

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

***Iradierea externă a prostatei ghidată imagistic –  
eficacitate și toxicitate***

***REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

***Conducător de doctorat:*  
PROF. UNIV. DR. VIOREL JINGA**

***Student-doctorand:*  
RÎCU GABRIEL TUDOREL**

**2021**

## CUPRINS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introducere.....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>1 Anatomia și fiziologia prostatei .....</b>  | <b>4</b>  |
| 1.a Anatomia prostatei.....  | 4         |
| 1.b Fiziologia prostatei .....   | 5         |
| <b>2 Epidemiologia și etiologia cancerului de prostată.....</b>  | <b>6</b>  |
| 2.a Epidemiologia cancerului de prostată .....   | 6         |
| 2.b Etiologia cancerului de prostată.....  | 7         |
| <b>3 Metode de diagnostic și tratament în cancerul de prostată.....</b>  | <b>8</b>  |
| 3.1 Diagnosticul cancerului de prostată.....   | 8         |
| 3.2 Metode de tratament cu intenție curativă în cancerul de prostată.....  | 9         |
| <b>4 Calitatea vieții pacienților iradiați pelvin pentru cancer de prostată.....</b>   | <b>10</b> |
| 4.1 Efectele adverse digestive postiradiere pelvină și managementul lor.....   | 10        |
| 4.2 Efectele adverse urinare postiradiere pelvină și managementul lor.....   | 11        |
| 4.3 Efectele adverse asupra funcției erectile și managementul lor.....   | 11        |
| <b>5. Evaluarea modului în care evoluția PSA după iradierea cu intensitate modulată ghidată imagistic influențează recidiva biochimică și a factorilor clinici și biologici asociați cu un risc crescut de recidivă.....</b> | <b>12</b> |
| 5.1 Introducere.....   | 12        |
| 5.2 Materiale și metodă.....   | 12        |
| 5.3 Rezultate.....   | 12        |
| 5.4 Concluzii.....   | 15        |
| <b>6. Evaluarea toxicității acute și tardive după iradierea cu intensitate modulată ghidată imagistic a cancerului de prostată.....</b>  | <b>16</b> |
| 6.1. Introducere .....   | 16        |
| 6.2 Materiale și metodă.....   | 16        |
| 6.3 Rezultate.....   | 17        |
| 6.4 Concluzii .....  | 22        |
| <b>7. Contribuții personale.....</b>   | <b>22</b> |
| <b>Bibliografie selectivă.....</b>   | <b>23</b> |

## Introducere:

### Motivația alegerii temei /importanța, noutate, actualitate

Studiul efectuat în cadrul acestei teze de doctorat este un studiu prospectiv, care a inclus 252 pacienți nou diagnosticați cu CP localizat clasificați pe grupuri de risc în baza criteriilor de prognostic D'Amico, tratați cu radioterapie (RT) cu sau fără tratament hormonal (HT) în perioada 2012-2018.

Evaluarea inițială a pacienților pentru stabilirea stadiului bolii a inclus anamneza detaliată, examenul fizic complet, aprecierea clinică a stadiului tumoral local prin TR, determinarea serică a nivelului PSA, și investigațiile clinice și paraclinice necesare pentru stabilirea diagnosticului de CP conform ghidului Uniunii Europene de Urologie - EAU. Evaluarea imagistică, a constat în rezonanță magnetică nucleară (RMN) sau tomografie computerizată (CT) pelviană cu contrast pentru pacienții din grupul cu risc scăzut, CT torace și abdomen și scintigrafie osoasă (SO) pentru pacienții din grupurile cu risc intermediar și ridicat. Nivelul PSA a fost măsurat cu maxim 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului. Acolo unde a fost cazul, pacienții au fost restadializați în conformitate cu rezultatele investigațiilor. Pacienții au fost clasificați pe grupuri de risc în baza criteriilor de prognostic D'Amico în 3 grupuri de risