошким понашањем представља проблем у анализи крајњих резултата терапије, када је реч о укупном преживљавању или локалној контроли. Због тога је за евалуацију ефикасности лечења пацијената са локализованим СаР, као замена за укупно преживљавање и локалну контролу, усвојен ниво PSA. Америчко удружење уролога дефинише неуспех после РР уколико је вредност PSA у опсегу 0,2–0,4 ng/ml (као и појаву метастатске болести или имицинг методама доказани релапс болести) [110].

Радикална ретропубична простатектомија [111] јасно је дефинисана и ефикасна метода лечења СаР. Код ове методе, 10–то годишње преживљавање без знакова болести (без биохемијског релапса – BFS), често дато и као bNED (*biochemical no evidence of disease*) креће се у опсегу 85–90%, а 15–то годишње око 82%. Пацијенти са нижим GS (и ризиком) имају и боље резултате преживљавања.

Интраоперативне компликације (хеморагија, повреда уретре, ректума, повреде нерава, цурење урина на анастомози и др.) код овог хируршког захвата су у оквирима 1–4%, а морталитет (као рана компликација) испод 1% код млађих, односно испод 5% код пацијената старијих од 80 година. Контрактура врата мокраћне бешике јавља се у мање од 5% оперисаних пацијената.

Касне компликације као што су уринарна инконтиненција (јавља се у око 8% оперисаних пацијената: око 6% слабо изражена; 2% средње изражена; 0,3% изражена) и еректилна дисфункција региструје се код око 9% код млађих пацијената, односно у око 75% пацијената старијих од 70 година. Укупан проценат свих компликација после спроведене РР, уопштено износи око 23%. Више од половине свих компликација се санира у току прве године после операције.

Nerve sparing приступ, у преко 2/3 оперисаних пацијената превенира појаву еректилне дисфункције. Локални рецидив се јавља у око 10–26% оперисаних пацијената, са вишим стадијумима болести и вишим ризицима, у времену праћења од 1–15 година.

Када је у питању лапараскопска RP, резултати лечења су компарабилни са резултатима класичне RP, а укупан проценат компликација се креће у опсегу од око 8–25%, што је такође упоредиво са компликацијама после класичне RP. Опште је мишљење да исход овог начина лечења зависи и од „вештине“ оператора/уролога. Слично је и са роботизованим лапараскопским техникама, чија је основна предност у бољој визуализацији у оперативном пољу (увећању слике, што доприноси смањењу позитивних хируршких маргина (у материјалу послатом на хистопатолошку верификацију), мањем крварењу и краћем постоперативном опоравку [112,113]. Код роботизоване лапараскопске RP технике, код пацијената са ниским ризиком, примећено је побољшање биохемијске контроле болести у трогодишњем праћењу (око 97%) у односу на резултате отворене ретропубичне RP (око 92%). Када је реч о ефикасности роботизоване RP, прецизнији и упоредљивији подаци о биохемијској контроли болести би се могли добити на основу 5–то и 10–то годишњег праћења пацијената. Код пацијената са средњим ризиком овај однос је и даље значајније различит до после 3 године од захвата (87% vs. 82%), али изгледа да се изједначује од 4–те године праћења па надаље. У случају локализованог СаР високог ризика није утврђена значајност разлике у биохемијској контроли болести (72%).

Milonas и сарадници [114] анализирали су резултате у групи од 2200 пацијената са локализованим СаР који су били лечени RP. Биохемијска контрола болести у 10–то годишњем периоду постигнута је код око 63 % лечених пацијената, а преживљавање без знакова болести је око 89 % код старијих пацијената од 50 година, а у групи млађих пацијената око 99%. Истовремено показали су да су за прогресију значајни параметри везани за виши GS, инвазију лимфних чворова (N1) и позитивне ресекционе маргине (одређено у оперативном/ресектованом материјалу).

Mitsuzuka и сарадници [115] анализирали су ретроспективно резултате RP код две групе пацијената са локализованим СаР (млађи и старији од 70 година; укупно 1268 пацијената; од укупног броја старијих пацијената је било 31,4% и у тој групи ризик је био виши/висок (pGS8, pT3b, инвадиране семене везикуле и/или инвадирани регионални лимфатици N1). Биохемијска контрола болести у 5–то годишњем периоду била је око 81% у групи млађих, односно око 78% у групи старијих пацијената. Петогодишње преживљавање у групи млађих пацијената је било 95,8%, а код старијих 92%, што има

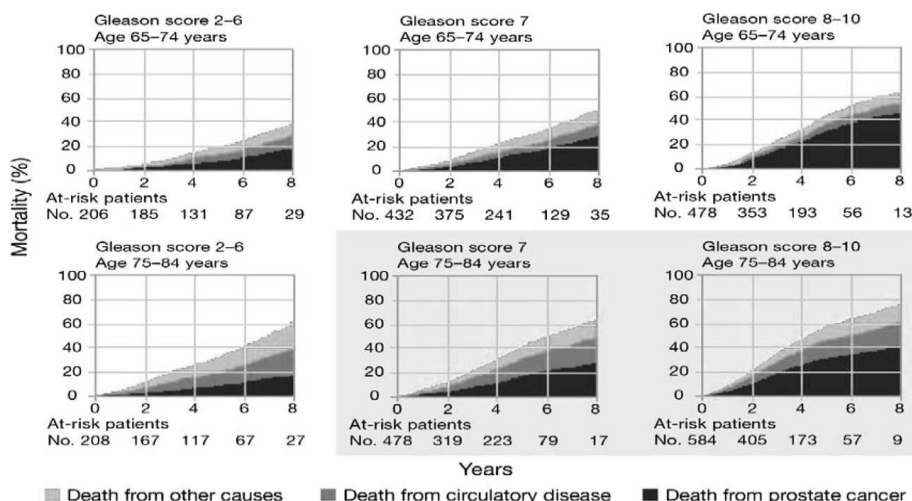
статистичку значајност у корист млађих пацијената. Разлика је још израженија у периоду од 10 година праћења.

У литератури приказани подаци о успешности лечења СаР, у великом проценту, су сагласни и указују да је биохемијска контрола болести, у групи пацијената са узнапредовалим СаР (обједињен средњи и висок ризик) лечених РР, у трогодишњем, 5–то годишњем и 10–то годишњем периоду била добра, око 85% vs. 80% vs. 75% са појединачним варијацијама у опсегу $\pm 10\%$. Оваква варијација је вероватно условљена преоперативном селекцијом пацијената, као и пато–хистолошким катактеристикама ТУ (посебно: рGS и рТN) одређеним у материјалу послатом на хистолошку верификацију. Код пацијената са доказаним СаР високог ризика и позитивним хируршким маргинама и или захваћеношћу регионалних лимфних чворова, 5–то годишња биохемијска контрола болести је знатно нижа и износи око 52%.

Суужење уретре (стриктура/стеноза) једна је од касних последица спроведене РР и јавља се у око 8% лечених пацијената. Чешће се јавља са стране базе простате него у делу простате или изван апекса простате.

2.5.2. Радикална простатектомија vs. обсервација (без терапије)

Када се посматра морталитет од СаР уочава се да многи пацијенти и са нелеченим карциномом простате преживљавају неколико година (слика 8), тј. не умиру од СаР (али то не указује да је лечење локализованог СаР простате непотребно). Тако на пример вероватноћа да пацијент са СаР високог ризика, старости око 70 година умре од карцинома је око 45% [116].



Слика 8. Различити узроци смртности мушкараца са локално узнапредовалим СаР код којих није спроведена специфична онколошка терапија (преузето из [117])

Група истраживача из више центара у САД [118] пратећи резултате RP код пацијената са локализованим СаР (65,8% са ниским и 35,6% са високим ризиком) установила је да око 7% лечених пацијената, млађих од 75 година, умре од СаР у периоду од 12 година после спроведене операције. Истовремено у групи пацијената која није била лечена, већ је само праћена (активно праћење – „*watchful waiting*“) умрло је 8,4%. Није утврђена статистичка значајност разлике у преживљавању између RP и активног праћења. Појава метастаза на костима нешто је већа у групи која није била лечена у односу на групу оперисаних пацијената (10,6% vs. 4,7%), па је самим тим и њихов QoL лошији. Ипак, студија посебно подржава став да је у нижим стадијумима СаР и ниским ризицима, опција „активног праћења“ пацијента једнако ефикасна као и спровођење специфичне онколошке терапије.

Када је реч о пацијентима са раним стадијумима и ниског ризика (T1–T2N0M0; PSA < 10 ng/ml, GS <6) локализованог СаР, а који имају симптоме повезане са постојањем TU и који утичу на пацијентов QoL (инконтиненција, еректилна дисфункција, бол и др.), поред класичне, ласерске, лапараскопске и роботизоване RP, хипертермије, хормонске терапије, често се примењује и радиотерапија (транскутана и брахитерапија) [31].

2.6. Обједињени приказ резултата лечења локалног СаР различитим модалитетима

Ради лакшег сагледавања и упоређивања резултати лечења пацијената са локализованим СаР различитим модалитетима (RP, EBRT, LDR–BT и HDR–BT) у Табели 13 приказани су упоредни и обједињени подаци о биохемијској контроле болести (BFS), а које су систематизовали и приказали различити аутори.

Табела 13. Упоредни и обједињени подаци о резултатима лечења пацијената са локализованим СаР различитим модалитетима

ризик	модалитет аутори период праћења биохем. контрола	модалитет аутори период праћења биохем. контрола	модалитет аутори период праћења биохем. контрола	модалитет аутори период праћења биохем. контрола
	RP	EBRT	LDR–BT	HDR–BT
	<i>D'Amico</i> и сар. [97,118]	<i>Zelevsky</i> [38, 119]	<i>Grimm</i> и <i>Sylvester</i> [120]	<i>Demanis</i> и <i>Ghilezan</i> [121]
	5 година	10 година	10 година	5 година (средње)
низак	84%	83%	87%	95%
средњи	58%	50%	76%	93%
висок	30%	42%	Без података	86%

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВЊА

1. Упоредити успех лечења (биохемијску контролу) и дужину преживљавања, код пацијената са локализованим СаР средњег и високог ризика (средњи ризик: St. T2b,c; PSA<20; GS < 7 и висок ризик: St. T3, PSA>20 и GS >7) лечених интерстицијалном HDR–BT (наши испитаници) у односу на остале методе фракционисања у брахитерапији, код пацијената са истим ризиком, а чији су резултати доступни у литератури.
2. Упоредити тежину постирадијационих компликација (урогениталне и гастроинтестиналне) код пацијената са локализованим СаР лечених интерстицијалном HDR брахитерапијом (наши испитаници) у односу на остале методе лечења, а чији су резултати доступни у литератури.
3. Утврдити оптималну укупну дозу зрачења и њено фракционисање код пацијената са локализованим СаР лечених интерстицијалном HDR брахитерапијом.

3.1. Хипотезе

1. Локална контрола (биохемијска контрола) и дужина преживљавања пацијената лечених интерстицијалном HDR–BT је значајно боља у односу на резултате добијене применом других метода лечења (подаци доступни у литературним подацима).
2. Тежина постирадијационих компликација (урогениталне и гастроинтестиналне) код пацијената лечених HDR–BT је мања у односу на резултате других метода (подаци доступни у литературним подацима).
3. Вредност PSA, као параметра за праћење ефикасности терапије, је статистички значајно мања код испитиваних пацијената након примене HDR–BT и у корелацији је са укупно примењеном дозом зрачења и начином њеног фракционисања.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

4.1. Пацијенти

Од средине 2009. до краја 2018. године на Одељењу брахитерапије Опште болнице Медицински систем Београд (МСБ) у Београду, HDR–BT лечен је укупно 61 пацијент са хисто–патолошки доказаним СаР (одлука Етичког комитета MSB – Прилог 1; Образац сагласности пацијента – Прилог 2). Од тог броја пацијената, као јединим модалитетом HDR–BT лечено је 35 пацијента са локализованим СаР свих ризика.

Број пацијената (35 пацијената) укључених у студију изабран је према очекиваним резултатима истраживања BFS, код пацијената са локализованим СаР. Овај број пацијената био би репрезентативан и омогућио би одређивање брахитерапијских параметара који обезбеђују повећање локалне контроле болести са стандардних око 80% (RP, EBRT и LDR–BT) на око 96% (поно HDR–BT) у групи пацијената са средњим и високим ризиком, уз прихватљив ниво касних постирадијационих компликација. Ниво значајности разлика износио би најмање 0,05, а статистичка моћ теста 80%. Испитивани параметри прате стационарну статистичку законитост.

Критеријуми за укључивање пацијената били су у складу са [79]:

- клинички стадијум – T1–T3;
- GS – било који;
- PSA – без горњег лимита;
- без документованих удаљених метастаза (T1–3N0M0).

Критеријуми за искључивање су такође били у складу са [78]:

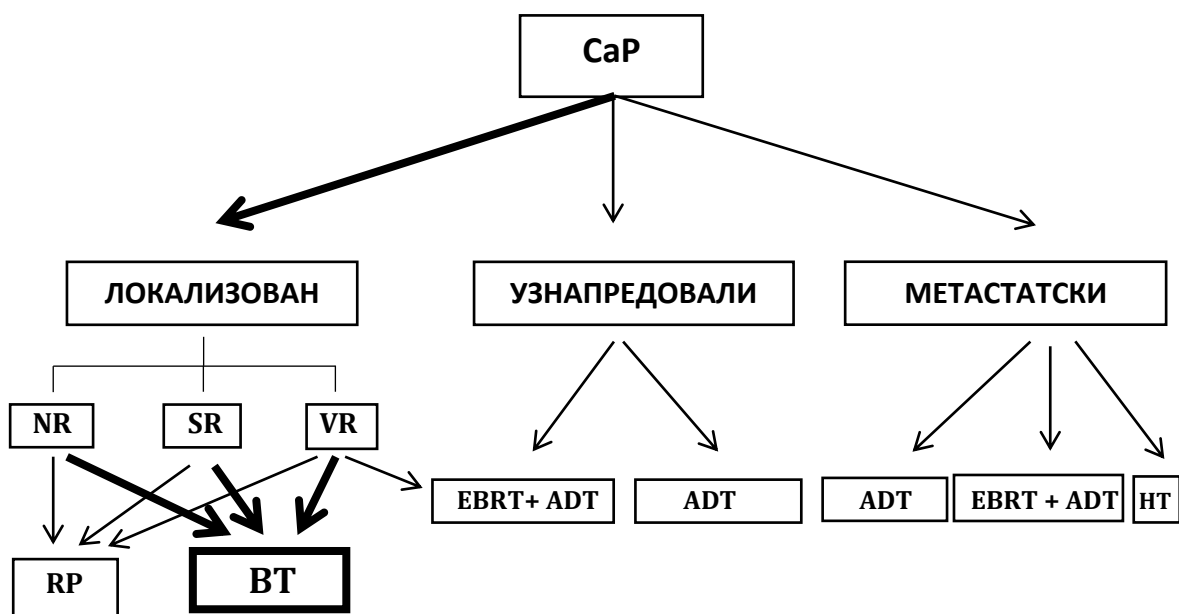
- релативни: тешке уринарне опструкције, екстензивни дефекти TUR–а, TUR унутар 6 месеци, васкуларне болести;
- апсолутни: немогућност анестезије (општа, спинална и/или епидурална/ и немогућност позиционирања/мирног лежања).

Да би се обезбедило да пацијенти са локализованим СаР у потпуности задовољавају критеријуме за укључивање, пре доношења одлуке о спровођењу HDR–BT примењене су све неопходне дијагностичке методе (TRUS, CT, MRI, сцинтиграфија

скелета и уретроскопија), како би се одредио клинички стадијум болести (TNM) (пробој фибромускуларне фасције, стање у локалним и регионалним лимфним чворовима), ризик, стање органа (простата и OAR) и други клинички параметри од интереса за укључивање односно искључивање из терапије (присуство других придружених болести, претходно проток урина, перформанс статус, спроведена терапија, мишљење о квалитету живота и др.).

Одлука о спровођењу HDR–BT донешена је на основу мишљења одговарајуће комисије (конзилијум) и одлуке/пристанка пацијента.

На слици 9 дат је шематски приказ начина селекције пацијената са CaP код којих се спроводи HDR–BT у овом истраживању. Рандомизација пацијената није вршена.



Слика 9. Шематски приказ начина одабира пацијената код којих се спроводи HDR–BT (NR – низак ризик, SR – средњи ризик, VR – висок ризик)

Ради даље, детаљније анализе постигнутих резултата HDR–BT локализованог CaP простате, извршена је и стратификација по ризицима на две групе: пацијенти са ниским ризиком (Група I – 6 пацијената, 17,1%) и пацијенте са средњим и високим ризиком – вишим ризиком (Група II – 29 пацијената, 82,9%) (слика 10).



Слика 10. Расподела лечених пацијената по ризицима

У периоду од три месеца пре и у току спровођења HDR–BT, 16 пацијената из Групе II (55,2%) примало је ADT (*Bicalutamide/Casodex*) [122] ради редукције TU раста, смањења волумена простате и консолидације „капсуле“ простате. Два месеца после спроведене HDR–BT, ADT је укинута код 28 (96,4%) пацијената из ове групе, код којих је остварена биохемијска контрола болести. Код два пацијента, код којих није постигнута очекивана контрола болести (пораст PSA на контролном прегледу) у било ком тренутку, хормонска терапија са *Zoladex*–ом је продужена/укључена. Код пацијената из Групе I, ADT није примењивана.

4.2. Методе

HDR–BT локализованог CaP захтева мултидисциплинарни приступ, који се реализује у сарадњи између радијационог онколога (брахитерапеута), уролога, брахитерапијског физичара и анестезиолога.

Да би се обезбедио квалитет терапије, стриктно су одређени и поштовани сви кораци од индиковања до отпуштања пацијента са брахитерапијског одељења и то:

1. Одређивање стадијума и проширености болести (лабораторијско–биохемијски, морфологија простате /палпаторни налаз, величина простате – УЗ и TRUS/, патохистолошка верификација и одређивање GS, CT/MRI, сцинтиграфија скелета и одређивање TNM стадијума болести);
2. Процена могућности апликације (разговор са пацијентом, стање пацијента /максимални уринарни проток, присуство резидуалног урина, претходни ГУР,

- процена кардио–васкуларног стања, и др./, могућност имплантирања игала /анатомија мале карлице, величина простате/);
3. Припрема пацијента пре имплантације игала – 24 часа пре (пријем пацијента, медикаментозна терапија /антикоагулантна и антибиотска/, чишћење ректума и др.);
 4. Припрема инструментаријума (избор и стерилизација инструментарија; калибрација степера, мреже и TRUS–а, у др.);
 5. Позиционирање и анестезија пацијента;
 6. Постављање маркера критичних радиоосетљивих структура;
 7. Постављање TRUS–сонде, са темплејтом на степер, и приказ облика простате, положаја уретре и ректума;
 8. Предпланирање (одређивање броја и положаја игала и начина имплантације);
 9. Апликација (постављање игла – вођено TRUS–ом);
 10. Верификација и корекција (цистоскопски, флуороскопски, RTG, CT и MRI);
 11. Компјутерска реконструкција (водича извора, „капсуле“ простате, положаја уретре и ректума), оптимизација, анализа плана на основу DVH и волумена који примају OAR и дозирање;
 12. Озрачивање, деапликација водича извора зрачења;
 13. Нега пацијента (транспорт, аналгетска и антибиотска терапија, тоалета, и др.);
 14. Преглед (процена дизуричних тегоба и степена проктитиса) и разговор са пацијентом; отпуст пацијента;
 15. Редовне контроле (ниво PSA, ректални преглед, одређивање степена дизуричних тегоба и евалуација потенције – праћење QoL) у току терапије и на 2–3, 6, 12 и 18 месеци, затим годишње;
 16. Анализа постигнутих резултата лечења и одређивање најоптималнијих HDR–BT параметара (применом одговарајућих статистичких тестова и модела) и њихова имплементација у клиничку праксу.

4.3. Уређаји и њихова примена

4.3.1. TRUS, сегментација и делинеација

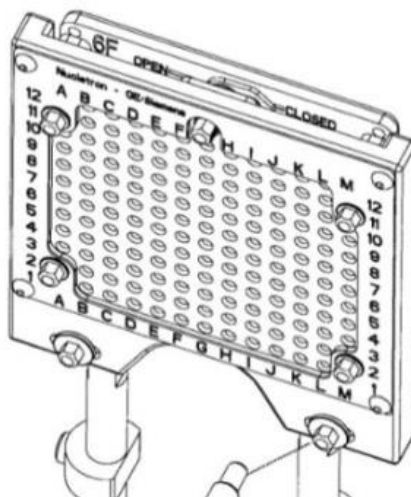
За потребе дијагностике или апликације водича извора зрачења – игала (*OncoSmart ProGuide Sharp Needle Set*, 6F и/или *Trocar Needle*, 1.9mm x 200mm или 160mm; *Nucletron – Electa*, *The Netherlands*) користи се B–mod TRUS (*B–K Medical Ultrasound/Model Hawk*

2102, Denmark; са 7.5 MHz, *biplane 8848-Probe*; у моду *Prostate*). TRUS сонда се монтира на држач – степер који има 5 степена слободe кретања (напред – назад/линеарно, ротација, горе – доле/линеарно, латерално/лево – десно и нагиб/горе – доле). Степер је специјално конструисан и израђен за потребе Одељења брахитерапије – МСБ. Прецизност позиционирања по углу је 2°, а напред – назад 0,2 mm за позиционирање/кретање TRUS-сонде (слика 9; лево).

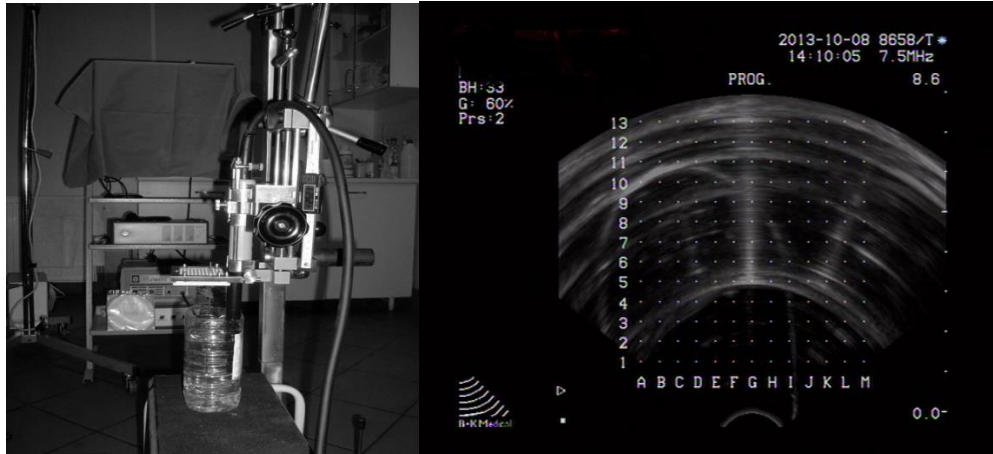
Ултразвучна слика са TRUS-а конвертована је у дигиталну коришћењем посебног компјутерског система.

Кодирана плочица са отворима за позиционирање игала – темплејт (*Prostate Stepper Template, 6F; Nucletron – Electa, The Netherlands*) (слика 11) поставља се на држач темплејта, а држач у тачну позицију на степеру (слика 12; лево). Положај отвора на темплејту, кроз које се уводе игле, кодиран је словима (А–М) и бројевима (1–12) (слика 10), а размак између кодираних отвора је 5 mm. Вертикална позиција држача темплејта се може подесити у односу на монтирану сонду (слика 12; лево).

Пре позиционирања игала у простату, врши се усаглашавање/калибрација положаја темплејта у односу на сонду. Калибрациона игла уводи се у позицију са координатом G5, фиксира и врши поклапање са приказом на екрану ултразвучног апарата. Калибрација се изводи у воденом фантому/посуди напуњеном сланим раствором који садржи 45 g/l NaCl (да би ултразвучни таласи имали исту брзину простирања као и у меком ткиву). Померањем позиције сонде и темплејта, приказ игле на екрану уређаја се доводи у жељени положај (слика 12; десно), а затим се сонда и темплејт фиксирају [123].



Слика 11. Шематски приказ темплејта



Слика 12. Сонда, темплејт и степер у верикалном положају (лево); приказ игле на екрану ултразвучног уређаја (у позицији G5) (десно) (уз сагласност МСБ)

Уролог и/или брахитерапеут врше TRUS преглед простате (сагитални – слика 13 и трансферзални – слика 14), а затим приступају сегментацији и делинеацији фибромускуларне фасције простате тј. GTV на трансферзалним пресецима (слика 13).

Сегментација и делинеација простате и OAR, врши се коришћењем алата из програмског пакета ултразвучног уређаја, почевши од базе (позиција b_0) до апекса простате (позиција b_a), у корацима на растојању од 5 mm (слика 13). Површина попречног пресека капсуле простате (A_s) одређена је на свакој аксијалној 2D–TRUS слици пре сваке апликације игала (I, II, III и IV апликација). A_s је одређена применом стандардног алгоритма (програм – *Prostate*).

Запремина простате (запремина елипсоида) одређивана је на основу опште прихваћене формуле (коју примењује и програм – *Prostate*):

$$V_{pc} = 0,52 \cdot a \cdot b \cdot c \quad (3)$$

где је:

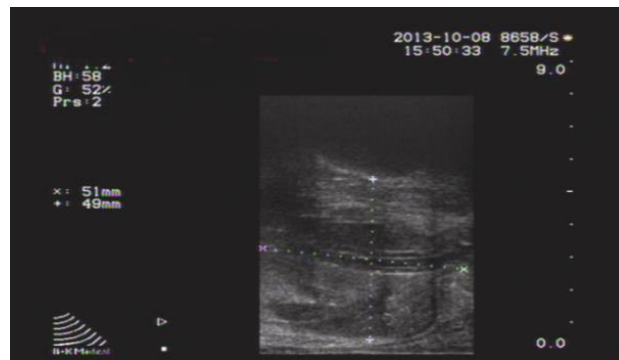
V_{pc} – запремина простате (ml);

a – ширина простате (cm); мерено TRUS–ом;

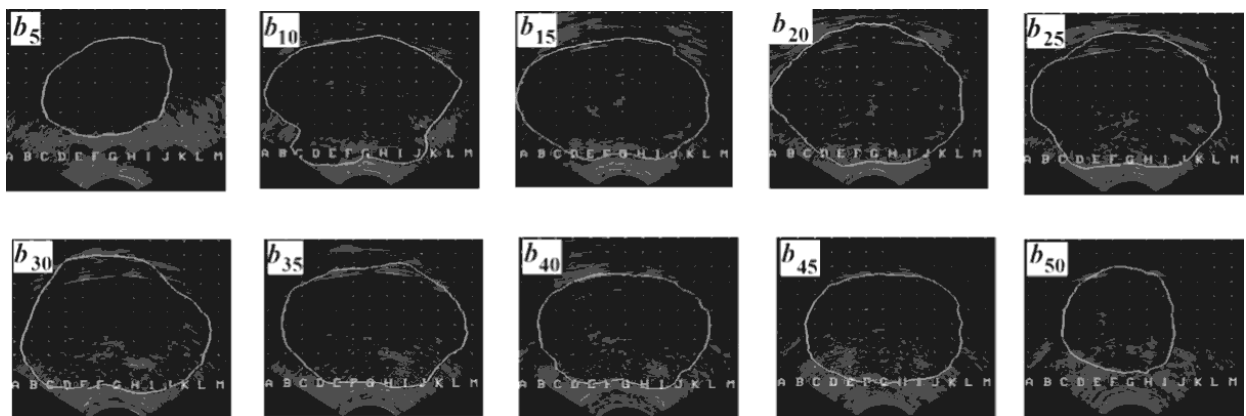
b – висина простате (cm); мерено TRUS–ом;

c – дужина простате (cm); мерено TRUS–ом.

Запремина простатичне уретре није изузета од израчунате запремине простате.

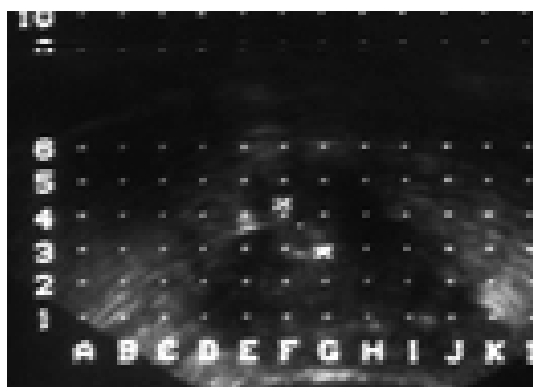


Слика 13. Трансферзални (аксијални) TRUS пресек простате са приказаним димензијама



Слика 14. Приказ мануалне сегментације и делинеације, „капсуле“ простате на аксијалним пресецима са кораком од 5 mm, пре I апликације за једног пацијента, коришћењем TRUS–а (b_5 –индекс: удаљеност пресека од базе простате; A – површина ограничена контуром: b_5 ($A= 9.9 \text{ cm}^2$), b_{10} ($A= 10.5 \text{ cm}^2$), b_{15} ($A= 19.8 \text{ cm}^2$), b_{20} ($A= 20.9 \text{ cm}^2$), b_{25} ($A= 20.1 \text{ cm}^2$), b_{30} ($A= 20.3 \text{ cm}^2$), b_{35} ($A= 18.3 \text{ cm}^2$), b_{40} ($A= 15.6 \text{ cm}^2$), b_{45} ($A= 14.5 \text{ cm}^2$), b_{50} ($A= 10.1 \text{ cm}^2$))

Маркирање уретре, за потребе визуализације у току апликације игала, вршено је ињектирањем водом разблаженог ултразвучног гела у спроводни канал балона *Foly* катетера, те благог померања катетера у току TRUS визуализације (*real-time*) (слика 15).



Слика 15. Обележена позиција простатичне уретре (маркер x–x)

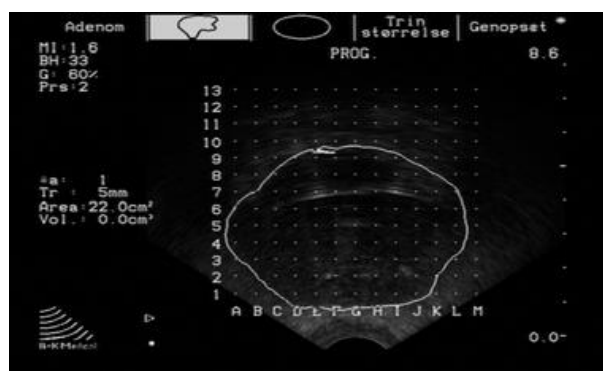
4.3.2. Апликација игала

После учињене припреме и апликоване спиналне или епидуралне анестезије, пацијент се поставља у дорзални литотомни положај са размакнутим и флектираним ногама. Пре апликације игала, изврши се уретроскопија и цистоскопија и постави се *Foley*-катетер. На основу евидентираниог стања уретре и базе мокраћне бешике, индивидуално се одређује начин апликације и висина терапијске дозе зрачења. Затим се у ректум поставља TRUS сонда (са гелом) у хоризонтални положај или под углом до 5° у односу на кревет/под, што зависи од анатомије пацијента, могућности његовог позиционирања на терапијски сто и проширености болести/ризика. Сонда је претходно позиционирана на степер (слика 16).

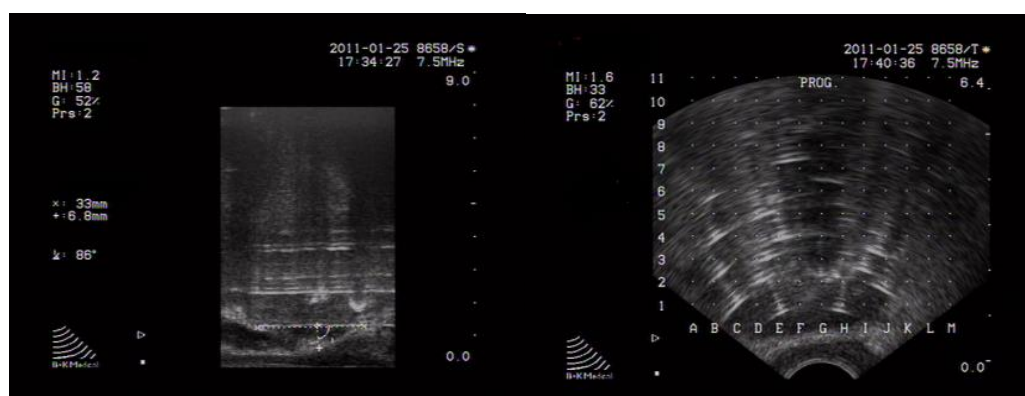


Слика 16. Позиција TRUS сонде и темплејта пре почетка интервенције

Постављањем две стабилизирајуће игле у простату (лево и десно, на растојању од око 1cm од уретре) (слика 17) започиње апликација осталих игала. Средњи број апликованих игала је био 15 (опсег 11–18). Укупан број игала који се апликује директно зависи од AP и трансферзалне димензије највећег пресека делинеиране „капсуле“ простате. Спољашње игле постављају се на око 3 mm унутар фибромускуларне фасције, како би се обезбедило дозно покривање CTV. Типичан пример TRUS слика добијених после апликације, приказан је на слици 18 (десно). Растојање између игала не би требало да буде веће од 14 mm (дијагонално), како би се избегло подзрачивање ткива простате у „хладнијим“ зонама (између даље постављених игала). Ради поштеде уретре игле у њеној околини постављају се на растојање од 10–14 mm.

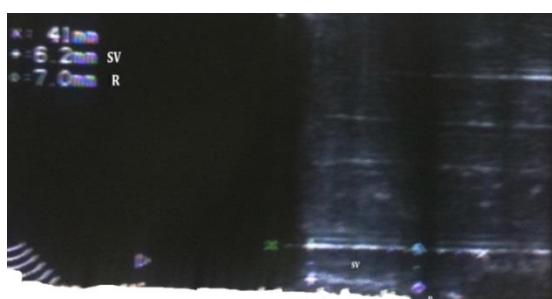


Слика 17. TRUS простате са две апликоване стабилизационе игле



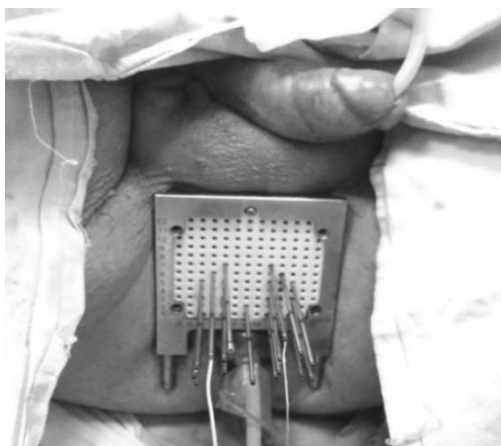
Слика 18. TRUS слике
(увођење игала и мерења – средина; распоред игала на крају апликације – десно)

У случају стадијума болести Т3 и/или локализованог СаР високог ризика, апликују се игле и у 1/3 семених везикула (слика 19).



Слика 19. Игла у непосредној близини SV (SV–семена везикула, R–ректум) код пацијента са стадијумом болести Т3М0N0

Апликација игала и предпланирање се врши у сталној консултацији са брахитерапијским физичарем. На слици 20 приказан је положај игала и катетера (са маркерима) на крају апликације.



Слика 20. Положај игала на крају апликације

Ток апликације игала се у реалном времену прати и евидентира на монитору TRUS и компјутерског система у командној соби (други брахитерапијски физичар и струковни медицински радиолог). У току апликације, прате се витални параметри стања пацијента и диуреза (посебно крварење).

У групи од 35 пацијената укупно је извршено 128 апликација игала: 4 апликације код 26 (74,3%) пацијената, 3 апликације код 6 (17,1%) пацијента и 2 апликације код 3 (8,6%) пацијента. Пацијенти су добро прихватили и толерисали овакав начин спровођења терапије.

Број пацијената (3) код којих је хипофракционисано–акцелерирано зрачење са паузом између фракција од 6–10 h, био је ограничен, јер се показало да је овакав начин фракционисања ипак захтеван за самог пацијента због продуженог лежања, транспорта и анестезије. Истовремено, проблем појаве едема ткива перинеума, захтева примену додатних верификационих поступака коришћењем RTG, а у појединим случајевима и TRUS–а. Код сва 3 пацијента, код којих је спроведен овакав начин фракционисања, због појаве едема перинеума у току паузе између фракција, неопходно је било вршити и репозицију игала и до 5 mm, у каудо–кранијалном правцу, што је у сагласности са налазима [124,125].

После завршене апликације игала, ради провере и потврде квалитета апликације врши се поновна контролна уретроскопија, како се не би налазиле преблизу уретри и деформисале њен лумен.

После апликације игала код свих пацијената учињена је уретроскопија, да би се проверило да апликоване игле нису у близини уретре („не жуљају“/не деформишу зид

уретре) (слика 21; деформација зида уретре приказана стрелицом). Такође потврђено је да апликоване игле нису пробиле зид мокраћне бешике.



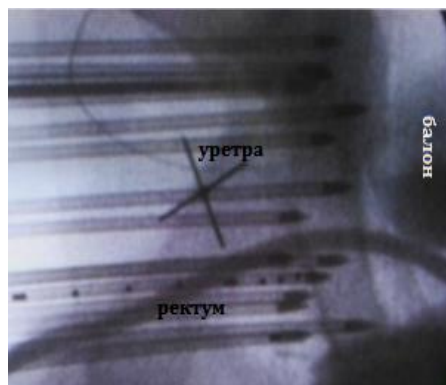
Слика 21. Приказ слике добијене у току уретроскопије

Обележавање OAR вршено је после завршене апликације. Маркирање уретре вршено је апликацијом око 5–7 ml контрастног средства (урографин) у балон *Foly* катетера, а маркирање ректума је вршено коришћењем посебно припремљеног катетера са еластичном навлаком (презервативом) који је постављен у ректум и испуњен контрастним средством (урографин).

Маркирање апликованих игала, за потребе RTG визуализације, вршено је коришћењем одговарајућих маркера (*X-Ray Catheter Set, 30cm-flexible implant X-Ray markers, Nucletron-Electa, The Netherlands*), по завршеној апликацији.

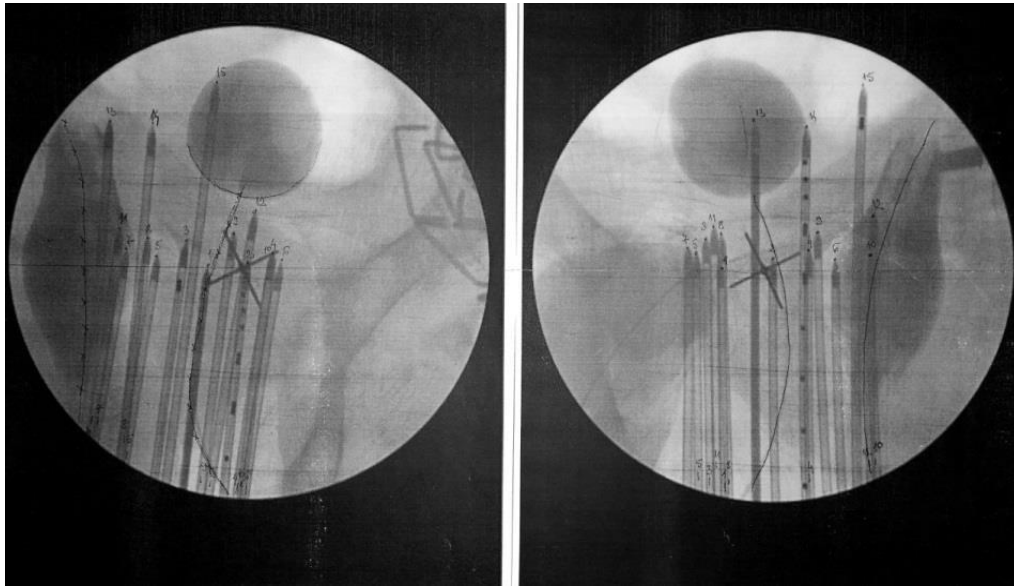
4.3.3. Рендгенски уређај и верификација

Верификација положаја апликованих игала, мокраћне бешике, уретре и ректума вршена је коришћењем теледиригованог RTG уређаја са C-луком (*Medispect, Италија*) (слика 22).



Слика 22. РА радиографија апликованих игала и маркираних OAR

Да би се избегла могућа деформација слике (по ободу појачивача слике), регија од интереса се поставља у близини центра појачивача. Након тога врши се верификација коришћењем RTG-а, изоцентричном техником варирања угла (слика 23).



Слика 23. Укошене (27°) верификационе радиографије са маркираним OAR (основа за реконструкцију и планирање)

Слика са PES уређаја конвертована је у дигитални облик који је прихватљив за систем за планирање брахитерапије (DICOM или други).

4.3.4. Планирање брахитерапије

Планирање брахитерапије је вршено коришћењем комерцијалних система за 2D и *semi*-3D планирање HDR-ВТ (*PLATO V.7* и *OncentraBrachy*, *Nucletron – Electa*, *The Netherlands*). Унос података о положају игала и OAR вршен је коришћењем графичке табле (*digitizing tablet*) или помоћу *scanner*-а (*Epson Expression 10000XL*) за превођење слика у DICOM формат.

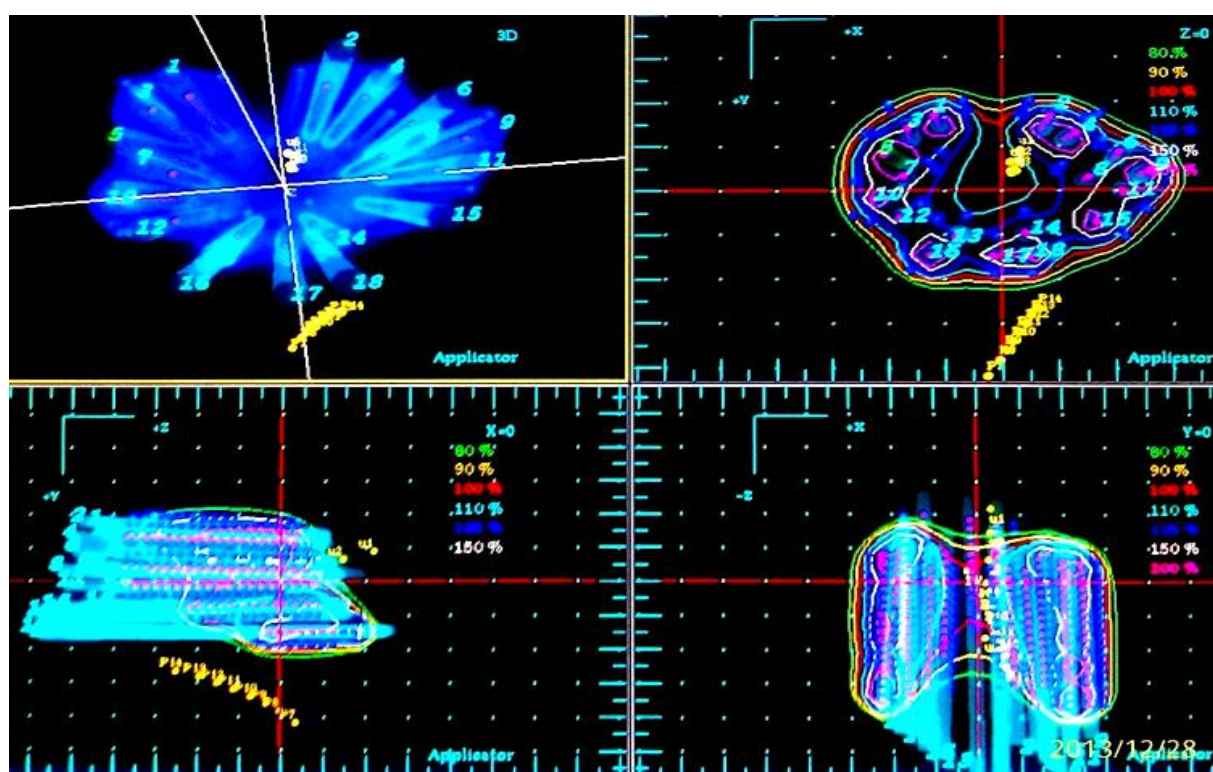
Реконструкција положаја игала и OAR вршена је на основу верификационих RTG снимака (слика 23) и ултразвучних приказа (слике 15, 17 и 18) добијених у току и после апликације. За добијање RTG снимака коришћене су изоцентричне технике „варирањем угла“ (углови: 25 – 35°) и *semi*-ортогонална.

После реконструкције положаја игала и OAR, приступа се одређивању позиције извора зрачења (места на којима ће се задржати извор зрачења). То се врши на основу изгледа контуре „капсуле“ простате, висине простате (растојање: база–апекс), CTV–а, положаја OAR, као и позиције, дужине и броја апликованих игала, и позиције тачака у којима ће се доzirати (референтне тачке дозирања).

Када се примењује систем за планирање PLATO, по правилу оптимизација дозе зрачења је вршена у више корака (итерација).

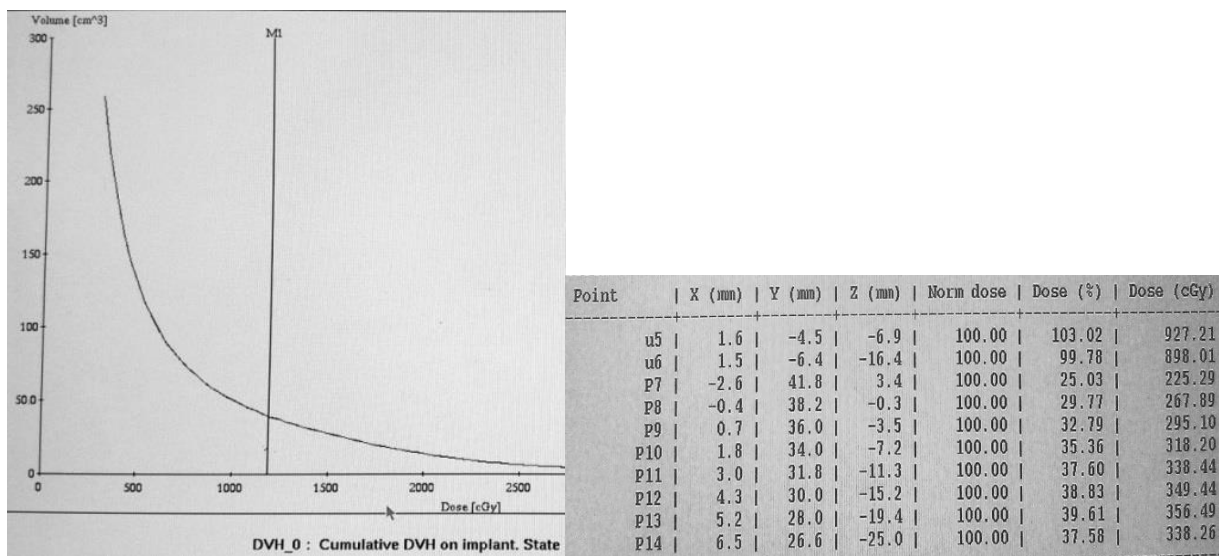
Референтне тачке дозирања постављане су на одговарајуће растојање у односу на игле и позиције извора и/или на одређеном растојању од референтног координатног система (обично на нивоу уретре). Оптимизација положаја извора и дозе зрачења вршена је коришћењем одговарајућих програмских алата у више повезаних корака (итерација). Где год је било могуће, позиције у иглама пласираним у централном подручју простате одржаване су активним, како би се спречила појава „хладнијих“ зона.

У првој итерацији, варијација у дозама у тим изабраним референтним тачкама би требало да буде у опсегу 85–110%. У другој итерацији, применом одговарајућих алата (програмских), овај опсег доза се смањује, али по правилу тада дозе на уретру и ректум расту, па се у трећој итерацији врши графичка оптимизација дозе и на OAR, посебно на нивоима у периферној зони простате и у близини OAR. Ова оптимизација се врши мануално, коришћењем одговарајућих програмских алата и репозиционирањем извора зрачења у иглама које су најближе OAR. На овај начин омогућује се индивидуална контрола дозе на OAR и истовремено спречава се појава „хладних“ зона унутар GTV и CTV. На слици 24. приказан је пример оптимизованог изодозног плана припремљеног на PLATO систему за планирање.



Слика 24. Изодозни план – HDR–BT локализованог CaP високог ризика (са укљученим SV) генерисан на PLATO систему за планирање (терапијска изодоза приказана црвеном контуром и плавим облаком –горе лево; уретра и ректум приказани жутим тачкама)

Дозе које примају различити волумени простате ($V_{100\%}$, $V_{150\%}$, $V_{200\%}$ и $V_{85\%}$) одређивани су коришћењем кумулативних–DVH (слика 25; лево), а дозе које примају тачке уретре и ректума из програмом генерисаних извештаја (слика 25; десно). На основу програмом генерисаних извештаја одређују се волумени и дозе које примају OAR (уретра и ректум).



Слика 25. Пример кумулативног–DVH (лево) и генерисани извештај о дозама на маркиране структуре пацијента (лево); $TD = 9 \text{ Gy}$

Провера репродукбилности планирања на *PLATO* и *Oncentra* системима планирања показала је слагање у независно генерисаним терапијским плановима, код појединачног пацијента, боље од 2%.

Дозирање је вршено на CTV [126]. Истовремено у интерстицијалној брахитерапији $CTV = RTV$.

CTV је одређиван на основу TRUS–ом делинеиране „капсуле“ простате и снимљених верификационих радиографија. У случају локализованог CaP ниског ризика CTV представља: простата + фиброваскуларни слој + околна маргина од 3 mm. CTV у случају средњег ризика представља: простата + фиброваскуларни слој + околна маргина од 5 mm [50,51], а у случају локализованог CaP високог ризика укључивани су и делови семених везикула (око 1/3).

На основу квалитета оптимизованог изодозног плана зрачења ($V_{100\%}$, $V_{150\%}$, $V_{200\%}$ и $V_{85\%}$; $D_{U-1 \text{ ml}}$ и $D_{R-2 \text{ ml}}$), нивоа ризика, општег стања пацијента, стања уретре и планираног

броја фракција (3–4 фракције), вршен је избор терапијске дозе зрачења по појединачној фракцији. Апликације су вршене са размаком од две до четири недеље. Дозе по фракцији биле су 9–16 Gy, а укупне *TD*, у овој групи пацијената, биле су у опсегу 30–57 Gy; средња *TD* = 50 Gy апликована је у просечно 4 фракција. Код 4 пацијента (пацијенти 3, 4, 5 и 27) (Прилози 3–5) примењена је техника хипо–акцелерираног фракционисања (зрачење у две фракције по апликацији). У том случају вршена је контрола позиционирања игала, између фракција и ако је неопходно, репозиционирање игала у каудо–кранијалном правцу, због појаве едема у области перинеума. Примењена антиедематозна терапија није дала задовољавајуће резултате.

4.3.5. Брахирапијски уређај и зрачење

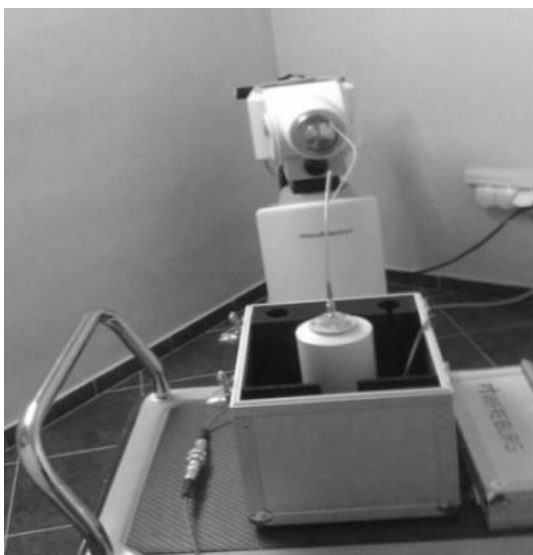
Осамнаестоканални брахирапијски уређај *MicroSelectron HDR V2 (Nucletron – Electa, The Netherlands)* (слика 26) са једним затвореним радиоактивним извором иридијума (^{192}Ir), времена полураспада 74 дана и димензија 0,6x5 mm, почетне активности од око 370 GBq (10 Ci) (*Mallincrot Medical, The Netherlands*), користи се за спровођење брахирапије у Општој болници МСБ.

Уређај је смештен у посебну просторију (бункер уређаја) где је обезбеђена аудиовизуелна комуникација са пацијентом у току терапије.

Дистрибуција дозе зрачења остварује се позиционирањем извора зрачења у изабране позиције, у одређеном времену (техника „*stepping source*“). Растојање („*step*“ – корак) између позиција је 2,5 mm.

Провера активности извора зрачења, коришћењем дозиметријског комплета (*Source Verification System PTW – Freiburg, Germany; electrometer + well-type-chamber*), вршена је после уградње извора зрачења у уређај (слика 26). У периоду 2008–19.год., одступања у активности између калибрационе и измерене вредности нису била већа од – 0,8% до +0,2%.

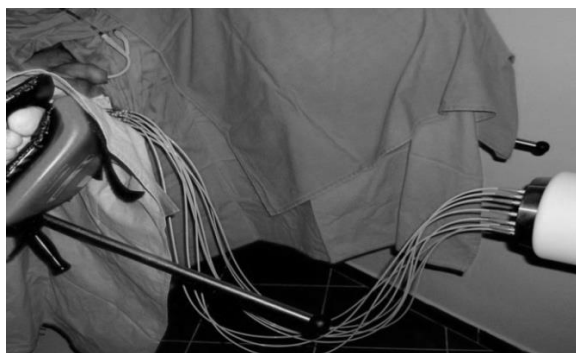
Пре сваке апликације вршена је контрола позиционирања извора зрачења у иглама коришћењем позиционера (*Source check position ruler, Nucletron – Electa, The Netherlands*) и/или радиохранних филмова.



Слика 26. *Microselectron HDR* и *well-type-chamber*
(снимљено у току поступка калибрације извора; са одобрењем МСБ)

У току верификације, реконструкције и планирања, свакој апликованој игли додељен је једнозначно одређени број (1–18), који кореспондира са одговарајућим каналом брахитерапијског уређаја, на који ће бити повезана игла.

Шема номенклатуре доделе бројева унапред је постављена, чиме је постигнута једнозначност повезивања игла–трансфер туба–уређај (слика 27).



Слика 27. Трансфер тубе које повезују игле са уређајем *MicroSelectron HDR*
(са одобрењем МСБ)

Укупно трајање зрачења је 5–50 минута у зависности од дозе зрачења, тренутне активности извора зрачења 90–370 GBq (2,5–10 Ci), броја апликованих игала и димензија GTV, CTV и PTV. Средња брзина дозе у тачкама дозирања била је у режиму високих доза зрачења 0,3–3 Gy/min.

У току једне фракције, зрачење није прекидано ни код једног пацијента.

По завршеном озрачивању, приступа се деапликацији игала, тоалети апликационог подручја и примени симптоматске терапије. На слици 28 приказано је подручје перинеума после деапликације игала и хемостазе.



Слика 28. Апликационо подручје после деапликације игала

Пацијент се отпушта кући 24–48 h после спроведене терапије, са пласираним катетером који је носио 7–10 дана после спроведене терапије.

4.4. Квалитет живота после HDR–BT

Добар квалитет живота пацијента, после примљене специфичне онколошке терапије, други је најважнији услов код пацијената с локализованим СаР [127]. У појединим случајевима одлука пацијента о начину лечења зависи и од очекиваног QoL.

QoL пацијената после спроведене HDR–BT испитиван је применом психометријског EORTC QLQ–PR25¹ [128] теста који је преведен и прилагођен популацији пацијената из ове студије (претерапијски QOB–P1 и сличан посттерапијски QOB–P2²; Прилози 5 и 6).

Упитници QOB–P1 QOB–P2 садрже одабрана, кратка, пацијентима разумљива и недвосмислена питања чиме се обезбеђује добијање једнозначних одговора који описују субјективну процену пацијента о симптомима везаним за основну болест и оних насталих после завршеног лечења, укључујући и појаву постирадијационих компликација. Због тога, пацијентима није остављена могућност да дају личне и посебне коментаре. Питања су дизајнирана тако да обезбеђују давање одговора у четворостепеној скали, која

¹ Copyright 1999 EORTC Quality of Life Group. Докторант је добио одобрење да користи овај упитник за потребе израде ове тезе.

² QOB-P - Quality of Brachytherapy – Prostate

омогућује израчунавање средњег скорa који би могао представљати општи показатељ квалитета лечења појединачног пацијента, као и квалитет лечења групе анкетираних пацијената.

Што је изабрани број/скор мањи пацијент је проценио да му је стање боље и самим тим бољи квалитет живота.

Упитник је попуњавао пацијент самостално (у току хоспитализације, пре контролног прегледа или е-маилом), а лице које спроводи анкету (лекар или медицинска сестра) претходно је дало кратко упутство пацијенту. Без обзира на то упитници QOB–P нису у потпуности аноними и захтевају кооперативност и одређени вид сагласности пацијента, али истовремено обезбеђују и завидан ниво приватности пацијенту (самостално попуњавање, могућност делимичног давања одговора и могућност одустајања од учешћа у сваком тренутку, без утицаја на спровођење терапије).

4.5. Процена успешности HDR–BT

Општеприхваћено је да се успех онколошке терапије код локализованог CaP одређује на основу посттерапијских вредности нивоа PSA у серуму код леченог пацијента, која се прати у редовним временским интервалима (на 3, 6, 12, 18, 24, 36 итд., месеци) и извештава као биохемијска контрола болести (BFS).

За потребе процене успешности спроведене HDR–BT, неуспех терапије дефинисан је као свако повећање нивоа PSA веће од 2 ng/ml у односу на nadir (критеријум *Phoenix* – групе) [64,129] или ниво PSA изнад 4 ng/ml, у било ком тренутку праћења. Промене вредности PSA око +0,2 до +0,4 ng/ml [109] и у случају узастопно понављаног (3 и више пута за редом) [23] нису сматране неуспехом терапије.

Пацијенту је саветовано да анализе нивоа PSA ради увек у истој изабраној биохемијској лабораторији.

Посттерапијске компликације на OAR посебно су праћене и анализирани како би се утврдила зависност учесталости појаве раних и посебно касних компликација, у односу на TD и фракционисање. Без обзира на висок степен конформирања дозе зрачења у BT, анатомски односи (GTV и OAR), посебно положај и димензије CTV и висина TD, фактори су који ограничавају оптимизацију дозе на OAR. Простатична уретра (посебно сфинктер у близини апекса простате) и ректум угроженији су него мокраћна бешика и сфинктер у позицији базе мокраћне бешике [130–132].

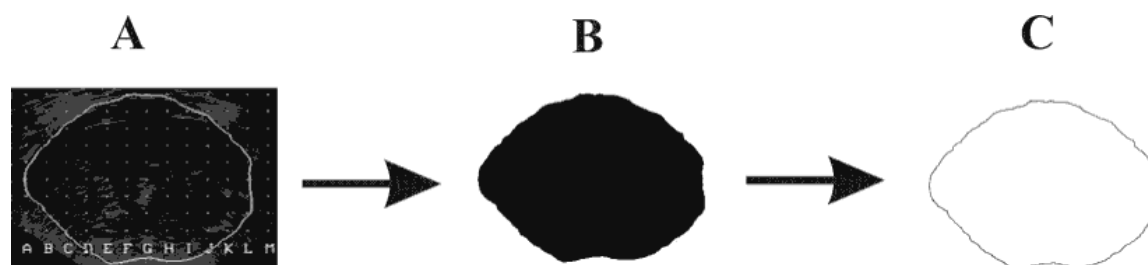
4.6. Испитивање репродукцибилности делинеације и сегментације

У HDR–BT локализованог СаР могу се примењивати различити начин и приступи у фракционисању дозе. Тако се може разликовати и број апликација игала (једна или више апликација), па се сходно томе могу разликовати, како делинеирани облик контуре фибромускуларног слоја простате, тако и позиција и број апликованих игала у појединачној апликацији. Процес сегментације и делинеације директно је повезан и са искуством уролога/радијационог онколога који га изводе.

Ради испитивања репродукцибилности мануалне сегментације и делинеације простате прегледа извршена је анализа слике у току TRUS прегледа, коришћењем фракталне анализе слике.

У групи од 16, случајно изабраних, пацијената са локализованим СаР средњег и високог ризика, који су лечени HDR–BT на Одељењу брахитерапије МСБ, у периоду 2010–13. год. извршена је провера репродукцибилности делинеације простате на сликама добијеним коришћењем TRUS. Три месеца пре спровођења HDR–BT била је укључена ADT у циљу смањења волумена простате и консолидације фибромускуларне структуре („капсуле“).

За потребе анализе слике контуре „капсуле“ су издвојене са слика аксијалних пресека коришћењем програма *Image J*, *National Institute of Health* (САД, www.rsb.info.nih.gov/ij) (слика 29).

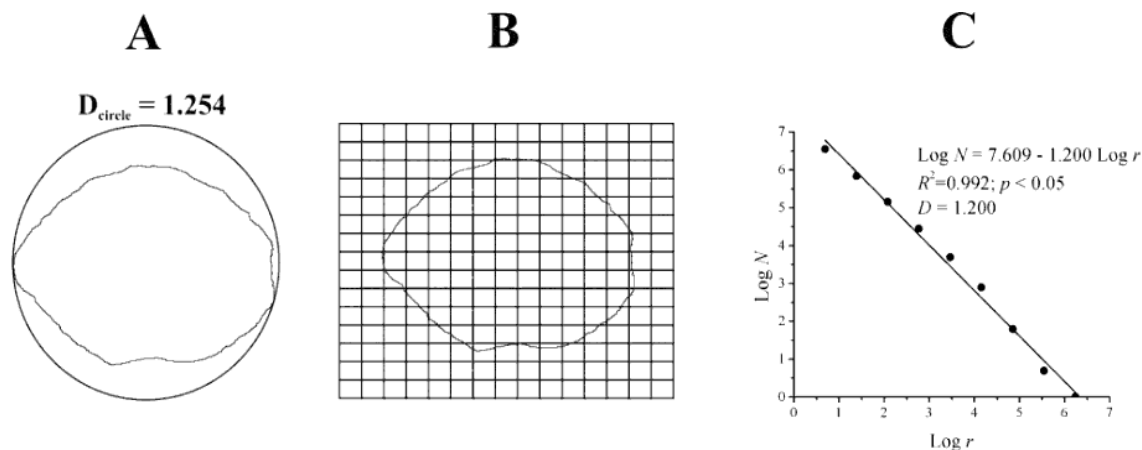


Слика 29. Шематски приказ процеса добијања слике контуре (C) коришћењем програма *Image J*; примењено за изабраног пацијента (слике 14 и 17)

Контуре (слика 29; C) анализирани су методом фракталне анализе – бројањем, над контурама, конструисаних правоугаоника најмањих димензија (2–512 пиксела) [133–136]. Метода бројања квадрата састоји од "прекривања" контуре на слици скупом квадрата (слика 30;B). Сваки сет примењених квадрата карактерише величина странице квадрата (r). Број квадрата, N , који је био потребан да прекрије контуру на слици, представљен је у функцији величина странице квадрата, r (слика 30.C). D_{\max} је одређен на основу апсолутне

вредности нагиба логаритамске зависности између N и r (слика 30.С).

На слици 30 дат је приказ одређивања фракталне димензије (D) контуре „капсуле“ простате приказане на слици 29.



Слика 30. Илустративни приказ поступка израчунавања фракталне димензије контуре „капсуле“ простате (са слике 29;А)

(А. D – фрактална димензија; В. – поступак одређивања D (прекривање комплетне слике квадратима); С. Log–log дијаграм броја квадрата у којима се уочава контура (N) у функцији величине странице квадрата (r). $D = 1.200$, R^2 – коефицијент корелације, а p –ниво значајности)

Фрактална димензија контуре капсуле простате (D_{max}) на аксијалном пресеку максималне површине дефинише неправилност облика контуре, тј. процењује одступање облика од правилне кружне контуре (слика 30;А).

4.7. Моделовање параметара HDR–BT локализованог CaP простате

За потребе моделовања релативно великог броја повезаних параметара, као што је случај са HDR–BT параметрима (ризик, TD , број фракција, CI [137] и PSA) користе се модели код којих су поједине особине сличне особинама система који се испитује (хомоморфни модели). Модел вишеслојне вештачке неуронске мреже (*multilayer artificial neural network* – MANN) [138] коришћен је у овом истраживању да би се одредила оптимална TD код HDR–BT локализованог CaP различитих ризика. Приступ моделовању сличан је као и у раду *Gulliford* и сар. [139].

MANN је детерминисани модел и дизајниран да, на основу реалних улазних параметара, кроз процес њиховог повезивања („учење“), коришћењем степених функционалних зависности, реалистично и реалтивно поуздано укаже на функционалне везе и корелацију између њих (*data mining*). Модел примењује 3 зависна корака: валидацију, учење и тестирање узорка, и на основу тога предвиђа степен корелације улазних и излазних параметара.

У медицини за утврђивање функционалне зависности између зависних и независних параметара, често се користи MANN са *Marquardt–Levenberg* алгоритмом најмањих квадрата [139]. MANN модел је развијен помоћу MATLAB R2013 програма.

Ефикасност MANN моделовања статистички се процењује средњом квадратном грешком (*MSE*) и коефицијентом корелације (*r*) између експерименталних и предвиђених нивоа PSA. Број скривених неурона одређен је тестирањем различитог броја неурона у циљу добијања минималне вредности *MSE* и максималне вредности *r*.

У периоду праћења од 2–9 година код 35 пацијената са локализованим СаР ниског и средњег/високог ризика (R) лечених применом различитих *TD* (30–57 Gy) измерено је 125 вредности посттерапијског нивоа PSA (1–8 вредности нивоа PSA по пацијенту). За одређивање функционалне везе између исхода терапије (посттерапијски нивои PSA), ризика (R) и примењених HDR–BT параметара (*TD* и *CI*_{100%}) примењен је MANN модел на свих 125 улазних и излазних експерименталних/клиничких параметара.

Примењени модел садржи три слоја неурона: улазни, скривени и излазни слој. Улазни слој садржи три неурона који представљају улазне HDR–BT параметре: R, *TD* и *CI*_{100%}. Излазни слој садржи један неурон који представља излазни параметар и то посттерапијски ниво PSA, R, *TD* и *CI*_{100%}. Податке преузимају неурони улазног слоја док излазни слој на основу реално измерених нивоа PSA генерише излазне нивое PSA. MANN моделовање укључује три фазе, које се заснивају на скупу улазних и излазних података: фаза обуке или тренирања (70% укупних података), фаза тестирања (15% укупних података) и фаза валидације (15% укупних података). За обучавање мреже примењен је *Marquardt–Levenberg* (LM) алгоритам. Обучавање MANN је понављано да се добије минимална разлика између експерименталних нивоа PSA и предвиђених нивоа PSA добијених MANN моделом.

Коришћењем MANN биће одређена оптимална доза зрачења, и индекс прекривања у HDR–BT локализованог СаР простате различитих ризика (ниски – Група I и виши – Група II). У ту сврху HDR–BT параметри и измерени нивои PSA моделовани су применом MANN. Коришћени параметри MANN модела приказани су у Табели 14.

Табела 14. Параметри примењене MANN за корелирање улазних параметара R, TD и CI_{100%} са посттерапијски нивоом PSA у HDR–BT локализованог CaP

Особине	Коментар
Алгоритам	<i>Levenberg–Marquardt</i> повратни алгоритам
Обучавање	Надгледано
Улазни слој	Коришћена непреносна функција
Скривени слој	Хиперболочка тангетна преносна функција (tanh)
Излазни слој	Хиперболочка тангетна функција (tanh)
Број података	125
Број података за тренинг	87
Број података за валидацију	19
Број података за тестирање	19
Број тренираних итерација	6–60
Број неурона у улазном слоју	3 ^a
Број неурона у скривеном слоју	2–20
Број неурона у излазном слоју	1 ^b

^aR, TD, CI_{100%}; ^bPSA.

4.8. Обрада резултата

Анализа резултата, вршена је применом адекватних алата за обраду података као што су: дескриптивни статистички тестови, статистички тестови за утврђивање типа расподеле величина и значајности разлике међу њима, статистички тестови за процену преживљавања и успешности терапије, и статистички тестови за процену параметара за оцену успешности моделовања.

4.8.1. Анализа успешности HDR–BT

За анализу успешности HDR–BT (BFS и укупно преживљавање) коришћени су релевантни параметри пре и после спроведене HDR–BT, а који су добијени у току компјутерског и терапијског планирања. Испитивана је корелација ових параметара са постигнутим успехом лечења: BFS, учесталост појаве и тежине акутних и касних постирадијационих компликација на OAR, преживљавање.

Подаци о стању пацијента и успешности терапије сакупљани су у току терапије и у редовним временским интервалима праћења. Дужина праћења у овој групи лечених пацијената је у опсегу 2–9 година. Време праћења за сваког пацијента израчунато је у месецима од последњег дана иницијалног лечења до датума контроле или датума смрти.

За процену вероватноће преживљавања као и BFS за групу пацијената ниског и групу пацијената средњег/високог ризика примењена је Каплан–Мајерова метода. За поређење преживљавања као и биохемијског релапса између групе пацијената ниског и групе пацијената средњег/високог ризика примењен је *log–rank* тест.

За процену вероватноће појаве компликација (токсичности терапије) за све пацијенте (ниског, средњег и високог ризика) примењена је Каплан–Мајерова метода.

Каплан–Мајерова метода и *log–rank* тест изведени су за ниво значајности $p < 0,05$ помоћу програма *OriginPro 8.0* (*OriginLab Corporation*©; *open source*).

4.8.2. Анализа параметара слике аксијалних пресека простате

Статистичка анализа изабраних параметара слике описује се одговарајућом средњом вредности са њеном стандардном грешком (*SE*). За број параметара мањи од 30, карактер дистрибуције је одређен израчунавањем Колмогоров–Смирновог статистичког параметра (*D*).

Колмогоров–Смирнов статистички параметар мера је одступања података од нормалне дистрибуције. Када је његова вредност већа, мања је вероватноћа да се подаци нормално расподељују. *p* – вредност квантификује ту вероватноћу. Тест нормалности изведен је за за ниво значајности $p < 0,05$ помоћу програма *OriginPro 8.0*.

Статистичка значајна разлика између средњих вредности параметара слике простате процењена је *t*–тестом за нивое значајности $p < 0,05$.

4.8.3. Оцена ефикасности MANN моделовања

Ефикасност MANN моделовања (квалитет фитовања) статистички се процењује средњом квадратном грешком (*MSE*) и коефицијентом корелације (*R*) између експерименталних и предвиђених вредности задатих/тражених параметара.

MSE се израчунава као:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_{a,i} - y_{p,i})^2 \quad (4)$$

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_{p,i} - y_{p,i})^2}{\sum_{i=1}^n (y_{p,i} - y_m)^2} \quad (5)$$

где је:

$y_{p,i}$ – предвиђена вредност PSA,
 $y_{a,i}$ – измерена (експериментална) ниво PSA,
 y_m – средња вредност PSA,
 n – број мерења.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Репродуцибилности делинеације и сегментације простате

Примећено је да у току више појединачних апликација (2–4) код истог пацијента параметри облика делинеиране „капсуле” простате (димензије, облик и површина (A_s)) на одговарајућим пресецима (од базе до апекса простате) имају сличне средње вредности. Одређена је и фрактална димензија линије „капсуле“ простате (Табела 15).

Табела 15. Средња вредност површине (A_s) и фракталне димензије (D_{\max}), делинеиране „капсуле“ простате код 4 независне апликације (Прилог 8; Табела П8)
(^a – SE– стандардна грешка).

Апликација	$A_s \cdot 10^4$ (m ²)	D_{\max}
I	13 ± 3	1.19 ± 0,04 ^a
II	13 ± 2	1.19 ± 0,04
III	12 ± 3	1.19 ± 0,03
IV	13 ± 3	1.19 ± 0,04

Тип расподеле ових параметара одређен је применом Колмогоров–Смирнов теста (Табела 16), а статистичка значајност разлике између средње вредности површина „капсуле“ простате (A_s) као и фракталних димензија (D) за сваку појединачну апликацију одређена је t–тестом (Табела 17).

Табела 16. Резултати примећеног Колмогоров–Смирнов теста за одређивање нормалности расподеле вредност површине (A_s) и фракталне димензије (D_{\max}), делинеиране „капсуле“ простате код I, II, III и IV апликације (p –вероватноћа)

Апликација	Параметри слике „капсуле“ простате			
	A_s		D_{\max}	
	D^a	p	D^a	p
I	0,146	0,922	0,196	0,513
II	0,149	0,895	0,255	0,210
III	0,142	0,955	0,160	0,797
IV	0,135	0,999	0,201	0,484

^a Колмогоров–Смирнов статистика

Табела 17. Поређење параметара слике између парова све четири апликације (I, II, III I IV); резултати t -теста

Парови апликација	A_s	D_{\max}
	t	t
I / II	0,453	0,317
I / III	1,102	0,127
I / IV	0,605	0,102
II / III	0,766	0,226
II / IV	0,229	0,233
III / IV	0,456	0,021
$t_{0.05}$	2,131	2,131

За оцену различитости, поређењем параметара слике код све четири апликације, добијене су t -вредности мање од табличних t -вредности на нивоу значајности $p < 0,05$, што указује да не постоји разлика испитиваних параметара у све 4 апликације.

5.2. Запремина простате

У Табели П5 (Прилог 5) дате су запремине простате одређене коришћењем TRUS (V_{pc}) и СТ/MRI (V_p) за сваког пацијента са локализованим СаР лечених HDR-ВТ. Може се уочити да је $V_{pc} > V_p$ (средња вредност 54 ml vs. 44 ml; у оба случаја $SD = 16$ ml).

Примењени Колмогоров-Смирнов тест показао је да обе запремине имају нормалну расподелу ($V_{pc} : D = 0,121$ и $p = 0,685$; $V_p : D = 0,105$, $p = 0,392$).

Разлика између V_p и V_{pc} је испитана t -тестом за ниво значајности $p < 0,05$. t -тест је показао да између V_p и V_{pc} постоји статистички значајна разлика, јер је израчуната t -вредности (2,6506) била већа од табличне t -вредности (2,000) на нивоу значајности $p < 0,05$.

5.3. Број апликованих игала

Код 12 пацијената са запремином простате (V_{pc}) једнаком или већом од 60 ml средњи број апликованих игала је 16,5.

Код 23 пацијената пацијената код којих је запремина простате била мања од 60 ml средњи број апликованих игала је 15,1. Код појединачног пацијента између апликација број игала варирао је у опсегу 0-3.

Колмогоров–Смирнов тест је показао да број игала у оба случаја има нормалну расподелу ($D = 0,168$ и $p = 0,913$ за $V_{pc} < 60$ ml, тј. $D = 0,124$ и $p = 0,907$ за $V_{pc} > 60$ ml).

Разлика између броја апликованих игала за оба случаја испитана је t -тестом за ниво значајности $p < 0,05$, који је показао да између броја апликованих игала постоји статистички значајна разлика, јер је израчуната t -вредност 2,031 била мања од табличне t -вредности 2,042 на нивоу значајности $p < 0,05$.

5.4. Брахирапијски план, доза зрачења и фракционисање

У групи пацијената лечених HDR–BT, дозе на CTV су биле у опсегу 90–200%, а дозе на ограничени део уретре мање од 125% (по правилу и ниже од 115%).

Дозе зрачења који прима део ректума најближи простати биле су мање од 90% терапијске дозе (по правилу и ниже од 85%).

Унутар GTV (простате), због великог дозног градијента, дозе су биле у опсегу 110–200% планиране терапијске дозе, па и више. Те „повећане“ дозе зрачења су биле локализоване посебно унутар периферне зоне (слика 22), што доприноси већем степену ерадикације потенцијалног ТУ.

Средњи индекс прекривања 100% изодозом ($CI_{100\%}$, дат као $V_{100\%}/V_{pc}$) био је 1,3. Средњи однос запремина простате које су примале 85%–200% планиране терапијске дозе и запремина простате одређене TRUS–ом ($V_{85\%}/V_{pc}$, $V_{100\%}/V_{pc}$, $V_{150\%}/V_{pc}$, и $V_{200\%}/V_{pc}$) у овој групи пацијената, биле су: 1,7 (опсег: 1–2,7), 1,3 (опсег: 0,8–2,1), 0,5 (опсег: 0,3–0,7) и 0,2 (опсег: 0,1–0,3), респективно (Табела П5; Прилог 5).

У групи пацијената са локализованим СаР ниског ризика (6 пацијената), апликована је средња TD од 45 Gy (опсег 30–56 Gy) у средњем броју фракција 3,7, а у групи пацијената са локализованим СаР средњег и високог ризика, средња планирана TD је била 52 Gy (опсег 32–56 Gy), а средњи број фракција 4. Пауза између фракција била је 2–4 недеље, а одређивана је на основу анамнестичких података о појави акутних компликација и квалитету живота, које је достављао пацијент.

Израчунати су еквивалентни режими стандардног фракционисања (једн.1.) за $\alpha/\beta = 3$ Gy (Табела П5; Прилог 5). Када је апликована средња TD од 45 Gy/3,7 fr. била је $EQD_2 = 150$ Gy, а $BED = 240$ Gy, а за 52 Gy/4 fr. $EQD_2 = 165$ Gy, а $BED = 270$ Gy.

5.5. Резултати примене HDR–BT код пацијенти са локализованим СаР

У Табели 18 приказане су демографске и клиничке карактеристике пацијената укључених у терапију.

Табела 18. Демографске и клиничке карактеристике пацијената укључених у терапију.

Параметар	Вредност	Број пацијената
Старост	< 70 год.	12 (34,3%)
	= > 70 год.	23 (65,7%)
PSA (ng/ml)	<= 6	6 (17,1%)
	6 – 7	2 (5,7%)
	7 – 10	9 (25,7%)
	10 – 15	11 (31,4%)
	15 – 20	4 (11,4%)
	= > 20	3 (8,6%)
Ризик	Низак	6 (17,1%)
	Средњи	21(60%)
	Високи	8 (22,9%)
GS	< 7	20 (57,1%)
	7 – 8	15 (42,9%)
	> 8	/
V_p	<= 60 ml	24 (68,6%)
	> 60 ml	11 (31,4%)
ADT–пре BT	/	16 (45,7%)
Друге болести	/	18 (51,4%)

Доказане придружене болести су регистроване код: 1 пацијента са Паркинсоновом болести, 2 са леченим Са друге локализације (ректум и мокраћна бешика), 2 са калкулозом мокраћне бешике, 1 са иритабилним колоном, 1 са дивертикулозом црева, 2 са леченим инфарктом миокарда, 2 са апсолутном аритмијом, 2 са ангином пекторис, 1 са миастенијом гравис и 1 пацијента са хроничном тромбоцитопенијом и код 2 пацијента код којих је претходно спроведен TUR.

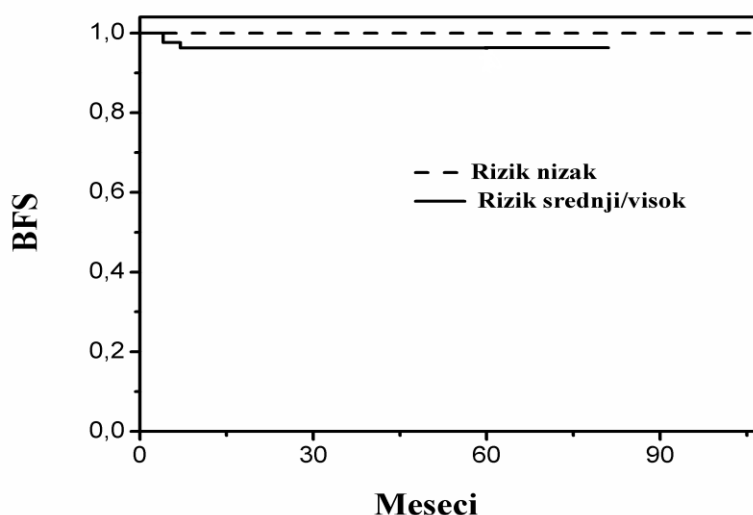
Придружене болести биле су опредељујуће да се не спроведе RP, па су пацијенти упућени на HDR–BT.

5.5.1. Биохемијска контрола болести и укупно преживљавање

Праћење пацијентата са локализованим СаР лечених HDR–BT било је 2–9 година (средње 5 година). Ниво PSA, код пацијентата са локализованим СаР свих ризика се после 1–4 месеца од спроведене HDR–BT, са средњег 13,5 ng/ml смањено се на 0,52 ng/ml (опсег: 0,01–3,55 ng/ml). У Табели П4 (Прилог 4) дат је обједињени приказ релевантних података за процену успешности спроведене HDR–BT код пацијентата из обе групе.

После спроведене терапије 33 (94,3%) пацијентата је на задњој контроли имао ниво PSA_{зк} мањи од 2 ng/ml, док су само два пацијента (5,7%) имали ниво PSA_{зк} већи од 2 ng/ml. Код 5 (14,3%) пацијентата развило се сужење уретре градуса (G3), а код једног (2,8%) пацијента дизурија градуса (G2) (укупно у 17,1% лечених пацијентата). Један пацијент се жалио на појаву проктитиса, процењеног градуса G1, што се стабилизовало у кратком року применом конзервативне терапије.

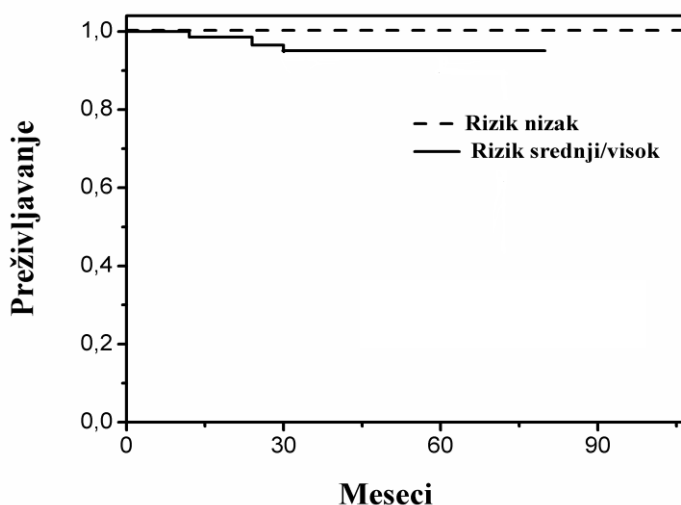
На слици 31 приказан је Каплан–Мајер регресиони графикон биохемијске контроле (BFS – *biochemical free survival*) у групи пацијентата са локализованим СаР различитих ризика лечених HDR–BT, а на слици 32 Каплан–Мајер графикон преживљавања у групи пацијентата са локализованим СаР различитих ризика лечених HDR–BT.



Слика 31. Каплан–Мајер график: биохемијска контрола (BFS) у групи пацијентата са локализованим СаР различитих ризика лечених HDR–BT

Тестирана је статистичка значајност разлике између Каплан–Мајерових криви за биохемијски релапс болести (BFS) код пацијената са ниским (Група 1) и вишим (Група 2) ризицима (слика 31) применом *log–rank* теста.

Крива биохемијског релапаса за групу пацијената ниског ризика није се статистички разликовала од криве за групу пацијената виших ризика (*log–rank* тест: $\chi^2 = 1,2979$; $p = 0,2546$), што показује да не постоји разлика у појави биохемијског релапса између ове две групе лечених пацијената, када су примењени овакви терапијски параметри.



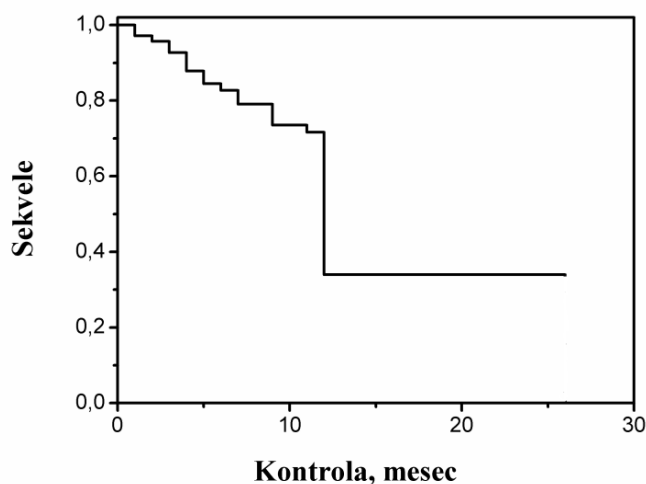
Слика 32. Каплан–Мајер график: укупно преживљавање у групи пацијената са локализованим СаР различитих ризика лечених HDR–BT

Каплан–Мајерова анализа (слика 32) показује да пацијенти са локализованим СаР ниског ризика (Група 1) лечени HDR–BT показују нешто већу стопу преживљавања од пацијената вишег ризика (Група 2). За поређење значајности разлике у преживљавању између ове две групе пацијената примењен је *log–rank* тест.

Крива преживљавања за групу пацијената ниског ризика статистички се није разликовала од криве преживљавања за групу пацијената виших ризика (*log–rank* тест: $\chi^2 = 1,7499$; $p = 0,1859$), што показује да не постоји статистички значајна разлика у преживљавању између ове две групе пацијената, када су примењени овакви терапијски параметри.

5.5.2. Постирадијационе компликације

На слици 33 приказан је Каплан–Мајер график укупне учесталости појаве акутних и касних посттерапијских компликација (G1–G3) у групи пацијената са локализованим CaP лечених HDR–BT.



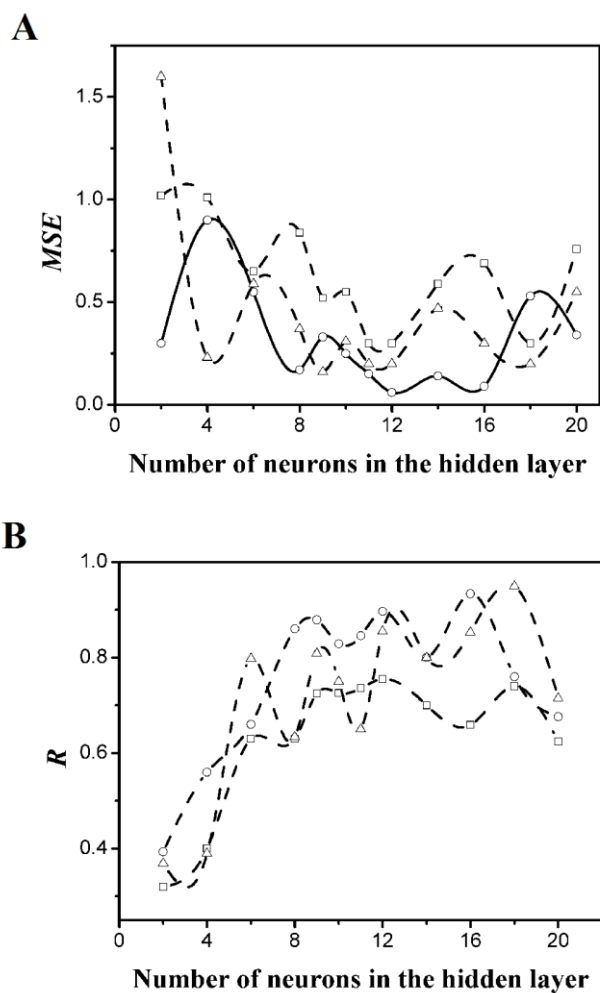
Слика 33. Каплан–Мајер график укупне учесталости појаве свих акутних и касних посттерапијских компликација–секвела (G1–G3) у групи пацијената са локализованим CaP лечених HDR–BT

Укупна учесталост касних компликација у периоду после једне године од спроведене HDR–BT, достиже свој минимум и износи око 34%. Од тог процента касне постирадијационе компликације на уретри градуса G2 и G3 (умерена дизурија настала услед делимичног сужења уретре) имају учесталост од 17% (1/2) лечених пацијената. Остале (1/2) касне компликације на уретри и ректуму нижег су градуса (G1) и пацијенти нису сматрали да због тога имају мањи квалитет живота.

5.5.3. Моделовање брахитерапијских параметара коришћењем MANN модела

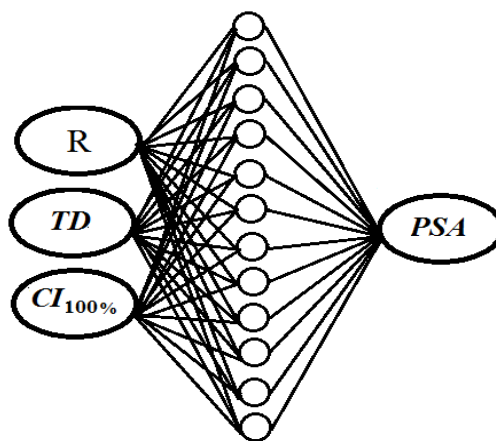
Карактеристике примењеног MANN модела и начина моделовања HDR–BT приказане су у одељку 4.7.

Хеуристичким поступком утврђено је да је, у овом случају оптималан број скривених неурона 12 (слика 34), јер је за тај број неурона MSE за тренинг, валидацију и тестирање била најнижа (3×10^{-1} , 6×10^{-2} и 2×10^{-1}), а вредност R је била највећа (0,767, 0,897 и 0,855).



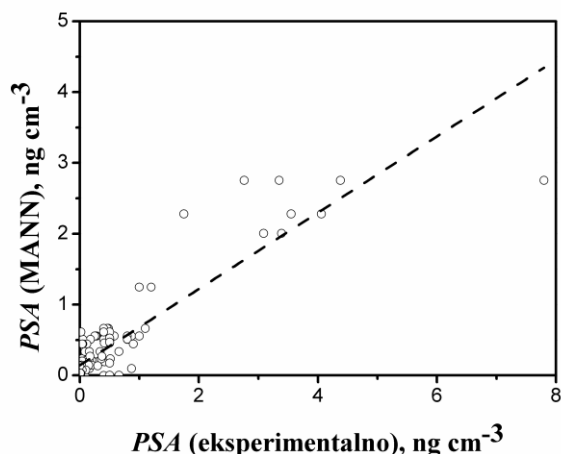
Слика 34. Одређивање оптималног броја неурона у скривеном слоју MANN модела применом хеуристичког приступа (*MSE* (A) и *R* (B)); ○ – тренинг, □ – валидација, Δ – тестирање)

У Табела П9 (Прилог 9) приказани су сви параметри за моделовање MANN–ом, док је MANN са коришћеном топологијом 3–12–1 приказан на слици 35.



Слика 35. Архитектура вишеслојне вештачке неуронске мреже (MANN) (*R*–ризик; *TD* – терапијска доза; *CI*_{100%} – индекс покривености на нивоу 100% изодозе)

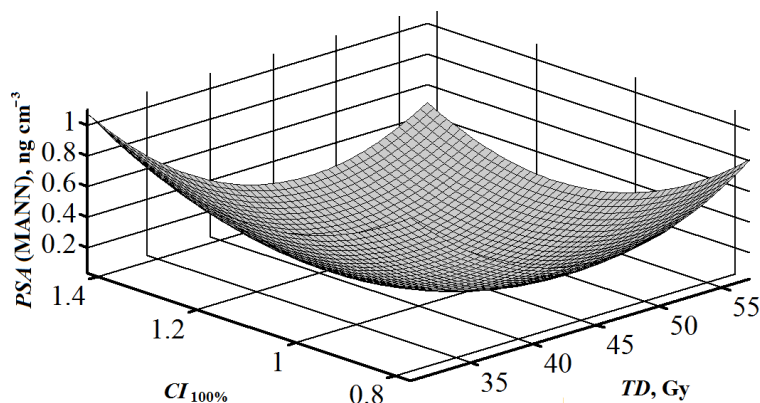
Сет нивоа PSA тестиран је MANN моделом да би се потврдила корелација између измерених (експерименталних) и предвиђених нивоа PSA (MANN) (слика 36).



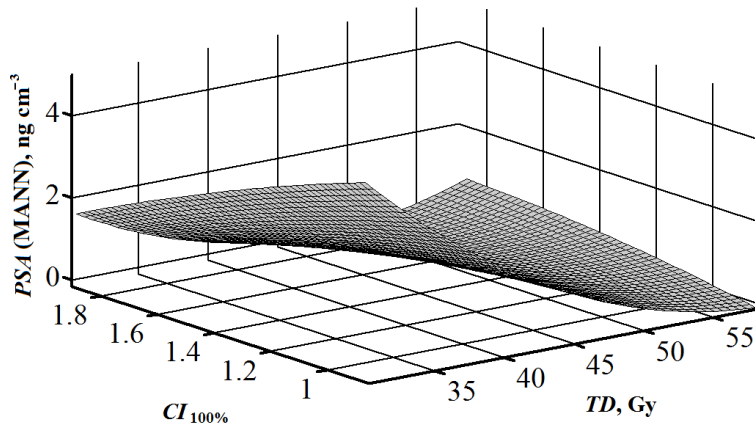
Слика 36. Приказ корелације између измерених вредности нивоа PSA (експериментално) и вредности PSA (MANN) које предвиђа модел ($R = 0,767$)

Добијена вредност $R = 0,767$ (слика 36) показује релативно добру корелацију између експерименталних и предвиђених вредности нивоа PSA, што потврђује да је развијени MANN модел адекватан за предвиђање посттерапијског нивоа PSA.

Резултати које даје MANN модел представљени су на тродимензионалном графику, где је ниво PSA приказан као површ, у зависности од TD и $CI_{100\%}$ независно за обе групе ризика (слике 37 и 38).



Слика 37. Површ полиномне функционалне зависности између предвиђених нивоа PSA (MANN) и $CI_{100\%}$ и TD , код пацијената са локализованим СаР ниског ризика лечених HDR–BT, за $BFS > 95\%$ (оптимални параметри: $TD = 47,3$, $CI_{100\%} = 1,01$ за минимални ниво $PSA = 0,044$ ng/ml)



Слика 38. Површ полиномне функционалне зависности између предвиђених нивоа PSA (MANN) и $CI_{100\%}$ и TD , код пацијената са локализованим СаР вишег (средњег и високог) ризика лечених HDR–BT, за $BFS > 95\%$ (оптимални параметри: $TD = 50,9$ Gy, $CI_{100\%} = 1,6$ за минимални ниво $PSA = 0,25$ ng/ml)

На сликама 36 и 37 се може видети да се ниво PSA смањује са повећањем $CI_{100\%}$ и TD , те да ниво PSA достиже минималне нивое. За обе групе ризика са повећањем TD постигнути су минимални нивои PSA при нижим $CI_{100\%}$, док су повећањем $CI_{100\%}$ постигнути минимални нивои PSA при нижим вредностима TD .

У распону вредности параметара HDR–BT примењених за развој MANN модела, код пацијената са локализованим СаР ниског ризика (Група 1) најнижи предвиђени ниво PSA био је $0,044$ ng/ml, за $TD = 47,3$ Gy и $CI_{100\%} = 1,01$. Код пацијената са локализованим СаР виших ризика (Група 2) најнижи предвиђени ниво PSA био је $0,25$ ng/ml, за $TD = 50,9$ Gy и $CI_{100\%} = 1,6$.

6. ДИСКУСИЈА

Резултати интерстицијалне HDR–BT локализованог CaP различитих ризика зависни су од великог броја међусобно повезаних параметара везаних за пацијента (стадијум, ризик и проширености болести, здравствено стање пацијента, величина простате/мете и OAR) и техничких параметара (начин делинеације и сегментације простате, апликација игала, начин реконструкције и планирања брахитерапије и дозирање), као и параметара праћења постигнутих резултата (локална контрола, BFS, преживљавање, токсичност терапије и QoL).

Анализа и дискусија постигнутих резултата вршена је оним редоследом који је и примењиван у току спровођења HDR–BT, обједињено и/или по нивоу ризика.

6.1. Сегментација и делинеација простате и квалитет апликације игала

Квалитет и репродуцибилност сегментације и делинеација „капсуле“ простате коришћењем TRUS–а, веома су важни за постизање очекиваних резултата у брахитерапији, посебно кад се планира спровођење терапије у више независних апликација. Поред анатомског стања органа (простате, уретре и ректума) након претходне апликације, не мање значајно је и искуство брахитерапеута или уролога који спроводи процедуру.

Развијене су методе за контролу квалитета сегментације и делинеације базиране на примени више независних имиџинг модалитета сукцесивно (TRUS, CT и MRI) , али се оне по правилу односе на процену тачности делинеације и запремине простате, пре, у току и после спроведене појединачне апликације (интрафракцијски) [21,140].

За потребе овог истраживања развијен је метод контроле сегментације и делинеације „капсуле“ простате између фракција (интерфракцијски) на основу фракталне анализе слика „капсуле“ простате добијених у току независних апликација. Примењени

метод [140] је показао да, код појединачног пацијента, не долази до статистички значајне промене у облику, TRUS–ом делинеиране „капсуле“ простате између фракција.

Сталност средње површине TRUS пресека делинеиране простате (A_s) и фракталне димензије (D_{max}) у току сваке појединачне апликације код истог пацијента показује, не само, да не долази до значајне промене у величини мете (CTV), већ и да је делинеација „капсуле“ простате конзистентна [141]. То омогућује одабир одговарајућег броја игала пре (предпланирање) и у току апликације. Истовремено омогућена је и индивидуализација и оптимизација плана зрачења у свим фазама од апликације, преко изодозног планирања и дозирања, што директно побољшава квалитет HDR–BT.

Показано је да средњи број апликованих игала не зависи од запремине простате, а самим тим ни од њеног облика. Анализа је показала да 15 апликованих игала, постављених у позиције до 3 mm унутар периферне зоне делинеиране „капсуле“ простате и унутар транзиторне зоне, у потпуности обезбеђују адекватно изодозно покривање CTV без обзира на ширину сигурносне маргине, уз могућност оптимизације дозе зрачења коју примају OAR (простатична уретра и ректуму) у HDR–BT.

Одређена SD је у опсегу 1,6–2,1 игле што омогућава да се, по потреби, у појединачним случајевима и у појединачној апликацији, број игала смањи на 13 што не би у већој мери утицало на квалитет изодозног плана.

6.2. Брахиотерапијски план и оптимизација терапијске дозе зрачења

Планирање и дозирање у HDR–BT вршено је коришћењем мануално сегментираних „капсуле“ простате добијене TRUS и RTG снимака. Показано је да овакав приступ планирању не заостаје у квалитету за планирањем коришћењем CT–а [142,143].

У току изодозног планирања HDR–BT поред индивидуализације дозе по фракцији d (9–16 Gy) и TD (30–57 Gy) врши се и оптимизација дозе како на CTV тако и унутар ткива простате.

Средњи индекси прекривања $CI_{85\%}$ и $CI_{100\%}$ био је 1,7 и 1,3 (опсег: 1–2,7 и 0,8–2,1 респективно) указују на веома добро дозно покривање CTV, те да субдозирања CTV није било. Повећање запремине од око 70% у односу на V_{rc} , коју обухвата 85%–тна изодоза, одговара запремини сигурносне маргине ($V_{CTV} - V_{GTV}$) указује на добро прекривање и у

случајевима кад је сигурносна маргина морала бити редукована и до 3 mm, у циљу смањење дозе коју прима ректум.

Вредности $V_{150\%}/V_{pc}$ и $V_{200\%}/V_{pc}$ у овој групи пацијената биле су 0,5 (опсег: 0,3–0,7) и 0,2 (опсег: 0,1–0,3), респективно (Табела П5; Прилог 5), што је у складу са вредностима показаним код других аутора [133,144].

У овом истраживању прекривање изодозом од 85% ($CI_{85\%}$) је изабрано, уместо $CI_{90\%}$, јер у брахитерапији она представља још увек прихватљиво одступање од TD , при чему CTV није субдозирањен, јер се увек налази унутар 85% изодозе (слика 22). Све то указује на исправност одлуке да се уместо $CI_{90\%}$ узима $CI_{85\%}$ као мерило исправног изодозног прекривања код локализованог СаР свих ризика.

У овом истраживању показано је да је запремина простате одређена TRUS–ом (V_{pc}) већа у односу на запремину одређену коришћењем СТ/MRI, за око 1,3 пута (опсег: 0,6–2,3), што се показало статистички значајно различито (примена Колмогоров–Смирновог и t -testa), а у делимичној је супротности у односу на резултате објављене у литератури [19,20]. То није имало утицај на резултате спроведене HDR–BT у овом истраживању, посебно јер је претходно било показано да су делинеација и сегментација изузетно конзистентне (Поглавље 6.1).

Средњи индекси прекривања $CI_{150\%}$ и $CI_{200\%}$ (0,5 и 0,2) и сходно томе одговарајуће запремине ткива простате (7–13 ml и 14–33 ml) које примају 1,5 тј. 2 пута веће дозе од TD у складу су са препорученим вредностима [63]. Волумени обухваћени изодозама 150% и 200% били су лоцирани по правилу, унутар периферне зоне простате, што доприноси повећаној ерадикацији TU.

Када је у питању доза зрачења коју прима простатична уретра без обзира на одржавање адекватне дистанце уретра–игла (1–1,4 cm) и оптимизације дозе, код лечених пацијената, она није могла бити нижа од око 105% TD .

6.3. Успешност HDR–BT код пацијената са локализованим СаР

Успешност ерадикације TU у RT првенствено је повезана са величином TD .

Упоредјујући TD (односно EQD_2) које су апликоване у овом истраживању са литературним подацима о стандардним дозама које се апликује у EBRT (Табела 12) и LDR–BT (Табела 9) односно HDR–BT (Табела 10), могло би се закључити да је

примењена око 2 пута већа доза зрачења, а да је *BED* већи за 50–70%. Ипак при одређивању еквивалентности ових режима зрачења, није узето у обзир да између фракција (10–20 дана) долази до пораста броја ћелија *TU*, те да се ефективност дате дозе смањује. На основу тога, а без обзира на високе израчунате *BED*, могло би се закључити да су у овом истраживању примењени терапијски режими компарабилни, ако не и нешто „дозно блажи“ него режими зрачења код којих је зрачење спроведено у једној апликацији у више фракција са минималном паузом између фракција од 6–8 h [81-83,89].

Пораст броја ћелија *TU* јавља се због повећане пролиферације узроковане појавом реоксигенације у преосталом делу *TU*, боље исхране ћелија и губитка парцијалне контактне инхибиције [145]. Знајући да је време дуплирања броја ћелија *TU* код зраченог *CaP* просечно око месец дана [146], овакав начин фракционисања и *TD* (30–57 Gy) обезбедили су да се у свакој фракцији третира одговарајући број ћелија *TU*, посебно оних радиорезистентнијих, које су евентуално могле „преживети“ у претходној фракцији спроведено зрачење.

После спроведене *RP* очекује се релативно брзо смањење нивоа *PSA* и достизање *padir* код леченог пацијента. У случају *HDR–BT*, до два месеца после терапије, ниво *PSA* може да се мења, па је и очекивано стабилније смањење нивоа *PSA* нешто спорије, зато се прва контрола предвиђа на око 3 месеца после спроведене терапије. Следећа контрола планирана је у 6–том месецу после терапије и тада се очекује достизање *padir*. У појединачним случајевима може се очекивати и посттерапијско повећање нивоа *PSA* у првим контролама, а касније се стабилизује на релативно ниже вредности (испод 1 ng/ml).

6.3.1. Пацијенти са локализованим *CaP* ниског ризика (Група I)

У групи од 6 пацијената са локализованим *CaP* ниског ризика (Група I) средња *TD* од 45 Gy (опсег 30–56 Gy; 56 Gy – један пацијент) апликована је у 4 фракције. *TD* је одређивана индивидуално на основу вредности *PSA* пре почетка *HDR–BT*, стања *OAR*, могућности оптимизације *TD* у току планирања и процене брахитерапеута и уролога. Где год је то било могуће, *TD* је повећана, како би се спречио евентуални повратак болести (посттерапијски пораст нивоа *PSA*).

Сигурносна маргина била је око 3 mm. Средњи индекс покривања $CI_{100\%} = 1,1$ што указује на задовољавајуће покривање *CTV*. *ADT* није примењена.

Локална контрола болести (BFS) у 5–то годишњем (2–9 година) периоду после спроведене HDR–BT у групи испитиваних пацијената са локалним СаР ниског ризика била 100%; (Слика 29, испрекидна линија).

У Табели 19 дат је упоредни приказ успешности (BSF) различитих терапијских модалитета лечења локализованог СаР ниског ризика, које су приказали различити аутори [58,65–75,80–88,90–94,96,97,111,114–117,121] (Табеле 9,10, 12 и Поглавље 2.5.1).

Табела 19. Упоредни приказ успешности (BFS) различитих терапијских модалитета лечења локализованог СаР ниског ризика

BFS(%)				
	EBRT	LDR	HDR	RP
	95,0	92,0	97,0	85,0
	98,0	87,0	100,0	82,0
	95,0	87,0	100,0	97,0
	78,0	96,0	94,0	92,0
	93,5	87,0	95,0	89,0
	83,0	91,0	96,1	99,0
	87,0	96,8		81,0
		88,0		78,0
		93,0		85,0
		94,0		84,0
				89,2
			100	
Средње	90,4	90,6	97,0	87,4
<i>SD</i>	8,0	4,1	2,8	6,6
<i>p</i>	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01

SD – стандардна девијација; *p* – значајност разлике
сиво поље – наш резултат

Утврђена је статистички значајна разлика у успешности (BFS) код пацијената са локализованим СаР ниског ризика лечених HDR–BT у нашем истраживању (Група I) у односу на модалитете лечења приказане у Табели 19.

Може се приметити да су резултати које су саопштили *Yoshioka* и сарадници [79,80] једнаки резултатима добијеним у нашем истраживању (Група I). Упоређујући EQD_{2-Y} (84 и 130 Gy) у њиховој групи пацијената и $EQD_{2-N} = 78-190$ Gy у групи наших пацијената (Група I), могло би се закључити да је HDR–BT у нашем истраживању дозно „агресивнија“. Ипак то није случај с обзиром на различит начин фракционисања (Табела 10), одакле се може закључити да је $EQD_{2-Y} > EQD_{2-N}$, без обзира што је за израчунавање коришћена иста једначина (једн. 1). Треба имати у виду да једноставна *Withers*–ова формула (једн. 1) [37], која се широко примењује за одређивање еквивалентности

различитих режима зрачења, не узима у обзир временску димензију фракционисања дозе и биолошко понашање TU после примљене дозе зрачења.

Сви лечени пацијенти су живи после 5 година (2–9 година) од спроведене HDR–BT (слика 30; испрекидна линија), и без знакова су болести (BFS), што је компарабилно са подацима које су објавили други аутори [58,65–75,80–88,90–94,96,97,111,114–117,121].

Релативно мали број укључених пацијената (6 пацијената), низак ризик и релативно висока средња *TD* (око 45 Gy) не омогућују доношење даљих закључака.

6.3.2. Пацијенти са локализованим СаР вишег ризика (Група II)

Да би се обезбедила репрезентативност података о успеху HDR–BT код пацијената са вишим ризицима, формирана је група од укупно 29 пацијената са средњим (20 пацијената) и високим (9 пацијената) ризиком (Група II). Код ове групе пацијената приступ лечењу био је сличан (ширина маргине и CTV, доза зрачења и фракционисање) без обзира на ниво ризика. Овакав приступ може се уочити и код других аутора (Табеле 9 и 10) [98–100].

ADT је примењена, у периоду до 1–2 месеца пре започињања HDR–BT, ради смањења величине простате и консолидације „капсуле“, код 17 (58,6%) пацијената из ове групе, а чија је запремина простате одређена TRUS–ом била већа од 40 ml, као и $GS \geq 7$. Код ових пацијената није уочено значајније смањење вредности PSA после примене ADT. У време од 2–3 месеца после HDR–BT, ADT је дефинитивно прекинута, па се може сматрати да је њен утицај на успешност спроведене терапије незнатан [101,147].

У Групи II средњи ниво PSA пре почетка HDR–BT је био 13,8 ng/ml (опсег: 6–60 ng/ml). Средњи $GS = 6–7$, а средњи волумен простате 49 ml (опсег: 24–90 ml). Средња *TD* од 49 Gy (опсег 30–57 Gy; средња $EQD_2 = 150$ Gy; опсег: $EQD_2 = 63–197$ Gy) апликована је у 3–4 фракције (опсег 2–4 фракције; код четири пацијената хипофракционисано акцелерирано 2–3 фракције). Сигурносна маргина (димензије CTV vs. GTV) била је око 5 mm. Средњи индекс покривања 100% изодозе је 1,4 што указује на добро покривање CTV ($CI_{100\%} = 1,25$ и просечни $CI_{85\%} = 1,7$). Код 7 пацијената (из Групе II) са локализованим СаР високог ризика, код којих је запремина простате била већа од 60 ml и/или ниво PSA > 10 ng/ml, у CTV укључено је минимално 1/3 запремине семених везикула.

После спроведене терапије код једног пацијента, са локализованим СаР средњег ризика, ниво PSA био је виши од 2 ng/ml (иницијални PSA 18,3 ng/ml, GS7; 3 месеца после терапије 3,55 ng/ml, али се после 12 месеци смањио на 1,75 ng/ml). Један пацијент је на првој контроли ниво PSA мањи од 1,1 ng/ml, а код осталих ниво PSA био је испод 1 ng/ml (средњи: 0,79 ng/ml; опсег: 0,02–7,8 ng/ml). Код неких пацијената ниво PSA био је на нивоу детектабилности (0,001 ng/ml), без обзира на ризик.

После 5 година од завршетка HDR–BT, у овој групи пацијената, ниво PSA је мањи од 1 ng/ml, што указује на успех терапије [64,129].

Код пацијента са иницијалним PSA од 7,8 ng/ml (GS 4+3) код кога је примећен константан посттерапијски пораст, после треће/ванредне контроле (9 месеци после завршетка HDR–BT; ниво PSA 3,35 ng/ml) примењена је ADT. Пацијент је у 4–тој години после спроведене терапије развио и доказану метастатску болест на костима, али је и даље жив (9,5 година од прве HDR–BT), и са релативно добрим QoL.

Код пацијената из ове групе доказана је 5–то годишња (2–9 година) биохемијска контрола болести – BFS (ниво PSA < 2 ng/ml) у 95,8%, пацијената као и 96,4 % преживљавање (слике 29 и 30, испрекидана линија; Каплан–Мајер регресиони модел BFS и укупно преживљавање).

Пет лечених пацијента, старости 70–82 година, из ове групе је умрло. Четири пацијента (11,4%) умрло је природном смрћу (3 пацијента због срчаних тегоба и старости, док се код једног пацијента развио други ТУ, ван зрачног волумена/друга локализација и другачије хисто–патолошке форме). Један пацијент (2,9%) умро је због компликација које су настале у току разрешења тегоба на уретри (компликација G3), две године после спроведене HDR–BT.

Код пацијената код којих није постигнута контрола болести, дошло је и до појаве метастаза. Системска ADT је примењена код пацијената са локалном прогресијом или појавом метастатске болести (у овој групи код 3,6% пацијената). Детаљнија анализа је показала да је у оба ова пацијента постојала вероватноћа метастатске болести и пре индиковања HDR–BT, али да у том моменту није могла бити дијагностикована (СТ, MRI, сцинтиграфија; PET – није рађен).

У Табели 20 дат је упоредни приказ успешности (BSF) различитих терапијских модалитета лечења локализованог СаР виших ризика, које су приказали различити аутори Табеле 9,10, 12) [60–71,75,80–87,90,91,94–101,119–121].

Табела 20. Упоредни приказ успешности (BFS) различитих терапијских модалитета лечења локализованог СаР виших ризика

	BFS(%)		
	EBRT	LDR	HDR
	77,0	76,0	94,4
	78,0	82,0	71,0
	80,0	86,0	83,0
	68,0	79,9	92,0
	53,0	76,0	95,0
	61,0	81,0	88,0
	72,0	69,0	66,0
	78,0		88,4
	59,0		58,0
	67,6		89,0
	83,3		97,0
	93,3		87,0
	50,0		96,7
			92,1
			93,0
			95,8
Средње	70,8	78,6	85,3
<i>SD</i>	12,6	5,5	12,1
<i>p</i>	<0,01	<0,01	<0,01

p – наш резултат vs. резултати приказани у литератури
SD – стандардна девијација; сиво поље – **наш резултат**

Утврђена статистичка значајност разлике у успешности лечења приказаној у Табели 20 и резултата приказаног у овом раду лечених пацијената (Група II) указује да је овакав приступ у извођењу и дозирању у HDR–BT био исправан. То протврђује и *Z–scorr* тест (однос средњих вредности приказаних резултата је у опсегу *SD* од 1(HDR) – 4 (LDR)).

Упоређујући постигнути BFS у Групи II са резултатима који су саопштили други аутори (уопштени приказ новијих резултата моно HDR–BT локализованог СаР виших ризика, дали су и *Mendez* и *Morton*) [148], може се видети да су у потпуној међусобној сагласности. Сви приказани терапијски режими (*TD* и фракционисање) указују да се добра BFS постиже се код $EQD_2 > 80$ Gy.

Биохемијска контрола (BFS) у Групи II пацијената (Слика 32. пуна линија) значајније је боља у односу на резултате LDR–BT (Табела 9).

LDR–BT се ређе примењује у случајевима локализованог СаР високог ризика [68,71], где су и резултати лошији (5 год. BFS око 67%), па су зато у литератури чешће

приказани резултати BFS за групе пацијената са локализованим СаР ниског [72-74], а ређе и средњег ризика [58,65-67,69,75].

После 5 година (2–9 година) од спроведене HDR–BT (слика 33; пуна линија), живо је 96,4% лечених пацијената (Група II), што је компарабилно са резултатима HDR–BT (93–97%) које су објавили други аутори [82,149].

6.4. Постирадијационе компликације

Велике терапијске дозе зрачења, ширина сигурносне маргине око простате (3–5 mm), близина OAR (анатомска условљеност), коморбидитет и старост пацијента доминантни су фактори који утичу на учесталост појаве и градус компликација насталих после спроведене HDR–BT код пацијената са локализованим СаР простате.

Ране и акутне компликације на OAR могу се јавити у току спровођења HDR–BT и у периоду до око 6 месеци после завршетка терапије и углавном су пролазног карактера и могу се конзервативним лечењем санирати. Процена нивоа раних компликација на OAR, пре сваке појединачне апликације, може се узети као параметар за индивидуалну оптимизацију дозе по фракцији и/или *TD* и смањење вероватноће појаве и тежине касних компликација.

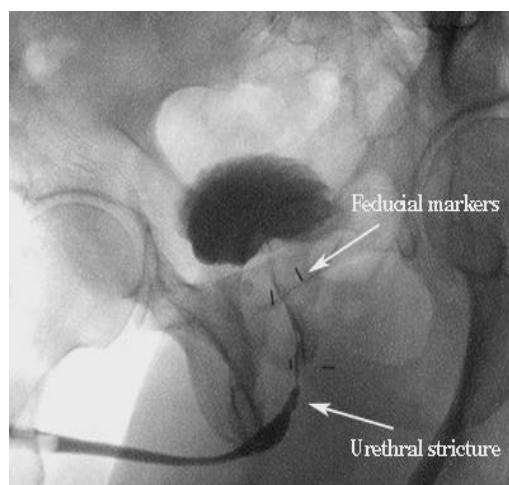
Касне компликације OAR јављају се после 6 месеци од завршетка HDR–BT. Уочава се да су учесталост појаве и тежина раних компликација добар предиктор за процену вероватноће појаве тежине касних компликација.

Кад је реч о раним и касним компликацијама код пацијената са локализованим СаР лечених HDR–BT, потребно је имати у виду старосну доб (у питању су старији пацијенти), друге придружене болести и евентуалне претходно спроведене интервенције на уретри, дебелом цреву и мокраћној бешици.

6.4.1. Уретра – постирадијационе компликације

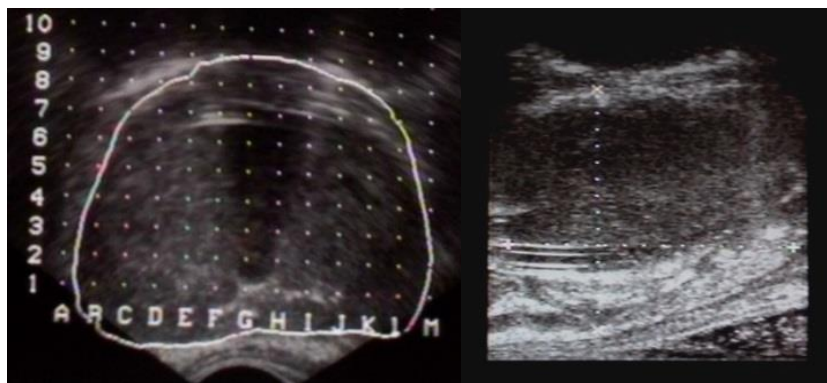
Суужење уретре, као касна компликација, прати примену сваког модалитета специфичног онколошког лечења локализованог СаР простате. Учесталост појаве ове компликације зависи и од примењеног модалитета лечења и креће се у опсегу 4–16% укупног броја лечених пацијената у периоду 2–5 година после терапије. Када је у питању RT зависи и од дозе зрачења [150].

Суужење простатичне и булбарне уретре најзначајнија је компликација после спроведене РТ и вероватноћа њене појаве директно је повезана са *TD*. Позиција овог суужења уретре чешћа је изван апекса простате, на нивоу доњег сфинктера, него у простатичном делу (слика 39). То је вероватно последица другачијег радиобиолошког понашања мукозе булбарне уретре и доњег сфинктера.



Слика 39. Цистографски RTG налаз; типичан положај суужења уретре после спроведене РТ

Код лечених пацијената са локализованим СаР примећена је и индивидуално различита позиција простатичне уретре, што је имало директан утицај на могућност поштеде уретре у току спровођења терапије. На слици 40 приказан је екстремно низак положај простатичне уретре код једног леченог пацијента, где би смањење дозе на уретру директно утицало на смањење дозе зрачења у периферној зони и могуће подзрачивање СТВ.



Слика 40. „Ниска“ позиције простатичне уретре код пацијената са локализованим СаР

Средња доза зрачења на простатичну уретру (< 2 ml) у групи лечених пацијената није прелазила 115% укупне *TD* (опсег 105–125%). Уочена је веома добра корелација

између доза које прима уретра, а које су одређене на основу података добијених TRUS–ом у току апликације игала (слика 13) и оних добијених на основу верификационих радиографија са контрастом маркираним *Foly* катетером (слике 22 и 23).

Пролазне, акутне компликације на уретри градуса G1 и G2, примећене су код око 35 % пацијената, чак и после прве апликације, па је код њих доза у наредним фракцијама прилагођавана стању уретре (субјективни осећај пацијента и објективни налаз у току уретероскопије – појава хиперемije, фиброзних плакова и инфламација). Примећене акутне компликације нису биле повезане са висином апликоване дозе у претходној фракцији и нису биле обима који би условио одлагање спровођења планиране фракције (II, III и IV).

Код пацијената (6/35 – 17%) код којих је средња доза зрачења на уретру била > 115% *TD* зрачења примећена је већа вероватноћа појава сужења уретре (G2 и G3) као касне компликације, у другој години после спроведене HDR–BT. Од њих, 5 пацијената имало је средњи, 1 пацијент је имао висок ризик од релапса болести, па су примили дозе зрачења од 48 Gy (један пацијент) и 56 Gy (5 пацијената).

Код једног пацијента са средњим ризиком, код кога је *TD* била 30 Gy, појавило се сужење уретре.

Сужења уретре су разрешене адекватном интервенцијом (бужирањем, уретеропластиком или хируршким уклањањем стенотичног ткива уз формирање одговарајуће анастомозе), тако да је обезбеђен адекватан проток и задржавање урина, те је QoL тих пацијената надаље задовољавајући. Треба имати у виду да је одређен број ових пацијената имао дизуричне проблеме и пре спровођења HDR–BT, као и придружене болести које би могле бити повезане са повећаном вероватноћом појаве сужења уретре (дијабетес–мелитус, повишени крвни притисак и др., што је могло утицати на смањене микроциркулације) [127].

Један пацијент из ове групе преминуо је услед сепсе после спроведеног оперативног захвата.

Регистроване касне постирадијационе компликације на уретри градуса G2 и G3 у групи наших пацијената лечених HDR–BT у опсегу *TD* од 48–57 Gy показале су сличну учесталост појаве компликације (17%) као и у студији *Ghadjar* и сар. [80] који су апликовали *TD* од 48 Gy у једној апликацији са 6 fr. и минималном паузом између фракција од 6–8 h. Сличну учесталост појаве сужења уретре после спроведене HDR–BT, као и у нашој групи пацијената, приказали су и *Sullivan* и сар. [131].

Сличне резултате компликација (20%) приказују и *Mohammed* и сар. [151] код *TD* од 38 Gy. Такође, код умерено хипофракционисаних режима у IMRT (75Gy/25 fr.) примећена је слична учесталост појаве посттерапијских компликација (*Drodge* и сар.: уринарне код 16% и гастроинтестиналне код 4% лечених пацијената виших стадијума и ризика CaP) [152].

С обзиром да се учесталост појаве сужења уретре, различитих градуса, не разликује иако је у њиховим и нашој групи пацијената примењиван различит начин фракционисања, то би могло да укаже на исправност одабира *TD* и начина фракционисања у обе групе наших пацијената.

Упоређујући појаву касних компликација код пацијената лечених LDR–BT са зрнцима ^{125}I (Табела 10), *Lawton* и сар. [66,67] су показали да су се касне компликације градуса G2–G3 типа сужења уретре појавиле у око 22% односно 3%, респективно. То се слаже и са подацима које је објавио *Sharkey* са сар. [101], и значајно се не разликује од учесталости појаве компликација у обе групе наших пацијената.

Поредећи учесталост појаве сужења уретре у периоду до 5 година после примењене специфичне онколошке терапије *Elliott* сар. [132] су показали да се она јавља код око 11% пацијената лечених RP као и код BT, а код око 14% када је реч о комбинованој радиотерапији (EBRT+BT). Када је реч о стереотаксичној EBRT овај проценат је знатно мањи (око 7%), али су и резултати у 5–то годишњем праћењу BFS код пацијената са локализованим CaP средњег и високог ризика, нешто лошији (77%, опсег 60–92%; Табела 12). Треба имати у виду да је и апликована *TD* зрачења била мања (израчунати опсег $EQD_2 = 70\text{--}80$ Gy).

Код пацијената са локализованим CaP код којих није примењена никаква терапија (*watchful waiting*), сужење уретре примећена је у око 7% пацијената у 5–то годишњем праћењу (вероватно због локалне прогресије болести), а када је примењена ADT или друга хормонска терапија примећена је појава ове компликације код око 2% лечених пацијената.

6.4.2. Ректум – постирадијационе компликације

Поред уретре, антериорна ректална фасција представља ткиво које је најближе простати. Овакав геометријски однос простата–ректум, онемогућава адекватну поштеду ректума у BT локалног CaP простате. Слично је и код CRT.

Код пацијената лечених HDR–BT средња доза зрачења на ректум (<2 ml), одређена на основу TRUS–а (слика 16) није прелазила 80% (опсег 75–90 %) од укупне *TD* тј. била је у опсегу 36–42 Gy ($EQD_2 = 72–93$ Gy; за $\alpha/\beta = 5$ Gy [153]). Запремина ткива ректума које је примало дозу од око 80% *TD* била је < 2 ml, и у опсегу је $TD_{50/5}$ (Табела 4).

Дозе зрачења на ректум одређиване су на основу латералних пресека TRUS добијених у току апликације игала. TRUS сонда ипак врши притисак на предњи зид ректума, потискујући га ка простати. Уколико је то померање у просеку око 1 mm, тада се после деапликације TRUS сонде (након завршетка апликације) ово растојање повећава (просечно растојање: 4 mm када је апликована TRUS сонда; 5 mm без сонде), а самим тим се и смањује доза зрачења на ректуму за око 35% (рачунато применом обрнутог квадратног закона). Тада би израчунате средње дозе на ректуму биле око 52% *TD* (опсег: 4–59%).

С друге стране, максималне дозе зрачења на ректуму (предњи зид) одређене применом флексибилног ректалног маркера [154], који је постављен у ректум после апликације (када је TRUS сонда извађена) (слике 21 и 22), биле су мање за око 40%, од доза одређених на основу пресека добијених применом TRUS–а (опсег 21–25 Gy) ($EQD_2 = 29–40$ Gy; за $\alpha/\beta = 5$ Gy). Тада је EQD_2 за запремину ректума < 2 ml, била и испод $TD_{5/5}$ (Табела 4).

Пролазне, акутне компликације на ректуму (дијареја и блага ректорагија) градуса G1 и G2, примећене су код око 15% пацијената. Благе касне компликације G1 и G2 примећене су код 3 (9%) пацијента. Ипак, касне компликације градуса већег од G1 код зрачених пацијената нису примећене у целокупном периоду праћења од 3–9 година, осим код једног пацијента (2,9%). Ово би могло указати да су дозе зрачења које прима ректум одређене у току апликације прецењене, док би дозе зрачења одређене применом маркера биле реалистичније.

Ипак вероватно је да та доза негде на средини између оне одређене у току апликације TRUS–ом и оне одређене коришћењем маркера.

6.4.3. Мокраћна бешика – постирадијационе компликације

Контрола појављивања крви у урину (у уринарној кеси) у току апликације игала и правовремена репозиција дате игле, спречава појаву трајнијег оштећења зида мокраћне бешике, како у току апликације, тако и у току зрачења.

Цистоскопска провера угрожености зида мокраћне бешике, после завршене апликације игала, и евентуална репозиција игала, обезбеђује да максимална доза зрачења коју прима значајнија запремина мокраћне бешике не прелази 70% *TD*, односно код свих

пацијената била је мања од 40 Gy, тј. нижа од $TD_{5/5}$ за EQD_2 (86 Gy; $\alpha/\beta = 5$ Gy) (Табела 5), па није посебно разматрана. Код једног пацијента из ове групе јавила се склероза мокраћне бешике, али је процењено да није повезана са примењеном HDR–BT.

Други аутори показују већу учесталост појаве касних компликација на уринарном тракту (обједињено мокраћна бешика и уретра) после спроведене HDR–BT, то G1 до 9%, G2 до 28% и G3 до 19% (Табела 10), али се то односи више на компликације на уретри него на мокраћној бешици.

Већа учесталост компликација повезана је и са већом TD ($EQD_2 > 95$ Gy).

Касне компликације на уринарном тракту градуса G2 и G3 после спроведене CRT нешто су ниже него после спроведене HDR–BT и крећу се у опсегу 1–13% односно 0,1–3%, зато што је и апликована TD знатно нижа (Табела 12).

Када су у питању касне компликације градуса G2 и G3, на уринарном тракту после спроведене LDR–BT, примећена је njihova учесталост до 22% односно до 5%, респективно (Табела 9), али се и то односи више на компликације на уретри него на мокраћној бешици.

Учесталост касних компликација после RP најчешће типа контрактуре врата мокраћне бешике, јавља се у мање од око 5% оперисаних пацијената.

Касне компликације на мокраћној бешици у обе групе (Група I и II) HDR–BT лечених пацијената и поред релативно високе TD нису забележене, што указује на значајну разлику у односу на друге модалитете лечења (RP, EBRT и LDR–BT), па чак и у случају HDR–BT која је спроведена у другим центрима.

6.5. Квалитет живота

Ради оцене QoL после спроведене HDR–BT испитано је 15 (42,8%) пацијената млађих од 71 година старости. Квалитет живота пацијената испитиван је применом интервјуа и директним одговарањем на питања постављана у упитнику QOB–P1 и QOB–P2, пре и минимално 6 месеци после спроведене HDR–BT (праћене су и касне компликације).

У току интервјуа и/или самосталног давања одговора на питања из упитника посебно је испитиван пацијентов став/доживљај утицаја токсичности HDR–BT на OAR

(уретру, ректум и мокраћну бешику) и сексуалну функцију (еректилну и потенцију), као и његова субјективна процена QoL.

Средњи укупни скор одговора у упитнику QOB–P1 који су пацијенти попуњавали пре спроведене HDR–BT био је 29 (опсег: 26–31), а средњи укупни скор у упитнику QOB–P2 био је 26 (опсег: 25–28). Није утврђена значајна разлика између укупних скорова у оба упитника.

Уринарне тегобе (дневно и ноћно мокреће, контролисање испуштања урина и дужина мокрећа) оцењене су веома слично пре и после спроведене HDR–BT у првих годину дана. Код 2 (13%) интервјуисана пацијената код којих се развило сужење уретре, QoL је опао због дизуричних проблема и интервенције која је следила, али се после спроведене интервенције стање значајније побољшало.

Гастроинтестиналне тегобе (надутост у стомаку и појава крви у столицу) оцењене су исто пре и после спроведене HDR–BT, код око 97% интервјуисаних пацијената. Само се код једног пацијента (3%) појавила блага дијареја са минималним крварењем (G2), што је применом конзервативне терапије разрешено.

Еректилна функција и сексуална активност лечених пацијената није се битније променила после спроведене HDR–BT, за разлику од RP где је еректилна дисфункција евидентирана у 9% млађих односно у 75% старијих пацијената од 70 година (Поглавље 2.5). Нешто мање компликације овог типа (6–15%) јавиле су се код пацијената лечених LDR–BT (Табела 9) [63,65,67,69–72,74]. Други аутори (Табела 10) [79–88,90] показују да је учесталост компликација овога типа код пацијената лечених HDR–BT и мањим TD у оквиру 20% (није наведена старостна структура пацијената).

Очекивања пацијената везана за QoL пре и после спроведене HDR–BT су код већег броја пацијената испуњена, без обзира на здравствено стање и субјективни осећај, пре и после спроведене HDR–BT.

Већина пацијената сматра да им се здравствено стање после спроведене HDR–BT није битније погоршало. Истовремено психолошко стање пацијената се поправило, јер су сигурни да су предузели све да би предупредили прогресију CaP и потенцијално смањење QoL које би наступило евентуалном прогресијом болести. Пацијенти су били свесни да, с обзиром на њихову старосну доб, коморбидитет има значајни утицај на њихов QoL, па су сходно томе и одговарали на у упитнику постављана питања.

Иако посебно дизајниран и прилагођен за потребе испитивања QoL пацијената са локализованим CaP, упитници QoB-P (1 и 2), нису успели да дају одговоре на специфична питања везана за примењену HDR-BT и QoL пацијената.

Дозе зрачења на OAR у директној су вези са $CI_{100\%}$, тј. запремином обухваћеном 100%-тном изодозом. Смањење $CI_{100\%}$, за исту BFS, код виших ризика локализованог CaP, захтевало би одговарајуће повећање TD , што би повећало дозе на OAR.

6.6. Моделовање HDR-BT параметара коришћењем MANN модела

Контролисана индивидуализација TD (30–57 Gy) и фракционисања (број фракција и пауза између фракција), према: ризику, перформанс статусу пацијента и стању OAR, омогућила је моделовање HDR-BT параметара.

На основу 3 улазна параметра: ризик – R , индекс прекривања – $CI_{100\%}$ и терапијска доза зрачења – TD , за 125 измерених нивоа PSA (1–8 по пацијенту) MANN моделом (топологије 3–12–1), одређени су нивои PSA у функцији ових параметара код пацијента из групе са локализованим нискоризичним (Група I) и вишеризичним (Група II) локализованог CaP (слике 35 и 36). Улазни параметар $CI_{100\%}$ изабран је јер је показано има велики утицај и значајност за успех терапије код пацијената с локализованим CaP, посебно у случајевима високог ризика где су у CTV укључени и делови семених везикула [133].

Ниво корелације ($R = 0,767$) између мерених (експерименталних) и предвиђених нивоа PSA је задовољавајући, па се примењени MANN модел, у овом случају може сматрати релативно поузданим и може дати поуздане податке у вези оптимизације HDR-BT параметара.

MANN модел је омогућио истовремену оптимизацију два HDR-BT параметра ($CI_{100\%}$ и TD) у односу на предвиђени ниво PSA. Тако се на приказаним 3D-графиконима (слике 35 и 36) може уочити постојање минималног израчунатог нивоа PSA који одговара минималним вредностима $CI_{100\%}$ и TD , за одговарајућу групу лечених пацијената. Истовремено, промена једног од ова два параметра директно утиче на промену другог посматраног параметра.

Дозе зрачења на OAR у директној су вези са $CI_{100\%}$, тј. запремином обухваћеном 100%-тном изодозом. Смањење $CI_{100\%}$, за исту BFS, посебно код виших ризика

локализованог СаР (слика 35), захтевало би одговарајуће повећање TD , што не би утицало на могућност смањења дозе на ОАР.

Код пацијената у Групи I, моделоване оптималне вредности су: $PSA = 0,044 \text{ ng/ml}$; $CI_{100\%} = 1,01$ и $TD = 47,3 \text{ Gy/4 fr.}$ ($EQD_2 = 140 \text{ Gy}$; $BED = 233 \text{ Gy}$, за $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$) за $BFS > 95\%$. У Групи II, моделоване вредности су: $PSA = 0,25 \text{ ng/ml}$; $CI_{100\%} = 1,6$ и $TD = 50,9 \text{ Gy/4 fr.}$ ($EQD_2 = 160 \text{ Gy}$; $BED = 268 \text{ Gy}$, за $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$) и $BFS > 95\%$.

Моделовање посттерапијских компликација на основу изабрана 3 улазна параметра (R , $CI_{100\%}$ и TD) на време појаве, учесталост и тежину посттерапијских компликација на ОАР, није вршено због комплексности процене [136] и њихове повезаности са пре терапијским здравственим проблемима.

Ипак, на основу података о оптималној TD извршена је анализа потенцијалног утицаја предложене TD и фракционисања на појаву касних посттерапијских компликација на ректуму.

С обзиром да је просечна доза зрачења на ректум нижа за око 17,5% у односу на дозу коју прима ограничени део ректума (око 80% TD) за израчунату минималну TD (47,3–50,9 Gy) коју предвиђа MANN, доза коју би примио ограничени део ректума би била 32–33,5 Gy. Тада би одговарајућа еквивалентна доза на ректум била око $EQD_2 = 60$ –64 Gy (за $\alpha/\beta = 5 \text{ Gy}$), што би било у оквиру $TD_{5/5}$.

Смањењем броја фракција са 4 fr. на 3 fr., са истим паузама између фракција, дозу по фракцији би требало повећати просечно са 11,5 Gy на 15,8 Gy (за 4 Gy) (CTV: $EQD_2 = 141 \text{ Gy}$; ректум– $EQD_2 = 69 \text{ Gy}$) код локализованог СаР ниског ризика, односно у случају вишег (средњег и високог) ризика са 12,8 Gy на 17 Gy (за 4,2 Gy) (CTV: $EQD_2 = 160 \text{ Gy}$; ректум– $EQD_2 = 78 \text{ Gy}$), што не би било прихватљиво.

Без обзира што примењен модел (MANN) у суштини представља модел „црне кутије“ [155,156], код кога су познати улазни и добијени реални излазни параметри, а непознати процеси доношења закључака (преносне функције и њихови параметри), до год приказује реалистичне и применљиве податке, може послужити као прихватљив алат у овом случају моделовању HDR–BT параметра који се примењују код HDR–BT локализованог СаР [156]. Ово је такође добар пример за испитивања примене вештачке интелигенције (AI) у реалним клиничким условима.

Применом MANN модела, добијени параметри HDR–BT (Nadir и *TD*) код локализованог CaP веома су реалистични и клинички применљиви, такође су у потпуном складу (велики степен корелације) са клиничким HDR–BT параметрима приказаним у овом раду и у доступној литератури.

7. ЗАКЉУЧАК

На основу резултата лечења (биохемијска контрола болести, укупно преживљавање и врста и учесталост појаве касних компликација) код пацијената са локализованим СаР лечених интерстицијалном HDR–BT, укупном терапијском дозом у опсегу 30–57 Gy која је подељена у 3–4 независне фракције са паузом од 2–4 недеље између појединачних фракција, могу се донети следећи закључци везани за успех спроведене терапије:

1. У периоду праћења од 2–9 година (средње 5 година) локална контрола болести (биохемијска контрола) постигнута је у 100% односно 95,8% лечених пацијената ниског и виших ризика од релапса болести (обједињено средњи и високи ризик), респективно. У односу на остале методе специфичног онколошког лечења као што су радикална простатектомија, транскутана радиотерапија и LDR–BT, остварен резултат лечења значајно је бољи, а компарабилан је са HDR–BT спроведеном другим дозама и режимима фракционисања (подаци из литературе).

Преживљавање пацијената лечених интерстицијалном HDR–BT у периоду праћења од 5 година (опсег 2–9 година) је 100% у групи са ниским односно 96,4% у групи пацијената са вишим ризиком и компарабилно је са другим модалитетима специфичног онколошког лечења (радикална простатектомија, транскутана радиотерапија и LDR–BT; подаци из литературе).

2. Укупна тежина и учесталост раних и касних постирадијационих компликација (урогениталне и гастроинтестиналне) код пацијената лечених интерстицијалном HDR–BT, која је индивидуализована и фракционисања на овај начин, значајно су мање у односу на компликације код осталих метода лечења (подаци из литературе), осим касних компликација на делу простатичне и булбарне уретре, где је степен касних компликација компарабилан са компликацијама код других модалитета специфичног онколошког лечења. Могућност лечења ових компликација је искоришћена, па лечени пацијенти нису оценили квалитет живота после спроведене терапије значајно лошијим, али ни бољим него пре терапије.
3. Посттерапијски ниво PSA као биохемијски маркер указује на успешност спроведене интерстицијалне HDR–BT и даје могућност предвиђања тока болести (релапс, дужина преживљавања са и без знакова болести). У групи пацијената са ниским ризиком,

моделовани/очекивани најнижи посттерапијски ниво PSA (PSA nadir) био је 0,04 ng/ml и нижи је него код пацијента са вишим ризиком код којих је терапија била успешна (остварена биохемијска контрола; PSA = 0,25 ng/ml).

4. На основу примењених брахитерапијских и радиобиолошких параметара (укупна терапијска доза, фракционисање дозе, индекс прекривања и радиобиолошка осетљивост тумора и здравог ткива на дејство високих доза зрачења) за моделовани посттерапијски ниво PSA израчуната је оптимална укупна терапијска доза зрачења за нискоризичну групу пацијената 47–48 Gy, а за групу пацијената са вишим ризиком око 51 Gy, подељена у 4 независне фракције са паузом од 2–3 недеље између појединачних фракција. Иако су резултати моделовања ипак прелиминарни, моделоване оптималне терапијске дозе и начин њиховог фракционисања би требало да обезбеде биохемијску контролу болести код више од 95% пацијената са локализованим СаР свих ризика у периоду праћења од 10 година.
5. Избор дозе и примењени начин фракционисања у интерстицијалној HDR–BT директно су обезбедили добре резултате лечења, а у поређењу са другим радиотерапијским модалитетима и значајно боље (медицина заснована на доказима).
Код пацијената са локализованим СаР ниског ризика, да би се ниво касних постирадијационих компликација на уретри смањило, неопходно би било прилагодити да доза коју прима уретра буде мања од 115% укупне терапијске дозе зрачења (или смањити укупну терапијску дозу зрачења за 15%; или обезбедити да индекс прекривања простате не буде знатно већи од 1). У случају пацијената са вишим ризицима, оваква прилагођавања терапијских параметара нису могућа.
6. Интерстицијална HDR–BT представља ефикасан и безбедан вид лечења локализованог СаР свих ризика. Њене предности у односу на LDR–BT се огледају у ширем индикационом подручју, могућности фракционисања и оптимизације дозе у свакој појединачној апликацији као и постизању супериорнијих резултата код пацијената са локализованим СаР средњег и високог ризика.
Добијени резултати указују на могућност спровођења даљих истраживања (трајала – фазе 3) које би требало усмерити у правцу спровођења HDR–BT препорученим *TD* за групе пацијената са ниским (47 Gy) и вишим ризицима (51 Gy), уз адекватну контролу осталих терапијских параметара ($CI_{100\%}$, фракционисање, дозе на уретру < 110% *TD* и на ректум < 85% *TD*).

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5–29.
2. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124–37. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.
3. Quon H, Loblaw A, Nam R. Dramatic increase in prostate cancer cases by 2021. *BJU Int.* 2011;108:1734–8.
4. INCIDENCIJA I MORTALITET OD RAKA U CENTRALNOJ SRBIJI 2012 (Izveštaj br.14), Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanovi Batut”, Beograd 2014.
5. VODIČI ZA KARCINOM PROSTATE, Evropsko udruženje urologa/Udruženje Urologa Srbije 2011. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Prostate-Cancer-2011-pocket-serbian.pdf>
6. Ruijter T, van de Kaa A, Schalken A. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *J Pathol* 1996;180:295–9.
7. Potter S, Epstein J, Partin A. Seminal Vesicle Invasion by Prostate Cancer: Prognostic Significance and Therapeutic Implications. *Rev Urol* 2000;2(3): 190–5.
8. Schroder F, Hugosson J, Roobol M et al. Screening and prostate-cancer mortality in randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320–8.
9. Aćimović M. Rana dijagnostika i skrining karcinoma prostate. Lokalizovani karcinom prostate, I izdanje, str.39–47, urednik J. Hadži-Đokić, Elit Medica, 2005, Beograd.
10. Cuvillier O, Malavaud B. Biomarkers of aggressiveness in prostate cancer, *Prostate cancer – Diagnostic and therapeutic advances*, pp. 3–20, Ed. P. Spiess, InTech 2011, Rijeka, Croatia.
11. Crawford E. Epidemiology of prostate cancer. *Urolog.* 2003;62(6):3–12.
12. Trivunić S, Budakov P, Vučković N, Živojinov M. Morološki parametri karcinoma prostate. *Med pregl.* 2007;60(11–12):549–52.
13. Vukotic V, Cerovic S, Kozomara M, Lazic M. The predictive value of PSA in Diagnosis of prostate cancer in non- screened population 2005;52(4):81–7.
14. Lojanapiwat B, Anutrakulchai W, Chongruksut W, Udomphot Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. *Prostate Int.* 2014;2(3):133–9.
15. Radosavljević R, Anatomija i patologija, Lokalizovani karcinom prostate, I izdanje, str. 3–14, urednik J. Hadži-Đokić, Elit Medica, 2005, Beograd.
16. Hajdinjak T. Future of prostate biopsy: Who will get it and how? *Prostate cancer – Diagnostic and therapeutic advances*, pp. 101–30, Ed. P. Spiess, InTech 2011, Rijeka, Croatia.
17. Lazzeri M, Lopci E, Lughezzani G, Colombo P, Casale P, Hurle R et al. Targeted 11C-choline PET-CT/TRUS software fusion-guided prostate biopsy in men with persistently elevated PSA and negative mpMRI after previous negative biopsy. *European J Hybrid Imaging* 2017;1(9) <https://doi.org/10.1186/s41824-017-0011-1>
18. Jaouen V, Bert J, Mountris K, BouSSION N, Schick U, Pradier O, et al. Prostate volume segmentation in TRUS using hybrid edge-Bhattacharyya active surfaces. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2018;66(4) DOI: 10.1109/TBME.2018.2865428

19. Kalkner K, Kubicek G, Nilsson J, Lundell M, Levitta S, Nilssona S. Prostate volume determination: Differential volume measurements comparing CT and TRUS. *Radioth Oncol*. 2006(81):179–83.
20. Park H, Kim Y, Lee M, Chang S, Ko B, Kim S et al. A comparison of preplan MRI and preplan CT-based prostate volume with intraoperative ultrasound-based prostate volume in real-time permanent brachytherapy. *Radiat Oncol J* 2011;29(3):199–205.
21. Yang X, Rossi P, Jani A, Mao H, Zhou Z, Curran W, Liu T. Improved prostate delineation in prostate HDR brachytherapy with TRUS–CT deformable registration technology: A pilot study with MRI validation. *J Appl Clin Med Phys*. 2017;18:202–10.
22. Đorđević G, Štifter S, Štemberger C. Patohistološka dijagnostika karcinoma prostate. *Medicina luminensis* 2007;53(3):252–63.
23. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37:1035–41.
24. Mohler J, Bahnson RR, Boston B et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:162–200.
25. Lobel B., Da li lokalizovani karcinom prostate postoji? Lokalizovani karcinom prostate, I izdanje, str.141–2, urednik J. Hadži–Đokić, Elit Medica, 2005, Beograd.
26. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N. EAU–ESTRO–SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630–42. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
27. Kirby R, & Madhavan SG. Prostate cancer. *Renal and urology II, Surgery* 2010;28(12):594–8.
28. Aus G, Abbou C, Bolla M et al. Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2001;40(2):97–101.
29. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1117–23.
30. Jelić Lj, Stojanović S. Radioterapija karcinoma prostate. Lokalizovani karcinom prostate, I izdanje, str.109–118, urednik J. Hadži–Đokić, Elit Medica, 2005, Beograd.
31. Arsenijević T, Dabić–Stanković K, Aćimović M, Radošević–Jelić Lj, Radiotherapy in prostate cancer, *Prostate Cancer – Diagnostic and Therapeutic Advances*, Ed. P. Spiess, InTech 2011, Rijeka, Croatia.
32. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109–22.
33. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1049–91.
34. NCI – Common Toxicity Criteria Manual, V 2.0, June 1, 1999.
35. Carlson D, Stewart R, Li X, Jennings K, Wang J, Guerrero J. Comparison of in vitro and in vivo α/β ratios for prostate cancer. *Phys Med Biol*. 2004;49:44–7.
36. van Leeuwen M, Oei A, Crezee J, Bel A, Franken N, Stalpers N, Kok H. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear–quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol*. 2018;13(96) doi:10.1186/s13014–018–1040–z
37. Bentzen S, Joiner M, The linear–quadratic approach in clinical practice, in *Basic Clinical Radiobiology*, M. C. Joiner and A. Van der Kogel, Eds., Hodder Arnold, London, UK, 4th edition, 2009.

38. Zelefski M, Fuks Z, Hunt M, Lee J, Lombardi D, Ling C et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Uro.* 2001;16(3):876–81.
39. Martin N, D'Amico A, , Progress and controversies: Radiation therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:389–407.
40. Kestin L, Goldstein N, Vicini F, Yan D, Korman H, Martinez A. Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):686–97.
41. O'Neill M, Jain S, Hounsell R, O'Sullivan M. Fiducial marker guided prostate radiotherapy: a review. *Br J Radiol.* 2016;89:20160296.
42. Schlegel W, Kneschaurek P. Inverse radiotherapy planning. *Strahlenther Oncol* 1999;175(5):197–207.
43. Madsen B, Hsi A, Pham H, Fowler J, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: First clinical trial results. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(4):1099–105.
44. Trofimov A, Nguyen L, Coen J, Doppke P, Schneider J, Adams A et al. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: A treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:444–53.
45. Hoppe B, Henderson R, Mendenhall W, Nichols R, Li Z, Mendenhall N. Proton Therapy for Prostate Cancer. *Oncology.* 2011;25(7):644–50.
46. Paydar I, Pepin A, Cyr R, King J, Yung T, Bullock E et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy with Stereotactic Body Radiation Therapy Boost for Unfavorable Prostate Cancer: A Report on 3-Year Toxicity. *Front. Oncol.* 2017;5 <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00005>
47. ICRU Report No.50, Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 1993;26.
48. Guedea F, Venselaar J, Hoskin P, Paulsen Hellebust T, Peiffert D, Londres B et al. Patterns of care for brachytherapy in Europe: Updated results. *Radioth Oncol.* 2010;97: 514–20.
49. Poter A, Blasko J, Grimm P, Reddy S, Ragade H. Brachytherapy for prostate cancer. *CA Canc J Cin* 1995;43:165–78.
50. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, Baron M-H, Miralbell R, Remouchamps V et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radioth Oncol* 2006; 259–69.
51. Davis B, Pisansky T, Wilson T, Rothenberg H, Pacelli A, Hillman D et al. The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma. *Cancer* 1999;85:2630–7.
52. Holm H, Juul N, Pedersen J, Hansen H, Stroyer I. Transperineal ¹²⁵Iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urology* 1983;130(2):283–6.
53. Narayana V, Roberson L, Winfield L, McLaughlin F: Impact of ultrasound and computed tomography prostate volume registration on evaluation of permanent prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:341–6.
54. Kalkner K, Kubicek G, Nilsson J, Lundell M, Levitt S, Nilsson S: Prostate volume determination: differential volume measurements comparing CT and TRUS. *Radiother Oncol.* 2006;81:179–83.
55. Blasko J, Radge H, Schumacher D: Transperineal percutaneous iodine-125 implantation for prostatic carcinoma using tranrectal ultrasound and template guidance: Endocurie/Hyperterm. *Oncol.* 1987;3:131–9.

56. Blasko J, Grimm D, Radge H: Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Radiat Oncol.* 1993; 3:240–5.
57. Blasko J, Wallner K, Grimm D, Radge H: PSA based disease control following ultrasound guided I 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Urol.* 1995; 154:1096–9.
58. Blasko J, Grimm D, Sylvester E et al.: Palladium 103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46:839–50.
59. Beyer D: The Evolving role of prostate brachytherapy. *Cancer Control* 2001;8:163–70.
60. Moreira S, Seigne J, Ordorica R et al: Devastating complications after brachytherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *BJU Internat.* 2004;93:31–5.
61. Mileusnić D, Durbaba M. *Radijaciona onkologija, Alta Nova 2012, Beograd.*
62. Pfengfei W, Yiguang L, Yongzhong L, Liping C, TRUS Image segmentation driven by narrow band contrast pattern using shape space embedded level sets in: Jian, Y., Fang, F., Changyin, S. (Eds.), *Intelligent Science and Intelligent Data Engineering: Lecture Notes in Computer Science.* Springer–Verlag, Berlin, Heidelberg, 2013:pp 339–46.
63. Merrick G, Zelefsky M, Sylvester J, Nag S, Bice W. American Brachytherapy Society – Prostate Low–Dose Rate Task Group. www.americanbrachytherapy.org/ABS/document-server/?cfp=ABS/assets/file/public/consensus-statements/prostate_low-doseratetaskgroup.pdf
64. Cox J, Grignon D, Kaplan R, Parsons J, Schellhammer P. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37: 1035– 1041.
65. Lawton, DeSilvio M, Lee W, Gomella L, Grignon D, Gillin M et al. Results of a prospective multi–institutional phase II trial (RTOG 98–05) of transrectal ultrasound guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60(1):S184–5.
66. Lawton C, Hunt D, Lee W, Gomella L, Grignon D, Gillin M, Morton G, et al. Long Term Results of a Phase II Trial of Ultrasound–Guided Radioactive Implantation of the Prostate for Definitive Management of Localized Adenocarcinoma of the Prostate (RTOG 98–05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):1–7.
67. Grimm P, Blasko J, Sylvester J, Meier R, Cavanagh W 10–year biochemical (prostate–specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):31–40.
68. Aaltomaa S, Kataja V, Lahtinen T, Palmagren J–E, Forsell T. Eight years experience of local prostate cancer treatment with permanent ¹²⁵I seed brachytherapy – Morbidity and outcome results. *Radioth Oncol* 2009;91:213–6.
69. Kindts I, Stellamans K, Billiet I, Pottel H, Lambrecht A: ¹²⁵I brachytherapy in younger prostate cancer patients: Outcomes in low– and intermediate–risk disease. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(9):707–13.
70. Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, Otheguy J, Rabinowitz R, et al. Evolution of techniques for ultrasound–guided palladium 103 brachytherapy in 950 patients with prostate cancer. *Tech Urol.* 2000;6(2):128–34.
71. Zhou Z, Yan W, Zhou Y, Zhang F, Li H, Ji Z. ¹²⁵I low–dose–rate prostate brachytherapy and radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Oncol Lett.* 2019;18(1):72–80.
72. Zuber S, Weitz S, Baaske D, Schoepe M, Stevens S, Bodis ,Zwahlen D. Iodine–125 seed brachytherapy for early stage prostate cancer: a single–institution review. *Radiat Oncol* 2015;10:49–61.

73. Gomez-Iturriaga PA, Crook J, Borg J, Ma C. Biochemical disease-free rate and toxicity for men treated with iodine-125 prostate brachytherapy with $d(90) \geq 180$ Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(2):422-7.
74. Goldner G, Potter R, Battermann J, Schmid P, Kirisits C, Sljivic S, van Vulpen M. Comparison of seed brachytherapy or external beam radiotherapy (70 Gy or 74 Gy) in 919 low-risk prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol.* 2012;188(4):305-10.
75. Maki S, Itoh Y, Kubota S, Okada T, Nakahara R, Ito J et al. Clinical outcomes of 125I brachytherapy with and without external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: results from 300 patients at a single institution in Japan. *J Radiat Res.* 2017;58(6): 870-80.
76. Pinkawa M, Asadpur B, Piroth M, Gagel B, Nussen S, Kehl M et al. Health-related quality of life after permanent I-125 brachytherapy and conformal external beam radiotherapy for prostate cancer – a matched-pair comparison. *Radiother Oncol.* 2009;91:225-31.
77. Buron C, Le Vu B, Cosset J, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(3):812-22.
78. Talcott J, Clark J, Stark P, Mitchell S. Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: A survey of patients previously treated. *J Urolog.* 200;166;494-9.
79. Farnel D, Mandal P, Ananadas , Routledge J, Burns M, Logue J et al. Development of a patient-reported questionnaire for collecting data following prostate brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2006;80:62-8.
80. Yamada Y, Rogers L, Demanes J, Morton G, Prestige B, Pouliot J et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachyther.* 2010;97:136-42.
81. Ghadjar P, Oesch S, Rentsch C, Rentsh C, Isaak B, Cihoric N et al. Late toxicity and five year outcomes after high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2014, 9:12-9.
82. Yoshioka Y, Konishi K, Oh R-J, Sumida I, Yamazaki H, Nakamura S et al: High-dose-rate brachytherapy without external beam irradiation for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2006;80:62-8.
83. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: A retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:213-20.
84. Tselis N, Tunn U, Chatzikonstantinou G, Milickovic N, Baltas D, Markus et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: a hypofractionated two-implant approach in 351 consecutive patients. *Radiat Oncol.* 2013;8:115.
85. Hoskin P, Rojas A, Lowe G, Bryant L, Ostler P, Hughes R et al. High-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012, 82:1376-84.
86. Martinez A, Demanes J, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson S. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(5):481-8.

87. Prada P, Cardenal J, Blanco AG et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction for the treatment of favorable stage prostate cancer: Toxicity and long-term biochemical results. *Radioth Oncology*. 2016;116:411–6.
88. Cendales R, Alwers E, Cifuentes J et al. High-dose-rate brachytherapy delivered in two fractions as monotherapy for low-risk prostate cancer. *J Contemp Brachyther* 2015;7(1):10–6.
89. Barkati M, Williams SG, Foroudi F et al.: High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012, 82:1889–96.
90. Kukielka AM, Dąbrowski T, Walasek T, Olchawa A, Kudzia R, Dybek D. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer—Single-institution results of the extreme fractionation regimen. *Brachyther*. 2015;14(3):359–65.
91. Strouthos I, Tselis N, Chatzikonstantinou G, Butt S, Baltas D, Bon D et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer. *Radioth Oncol* 2018;126:270–7.
92. Incrocci L. Radiotherapy for prostate cancer and sexual health. *Transl Androl Urol*. 2015; 4(2):124–30.
93. Kupelian A, Willoughby R, Reddy A, Klein A, Mahadevan A Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1424–30.
94. Cahlon O, Zelefsky J, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(2):330–7.
95. King R, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):217–21.
96. Katz A, Kang J. Stereotactic body radiotherapy with or without external beam radiation as treatment for organ confined high-risk prostate carcinoma: a six year study. *Radiother Oncol*. 2014;9:1. doi: 10.1186/1748-717X-9-1.
97. D’Amico A, Whittington R, Malkowicz B et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002;95(2):281–6.
98. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B. et al. 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(4):1056–63.
99. Kuban D, Tucker S, Dong L, Starkschall G, Huang E, Cheung R et al. Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70(1):67–74.
100. Zietman L, Bae K, Slater D, Shipley U, Efstathiou A, Coen J. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95–09. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1106–11.
101. Grewal A, Schonewolf C, JeongMin E, Chao H-H, Both S, Lam S et al. Four-Year Outcomes From a Prospective Phase II Clinical Trial of Moderately Hypofractionated Proton Therapy for Localized Prostate Cancer. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(4):713–22.

102. Milecki T, Antczak A, Kwias Z, Milecki P. Hormone therapy in combination with radiotherapy in the treatment of prostate cancer: why and in which group of patients?. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015; 19(1): 1–5.
103. Lee K. Radiation therapy combined with hormone therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2006;16(1):20–8.
104. Akre O, Garmo H, Adolfsson J et al. Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: A nationwide study in PCBaSe Sweden. *Eur Urol* 2011;60:554–63.
105. Ziaran S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer – Diagnostic and Therapeutic Advances*, pp. 337–356. Ed. P. Spiess, InTech 2011, Rijeka, Croatia.
106. Denmeade R, Isaacs T in *Cancer Medicine* 5th edn. (eds. Bast C et al.) 765–76 (B.C. decker, Inc., Hamilton Ontario. 2000).
107. Sanguineti G, Marcenaro M, Franzone P, Foppiano F, Vitale V. Neoadjuvant androgen deprivation and prostate gland shrinkage during conformal radiotherapy. *Radioth Oncol*. 2003;66(2): 151–7.
108. Lamb D, Denham J, Mameghan H, Joseph D, Turner S, Matthews J et al. Acceptability of short term neo–adjuvant androgen deprivation in patients with locally advanced prostate cancer. *Radioth Oncol*. 2003;68: 255–67.
109. Walsh C. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol*. 1998;160(6):2418–24.
110. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol*. 2007;177:540–5.
111. Hadži–Đokić J. Radikalna prostatektomija, Lokalizovani karcinom prostate, I izdanje, str.65–77, urednik J. Hadži–Đokić, Elit Medica, 2005, Beograd.
112. Yates J, Sawczuk I, Munver R. Complications of laparoscopic and robotic radical prostatectomy https://laparoscopy.blogs.com/prevention_management_3/
113. Fujimura T, Fukuhara H, Taguchi S et al. Robot–assisted radical prostatectomy significantly reduced biochemical recurrence compared to retro pubic radical prostatectomy *BMC. Cancer* 2017;17:454 DOI 10.1186/s12885–017–3439–6 (open access)
114. Milonas D, Venclovas Z, Gudnaviciene I, Zviniene K, Matjosaitis AJ. Long–term oncological outcomes for young men undergoing radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Hindawi BioMed Research Intern*. 2017; open access. <https://doi.org/10.1155/2017/9858923>
115. Mitsuzuka K, Koie T, Narita S, Kaiho Y, Yoneyama T, Tsuchiya N et al. Pathological and oncological outcomes of elderly men with clinically localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(12)1238–42.
116. Wilt T, Brawer M, Jones K, Barry M, Aronson W, Fox S et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(3):203–13.
117. IAEA Human Health Reports No.11, Strategies for the management of localized prostate cancer: A strategies for radiation oncologists, IAEA Vienna 2014.
118. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, Schultz D, Fondurulia J, Chen M et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome

- after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):1164–72.
119. Zelefsky M, Fuks Z, Chan H, et al. Ten-year results of dose escalation with 3-dimensional conformal radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(suppl 2):S149–S150.
 120. Grimm P, Sylvester J. Advances in Brachytherapy. *Rev Urol*. 2004;6(Suppl 4):S37–S48.
 121. Demanes J, Ghilezan I. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. 2014;13(6):529–41.
 122. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Casodex (film tableta), Sažetak karakteristika leka, www.alms.gov.rs
 123. Pfeiffer D, Sutlief S, Feng W, Pierce H, Kofler. AAPM Task Group 128: Quality assurance tests for prostate brachytherapy ultrasound systems. *Med Phys* 2008;35:5471–89.
 124. Damore S, Syed N, Puthawala A, Sarma A. Needle displacement during HDR brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(5):1205–11.
 125. Dinkla A, Pieters B, Koedooder K, van Wieringen N, van der Laarse R, Bel A. Prostate volume and implant configuration during 48 hours of temporary prostate brachytherapy: limited effect of oedema. *Radiat Oncol* 2014;9:272. <http://www.radiationoncology.com/content/9/1/272>
 126. ICRU Report No.58, Dose and volume specification for reporting Interstitial therapy. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 1997;30.
 127. Charalabopoulos K, Golias C, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Batistatou A. Quality of life in patients suffering from prostate adenocarcinoma. A global approach. *Hipokratia*. 2005;9(1):7–16.
 128. van Andel G, Bottomley A, Fossa D, Efficace F, Coens C, Guerif S et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2008;44(16):2418–24.
 129. Abramowitz C, Li T, Buyyounouski K, Ross E, Uzzo G, Pollack A, Horwitz M. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer*. 2008;112(1):55–60.
 130. Stone B, Coleman N, Anscher S, McBride H. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol*. 2003;4:529–536.
 131. Sullivan L, Williams SG, Tai KH, Foroudi F, Cleeve L, Duchesne GM. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2009;91:232–6.
 132. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR, et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data from CaPSURE. *J Urol*. 2007;178:529–34.
 133. Milošević N, Ristanović D, Marić D, Rajković K. Morphology and classification of large neurons in the adult human dentate nucleus: a quantitative study. *Neurosci Lett*. 2010;468:59–63.
 134. Ristanović D, Milošević N, Stefanović B, Marić D, Rajković K. Morphology and classification of large neurons in the adult human dentate nucleus: a qualitative and quantitative analysis of 2D images. *Neurosci Res*. 2010;67:1–7.


135. Milošević N, Ristanović D, Jelinek F, Rajković K. Quantitative analysis of dendritic morphology of the alpha and delta retinal ganglion cells in the rat: a cell classification study. *J Theor Biol.* 2009;259:142–50.
136. Meertens H, Borger J, Steggerda M, Blom A. Evaluation and optimization of interstitial brachytherapy dose distribution. In: Mould RF, Battermann JJ, Martinez AA, Speiser BL, editors. *Brachytherapy from radium to optimization.* Veenendaal, The Netherlands: Nucletron International; 1994. pp. 300–6.
137. Mehta A, Mehta H, Manjunath T, Ardil C. A Multi-layer Artificial Neural Network Architecture Design for Load Forecasting in Power Systems. *Int J Appl Mathem Comp Sci.* 2007;4:227–40.
138. Gulliford S, Webb S, Rowbottom C, Corne D, Derlaney D. Use of artificial neural networks to predict biological outcomes for patients receiving radical radiotherapy of the prostate. *Radiother Oncol.* 2004;7:3–12.
139. Sapna S, Tamilarasi A, Kumar P. Backpropagation learning algorithm based on Levenverg–Marquardt algorithm. *The Fourth International Workshop on Computer Networks & Communications 2012.* doi 10.5121/csit.2012.2438.
140. Smith L, Lewis C, Bauman G, Rodrigues G, D'Souza D, Ash R et al. Prostate volume contouring: a 3D analysis of segmentation using 3DTRUS, CT, and MR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 15;67(4):1238–47.
141. Dabić–Stanković K, Rajković K, Aćimović M, Milošević N, Stanković J. A Quantitative Analysis of Two–Dimensional Manually Segmented Transrectal Ultrasound Axial Images in Planning of High Dose Rate Brachytherapy for Prostate Cancer. *Vojnosanit Preg.* 2017;74(5):420–7.
142. Al–Qaisieh B. Pre– and post–implant dosimetry: an inter–comparison between UK prostate brachytherapy centers. *Radioth Oncol.* 2003;66: 181–3.
143. Davis B, Horwitz E, Lee W.R, Crook J, Stock R, Merrick G. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:6–19.
144. White E, Kamrava M, Demarco J, Park C–J, Wang P–C et al. High-Dose-Rate Prostate Brachytherapy Consistently Results in High Quality Dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):543–8.
145. Tubiana M. Repopulation in Human Tumors: A Biological Back–Ground for Fractionation in Radiotherapy *Acta Oncol* 1988;27 – Published online: 08 Jul 2009 doi.org/10.3109/02841868809090328.
146. Kay K, Dolcy K, Bies R, Shah D. Estimation of Solid Tumor Doubling Times from Progression–Free Survival Plots Using a Novel Statistical Approach. *AAPS J.* 2019;21:27 <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0302-5>.
147. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85–31. *J Clin Oncol.* 2009; 27(13):2137–43.
148. Mendez L, Morton G. High dose–rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018; 7(3): 357–70.
149. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G, Bryant L. High–dose–rate brachytherapy with two or three fractions as monotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Radioth Oncol* 2014; 112: 63–7.

150. Nicholson H, Al-Hakeem Y, Maldonado J, Tse V. Management of bladder neck stenosis and urethral stricture and stenosis following treatment for prostate cancer. *Trans Androl Urol.* 2017;6(2): S92–102.
151. Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Vcini F, Brabbins B et al. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):204–12.
152. Drodge C, Boychak O, Patel S, Usmani N, Amanie J, Parliament M et al. Acute toxicity of hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Curr Oncol* 2015;22(2) doi: <http://dx.doi.org/10.3747/co.22.2247>
153. Marzi S, Saracino B, Petrongari M, Arcangeli S, Gomellini S, Arcangeli G, et al. Modeling of alpha/beta for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;(28):117. doi: 10.1186/1756-9966-28-117.
154. Stanković J, Proučavanje uticaja primene novih metoda fizičko-tehničke kontrole na kvalitet brahiradioterapije visokim intenzitetom doze jonizujućeg zračenja, Fakultet za fizičku hemiju, Beograd 1995.
155. Simonović J, Vuković J, Ristanović D, Radovanović R, Popov D. Biofizika u medicini, Medicinska knjiga–Medicinske komunikacije 1997, str.5–36.
156. Jia X, Ren L, Cai J. Clinical implementation of AI technologies will require interpretable AI models. *Point/Counterpoint*, 2020;47(1). <https://doi.org/10.1002/mp.13891>

9. ПРИЛОЗИ

Прилог 1

Одлука етичког комитета Опште болнице Медицински систем Београд.



MEDICINSKI SISTEM BEOGRAD
OPŠTA BOLNICA

ETIČKI ODBOR

U Beogradu, 23.01.2018. god.

ODLUKA

za korišćenje kliničkih i terapijskih podataka o pacijentima u okviru doktorske disertacije pod radnim nazivom " INDIVIDUALIZACIJA DOZE I FRAKCIONIRANJA U INTERSTICIJALNOJ MONO-BRAHITERAPIJI VISOKIM BRZINAMA DOZE KOD PACIJENATA SA LOKALIZOVANIM KARCINOMOM PROSTATE " koja je prijavljena na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu


Na osnovu molbe Prim mr sci.med. dr Kate Dabić-Stanković od 22.01.2018.god. Etički odbor MSB na svojm sastanku održanom 23.01.2018.god. doneo je odluku da se odobrava korišćenje kliničkih i terapijskih podataka pacjenata kod kojih je sprovedena intersticijalna brahiterapija tumora prostate, kao jedini vid terapije na Odeljenju brahiterapije Opšte bolnice Medicinski sistem Beograd.

- Klinički i terapijski podaci o pacijentima će biti korišćeni u skladu sa načelima profesionalne etike u obavljanju zdravstvene delatnosti.
- Rezultati do kojih će se doći u toku izrade doktorske teze i koji će biti objavljeni u tezi i naučnim i stručnim radovima, ne mogu ugroziti postignute efekte lečenja, a direktno će doprineti dokumentovanju efikasnosti primenjenog lečenja kod ove grupe pacijenata.

Prof. Dr sci.med. dr Ljiljana Radošević-Jelić

Prof. Dr sci.med. dr Miodrag Aćimović

Bratislav Stanić dipl. pravnik



Vojvode Stepe 323, 11000 Beograd, Tel/fax 011/3970 666, 3970 999
Mob: 063 3970 99, 065 3970 999 , e-mail: medicinskisistem@gmail.com
T.R. 165-18130-72; PIB 105337790, MB 17701231

Прилог 2

Сагласност пацијента (формулар).



SAGLASNOST ZA KORIŠĆENJE KLINIČKIH PODATAKA O LEČENJU (U SVRHU ISPITIVANJA/ISTRAŽIVANJA)

Prezime i ime _____

Datum rođenja 20.07.17

Saglasan sam da se klinički podaci o sprovedenoj terapiji u Opštoj bolnici Medicinski sistem Beograd i podaci o rezultatima terapije mogu koristiti u svrhu procene njene efikasnosti.

Procena rezultata terapije može se vršiti interno i/ili u svrhu objavljivanja rezultata lečenja na stručnim skupovima, u obliku stručnih i naučnih radova, specijalističkih, master i doktorskih radova. Klinički podaci se neće koristiti u komercijalne svrhe.

Pre bilo kakvog pristupa kliničkim podacima neophodno je pribaviti odobrenje Etičkog odbora Opšte bolnice Medicinski sistem Beograd.

NAPOMENA: Vaš identitet kao i klinički podaci dostupni su isključivo Opštoj bolnici Medicinski sistem Beograd i za potrebe istraživanja ovi podaci će biti kodirani, te će Vaš identitet biti u potpunosti zaštićen.

Pacijent



Прилог 3

Табела ПЗ. Подаци о леченим пацијентима

(PSA₀ – вредност PSA пре почетка терапије, Претх. Th: 0–без, 1–TUR, 2–EBRT, 3–ADT; St. органа: 0–без/1–са, 1–м. бешика, 2–уретра, 3–остало; Субј. проц.: 0–добро, 1–подношљиво, 2–лоше)

Паци. No.	Доб	PSA ₀ (ng/ml)	GS	V _{pc} (ml)	Ризик	TNM	Претх. Th	St. органа	Субј. проц.
1.	62	7.2	5	38	1	100	0	11	100
2.	71	7.0	6	44	2	200	0	21	100
3.	76	2.3	5	70	1	100	0	31	90
4.	79	7.5	6	41	2	200	3	0	100
5.	56	8.1	6	38	2	200	3	0	100
6.	82	16.3	7	40	2	200	3	11	80
7.	70	9.7	8	45	3	200	0	0	100
8.	70	12	5	35	2	200	3	0	100
9.	65	6	5	75	1	200	0	0	100
10.	78	5.5	5	60	1	200	0	1121	100
11.	76	5.6	5	70	1	200	0	0	100
12.	74	12.3	6	30	2	200	3	0	100
13.	77	11.6	7	86	2	200	3	31	100
14.	74	14	7	68	2	200	3	0	100
15.	79	7.5	7	46	2	200	3	11	90
16.	76	14.1	7	73	2	200	3	0	100
17.	75	13	7	58	2	200	3	0	100
18.	68	10	7	40	2	200	3	11	100
19.	72	26	7	74	2	200	0	0	100
20.	72	18.3	7	36	2	200	1	31	100
21.	70	0.6	5	24	2	200	1	0	100
22.	78	13.6	6	80	2	200	3	2131	100
23.	58	12.6	6	35	3	200	0	0	100
24.	75	7.3	6	68	2	200	0	21	90
25.	81	14.1	6	57	2	200	0	21	100
26.	63	10.3	6	59	2	200	0	11	100
27.	72	10	7	40	3	200	0	21	100
28.	68	60	6	37	3	200	3	11	90
29.	68	15	8	65	3	200	3	0	100
30.	75	25.7	7	34	3	300	3	31	80
31.	69	8.4	8	42	3	200	3	0	100
32.	61	5.8	6	35	1	200	0	0	100
33.	62	6.0	6	21.4	2	200	2	31	100
34.	78	10.8	6	90	3	300	2	21	90
35.	60	15.0	7	51	2	210	3	0	100

Прилог 4.

Табела П4. Релевантни параметри за процену успешности HDR–BT код свих лечених пацијената

(PSA₀ – вредност PSA пре почетка терапије, nadir – најнижа постигнута вредност PSA, PSA_{зк} – вредност PSA на задњој контроли, BFS – биохемијска контрола болести, OS – укупно преживљавање)

Пац. No.	PSA ₀ (ng/ml)	nadir (ng/ml)/месец	PSA _{зк} (ng/ml)/месец	Компликације (касне)	BFS	OS	Узрок смрти
1.	7.2	0,27 / 60	0,28 / 117	/	+	+	/
2.	7.0	0,32 / 4	7,8/ 58	/	–	+	/
3.	2.3	0,18 / 111	0,18 / 111	/	+	+	/
4.	7.5	0,002 / 6	0,3 / 118	Сужење уретре (G3)	+	+	/
5.	8.1	0,01 / 12	0,03 / 118	/	+	+	/
6.	16.3	0,003 / 12	0,08/ 24	/	+	–	Са жeluдац
7.	9.7	0,002 / 12	0,05 / 61	/	+	–	природна
8.	12	0,26 / 7	3,39 / 101	/	+	+	/
9.	6	0,04 / 6	0,04 / 102	/	+	+	/
10.	5.5	0,04 / 6	0,04 / 97	Сужење уретре (G3)	+	+	/
11.	5.6	0,01 / 24	0,16 / 97	/	+	+	/
12.	12.3	0,01 / 60	0,01 / 95	/	+	+	/
13.	11.6	0,1 / 4	0,2 / 95	/	+	+	/
14.	14	0,04 / 3	0,2 / 24	Сужење уретре (G3)	+	–	природна
15.	7.5	0,5 / 5	0,5 / 63	/	+	–	природна
16.	14.1	0,03 / 5	0,03 / 95	Сужење уретре (G3)	+	+	/
17.	13	0,05 / 36	0,05 / 93	/	+	+	/
18.	10	0,02 / 60	0,02 / 89	/	+	+	/
19.	26	0,24 / 13	0,24 / 13	Сужење уретре (G3)	+	–	сепса ПО
20.	18.3	0,14 / 84	0,14 / 84	/	+	+	/
21.	0.6	0,15 / 57	0,15 / 81	Дизурија (G2)	+	+	/
22.	13.6	0,003 / 6	0,02 / 79	Проктитис (G1)	+	+	/
23.	12.6	0,02 / 60	0,02 / 79	/	+	+	/
24.	7.3	0,04 / 60	0,04 / 77	/	+	+	/
25.	14.1	0,3 / 5	0,4 / 72	/	+	+	/
26.	10.3	0,02 / 13	0,4 / 69	/	+	+	/
27.	10	0,5 / 6	5,2 / 68	/	–	+	/
28.	60	0,35 / 5	3,5 / 58	/	+	+	/
29.	15	0,04 / 36	0,04 / 54	/	+	+	/
30.	25.7	0,3 / 4	1,0 / 51	/	+	+	/
31.	8.4	0,1 / 24	0,1 / 37	/	+	+	/
32.	5.8	0,17 / 23	0,21 / 34	/	+	+	/
33.	6.0	0,41 / 24	0,41 / 33	/	+	+	/
34.	10.8	0,65 / 31	0,65 / 31	/	+	+	/
35.	15.0	0,33 / 22	0,33 / 24	/	+	+	/

Прилог 5

Табела П5. Дозно–волумни подаци за сваког пацијента са локализованим СаР лечених моно–HDR–BT добијени у току компјутерског планирања терапије

(V_{pc} – израчуната запремина простате – TRUS; $V_{100\%}$ – запремина простате обухваћена 100% изодозом; $V_{85\%/V_{pc}}$, $V_{100\%/V_{pc}}$, $V_{150\%/V_{pc}}$ и $V_{200\%/V_{pc}}$ – однос запремине простате обухваћене 85%, 100%, 150% и 200% изодозом и израчуната запремина простате; V_p – запремина простате одређена у току СТ или MRI прегледа; остали коришћене скраћенице су раније објашњене)

Пац. No.	V_{pc} (ml)	$V_{100\%}$ (ml)	$V_{85\%/V_{pc}}$	$V_{100\%/V_{pc}}$	$V_{150\%/V_{pc}}$	$V_{200\%/V_{pc}}$	V_p (ml)	V_{pc}/V_p	TD (Gy)	Fr.	EQD ₂ (Gy)	BED (Gy)
1.	38	50	1.7	1.4	0.7	0.3	38	1.0	32	3	88	146
2.	44	52	1.6	1.2	0.4	0.2	44	1.0	47	4	139	231
3.	70	56	1.0	0.8	0.3	0.2	70	1.0	36	3	108	180
4.	41	50	1.6	1.2	0.5	0.2	30	1.4	30	3	78	130
5.	38	36	1.2	0.9	0.4	0.2	40	1.0	44	3	123	205
6.	50	58	1.5	1.2	0.5	0.2	40	1.3	47	4	139	231
7.	44	51	1.5	1.2	0.5	0.2	70	0.6	42	4	114	189
8.	35	46	1.7	1.3	0.5	0.2	35	1.0	48	4	144	240
9.	73	59	1.0	0.8	0.3	0.1	42	1.7	48	4	144	240
10.	50	65	1.7	1.3	0.5	0.3	60	0.8	48	4	144	240
11.	69	68	1.3	1.0	0.4	0.2	40	1.7	50	4	155	258
12.	30	48	2.0	1.5	0.6	0.3	30	1.6	52	4	166	277
13.	85	78	1.2	0.9	0.3	0.1	55	1.6	57	4	197	328
14.	64	76	1.5	1.2	0.4	0.2	45	1.4	56	4	190	318
15.	47	74	2.0	1.6	0.6	0.2	30	1.6	54	4	179	298
16.	74	84	1.5	1.2	0.4	0.2	40	1.9	56	4	190	318
17.	58	76	1.7	1.3	0.5	0.2	30	1.9	56	4	190	318
18.	68	74	1.4	1.1	0.4	0.1	40	1.7	56	4	190	318
19.	74	87	1.5	1.2	0.4	0.2	68	1.1	56	4	190	318
20.	36	52	1.9	1.4	0.5	0.2	18	2.0	54	4	179	298
21.	23	35	2.1	1.6	1.7	0.3	20	1.3	55	4	184	307
22.	83	100	1.6	1.2	0.4	0.2	80	1.0	55	4	184	307
23.	42	70	2.1	1.7	0.6	0.3	43	1.0	52	4	166	277
24.	58	79	1.8	1.4	0.5	0.2	68	0.9	53	4	173	288
25.	57	69	1.6	1.2	0.4	0.3	50	1.1	54	2	179	298
26.	59	90	2.0	1.6	0.5	0.2	26	2.3	54	4	179	298
27.	40	58	1.9	1.5	0.5	0.2	40	1.0	50	4	155	258
28.	42	86	2.1	2.7	0.7	0.3	37	1.1	42	3	114	189
29.	74	112	2.0	1.6	0.5	0.2	65	1.1	57	4	197	328
30.	63	89	1.8	1.4	0.5	0.2	34	1.8	56	4	190	318
31.	53	97	2.3	1.8	0.6	0.2	47	1.1	56	4	190	318
32.	50	69	1.8	1.4	0.5	0.2	35	1.4	56	4	190	318
33.	43	54	1.6	1.2	0.4	0.2	21	2.0	40	3	131	218
34.	66	106	2.1	1.6	0.5	0.2	60	1.1	36	3	108	180
35.	49	59	1.5	1.2	0.5	0.2	51	1.0	50	4	155	258

Прилог 6

UPITNIK (QOB-P1)

KOMPLIKACIJE KOD PACIJENATA OBOLELIH OD KARCINOMA PROSTATE LEČENIH BRAHITERAPIJOM

Radi ispitivanja pojave komplikacija kod pacijenata lečenih brahiterapijom u našoj ustanovi, molimo Vas da nam što iskrenije odgovorite na postavljena pitanja tako što ćete zaokružiti broj kojim se kvalifikuje Vaš odgovor. Podaci koje ste nam dali ostaće strogo poverljivi. Možete odbiti da učestvujete u istraživanju, bez ikakvog uticaja na dalji tok vašeg lečenja.

Godina rođenja	
Moji inicijali su:	
Datum popunjavanja	___ / ___ / ____

Pre brahiterapije

Tokom poslednjih mesec dana:				
	Ne	Malo	Prilično	Mnogo
Mokrim danju (više od 6 puta).	1	2	3	4
Mokrim noću (više od jednom).	1	2	3	4
Osećam bol pri mokrenju.	1	2	3	4
Mokrenje traje preko 2 min.	1	2	3	4
Ne namerno ispuštam urin.	1	2	3	4
Svakodnevene aktivnosti su mi ograničene zbog problema sa mokrenjem.	1	2	3	4
Imam osećanje nadutosti u stomaku.	1	2	3	4
Pojavljuje se krv u stolici.	1	2	3	4
U kojoj meri ste zainteresovani za seks?	4	3	2	1
Seksualno sam aktivan.	4	3	2	1
Imam probleme sa erekcijom.	1	2	3	4
Osećam se nelagodno u vezi seksualne prisnosti.	1	2	3	4
Očekujem da mi se tegobe posle sprovedene brahiterapije smanje.	4	3	2	1
Imam problema sa srcem, pritiskom i krvotokom.	1	2	3	4
Postavljena pitanja u anketi su jasna.	4	3	2	1

Прилог 7

UPITNIK (QOB-P2)

KVALITET BRAHITERAPIJE KOD PACIJENATA LEČENIH OD KARCINOMA PROSTATE

Radi ispitivanja pojave komplikacija kod pacijenata lečenih brahiterapijom u našoj ustanovi, molimo Vas da nam što iskrenije odgovorite na postavljena pitanja tako što ćete zaokružiti broj kojim se kvalifikuje Vaš odgovor. Podaci koje ste nam dali ostaće strogo poverljivi. Možete odbiti da učestvujete u istraživanju, bez ikakvog uticaja na dalji tok vašeg lečenja.

Godina rođenja	
Moji inicijali su:	
Datum popunjavanja	___ / ___ / ____

Više od šest meseci posle sprovedene brahiterapije

Tokom poslednjih mesec dana:				
	Ne	Malo	Prilično	Mnogo
Mokrim danju (više od 6 puta).	1	2	3	4
Mokrim noću (više od jednom).	1	2	3	4
Osećam bol pri mokrenju.	1	2	3	4
Mokrenje traje preko 2 min.	1	2	3	4
Ne namerno ispuštam urin.	1	2	3	4
Svakodnevne aktivnosti su mi ograničene zbog problema sa mokrenjem.	1	2	3	4
Imam osećanje nadutosti u stomaku.	1	2	3	4
Pojavljuje se krv u stolici.	1	2	3	4
U kojoj meri ste zainteresovani za seks?	4	3	2	1
Seksualno sam aktivan.	4	3	2	1
Imam probleme sa erekcijom.	1	2	3	4
Osećam se nelagodno u vezi seksualne prisnosti.	1	2	3	4
Mislim da su se pojavili novi zdravstveni problemi, kao posledica lečenja.	1	2	3	4
Zadovoljan sam zdravstvenim stanjem posle terapije.	4	3	2	1

Прилог 8

Табела П8. Параметри слике делинеираног аксијалног пресека „капсуле“ простате

Пацијент бр.	A_s				D_{max}			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
12	15,4	11,9	14,4	16,6	1,15	1,18	1,17	1,20
7	10,0	9,1	10,0	9,1	1,21	1,21	1,20	1,18
13	8,9	10,2	8,4	10,3	1,13	1,17	1,18	1,20
8	11,8	12,0	9,9	11,9	1,16	1,21	1,20	1,21
16	11,4	11,8	11,6	11,0	1,24	1,25	1,24	1,16
5	11,2	12,4	8,7	7,7	1,27	1,17	1,25	1,24
14	18,5	12,8	14,1	16,4	1,16	1,17	1,17	1,16
18	14,1	15,0	11,9	14,5	1,20	1,19	1,16	1,18
17	14,4	16,0	15,6	14,8	1,16	1,19	1,18	1,20
15	13,3	13,8	15,0	13,6	1,16	1,17	1,17	1,17
19	11,6	14,7	10,8	11,3	1,16	1,19	1,16	1,16
20	15,6	16,5	16,2	15,3	1,20	1,20	1,21	1,19
23	16,9	14,7	14,9	16,0	1,21	1,20	1,21	1,21
24	13,5	12,2	13,0	11,4	1,20	1,16	1,19	1,16
25	15,1	11,9	11,5	13,6	1,21	1,19	1,17	1,20
28	10,2	10,7	9,4	9,1	1,27	1,31	1,26	1,30
Srednja vrednost	13,2	12,9	12,2	12,6	1,19	1,20	1,19	1,19
SE	2,7	2,1	2,6	2,8	0,04	0,04	0,03	0,04

Прилог 9

Табела П9. Укупна доза (TD), индекс покривености ($CI_{100\%}$), измерени нивои PSA (EXP) и предвиђене вредности добијене применом MANN модела

Пацијент	Ризик	TD , Gy	$CI_{100\%}$	PSA (EXP), ng/ml	PSA (MANN), ng/ml
1	nizak	32	1,01	0,870	0,625
1	nizak	32	1,01	1,000	0,625
1	nizak	32	1,01	0,800	0,625
1	nizak	32	1,01	0,560	0,625
1	nizak	32	1,01	0,280	0,625
1	nizak	32	1,01	0,270	0,625
1	nizak	32	1,01	0,580	0,625
1	nizak	32	1,01	0,250	0,625
2	srednje/visok	32	1,18	0,320	3,818
2	srednje/visok	32	1,18	2,760	3,818
2	srednje/visok	32	1,18	3,350	3,818
2	srednje/visok	32	1,18	4,380	3,818
2	srednje/visok	32	1,18	7,800	3,818
2	srednje/visok	32	1,18	0,160	3,818
3	nizak	36	0,80	0,800	0,626
3	nizak	36	0,80	0,800	0,626
3	nizak	36	0,80	0,500	0,626
3	nizak	36	0,80	0,500	0,626
3	nizak	36	0,80	0,400	0,626
3	nizak	36	0,80	0,400	0,626
3	nizak	36	0,80	0,180	0,626
3	nizak	36	0,80	0,050	0,626
4	srednje/visok	30	1,23	0,010	0,183
4	srednje/visok	30	1,23	0,002	0,183
4	srednje/visok	30	1,23	0,180	0,183
4	srednje/visok	30	1,23	0,170	0,183
4	srednje/visok	30	1,23	0,240	0,183
4	srednje/visok	30	1,23	0,413	0,183
4	srednje/visok	30	1,23	0,300	0,183
5	srednje/visok	44	0,93	0,010	0,038
5	srednje/visok	44	0,93	0,030	0,038
5	srednje/visok	44	0,93	0,030	0,038
6	srednje/visok	47	1,15	0,010	0,108
6	srednje/visok	47	1,15	0,003	0,108
6	srednje/visok	47	1,15	0,003	0,108
6	srednje/visok	47	1,15	0,080	0,108
7	srednje/visok	42	1,17	0,002	0,014
7	srednje/visok	42	1,17	0,002	0,014
7	srednje/visok	42	1,17	0,400	0,014
7	srednje/visok	42	1,17	0,002	0,014

7	srednje/visok	42	1,17	0,050	0,014
8	srednje/visok	48	1,30	0,600	1,420
8	srednje/visok	48	1,30	0,260	1,420
8	srednje/visok	48	1,30	3,090	1,420
8	srednje/visok	48	1,30	3,390	1,420
9	nizak	48	0,81	0,040	0,354
9	nizak	48	0,81	0,360	0,354
9	nizak	48	0,81	0,510	0,354
9	nizak	48	0,81	0,360	0,354
9	nizak	48	0,81	0,510	0,354
9	nizak	48	0,81	0,040	0,354
10	nizak	48	1,31	0,070	0,058
10	nizak	48	1,31	0,040	0,058
11	nizak	50	0,99	0,030	0,068
11	nizak	50	0,99	0,870	0,068
11	nizak	50	0,99	0,010	0,068
11	nizak	50	0,99	0,160	0,068
12	srednje/visok	52	1,59	0,660	0,633
12	srednje/visok	52	1,59	0,500	0,633
12	srednje/visok	52	1,59	0,020	0,633
12	srednje/visok	52	1,59	0,010	0,633
13	srednje/visok	57	0,91	0,100	0,205
13	srednje/visok	57	0,91	0,200	0,205
13	srednje/visok	57	0,91	0,100	0,205
14	srednje/visok	56	1,18	0,040	0,104
14	srednje/visok	56	1,18	0,160	0,104
15	srednje/visok	54	1,62	0,800	0,336
15	srednje/visok	54	1,62	0,500	0,336
16	srednje/visok	56	1,16	0,150	0,118
16	srednje/visok	56	1,16	0,140	0,118
16	srednje/visok	56	1,16	0,200	0,118
16	srednje/visok	56	1,16	0,150	0,118
16	srednje/visok	56	1,16	0,030	0,118
17	srednje/visok	56	1,32	0,040	0,064
17	srednje/visok	56	1,32	0,050	0,064
18	srednje/visok	56	1,09	0,050	0,175
18	srednje/visok	56	1,09	0,030	0,175
18	srednje/visok	56	1,09	0,020	0,175
19	srednje/visok	56	1	0,500	0,111
20	srednje/visok	54	1,44	3,550	2,101
20	srednje/visok	54	1,44	4,060	2,101
20	srednje/visok	54	1,44	1,750	2,101
20	srednje/visok	54	1,44	1,750	2,101
20	srednje/visok	54	1,44	0,140	2,101
21	srednje/visok	55	1,11	0,340	0,174

21	srednje/visok	55	1,11	0,660	0,174
21	srednje/visok	55	1,11	0,089	0,174
21	srednje/visok	55	1,11	0,160	0,174
22	srednje/visok	55	1,21	0,025	0,129
22	srednje/visok	55	1,21	0,003	0,129
22	srednje/visok	55	1,21	0,080	0,129
22	srednje/visok	55	1,21	0,080	0,129
22	srednje/visok	55	1,21	0,032	0,129
22	srednje/visok	55	1,21	0,093	0,129
22	srednje/visok	55	1,21	0,020	0,129
23	srednje/visok	52	1,66	0,600	0,736
23	srednje/visok	52	1,66	1,000	0,736
23	srednje/visok	52	1,66	1,200	0,736
24	srednje/visok	53	1,55	0,900	0,118
24	srednje/visok	53	1,55	0,120	0,118
24	srednje/visok	53	1,55	0,050	0,118
24	srednje/visok	53	1,55	0,040	0,118
25	srednje/visok	36	1,21	1,100	0,450
25	srednje/visok	36	1,21	0,480	0,450
25	srednje/visok	36	1,21	0,460	0,450
25	srednje/visok	36	1,21	0,400	0,450
26	srednje/visok	54	1,37	0,020	0,386
26	srednje/visok	54	1,37	0,500	0,386
26	srednje/visok	54	1,37	0,400	0,386
26	srednje/visok	54	1,37	0,400	0,386
27	srednje/visok	50	1,49	0,500	0,520
28	srednje/visok	42	2,09	3,500	0,499
29	srednje/visok	57	1,55	0,100	0,032
29	srednje/visok	57	1,55	0,040	0,032
29	srednje/visok	57	1,55	0,040	0,032
30	srednje/visok	56	1,42	0,300	0,212
30	srednje/visok	56	1,42	0,000	0,212
31	srednje/visok	56	1,84	0,017	0,065
31	srednje/visok	56	1,84	0,010	0,065
32	nizak	56	1,39	0,370	0,371
32	nizak	56	1,39	0,170	0,371
33	srednje/visok	40	1,22	0,500	0,432
33	srednje/visok	40	1,22	0,410	0,432
34	srednje/visok	36	1,61	0,500	0,496
35	srednje/visok	50	1,20	0,500	0,268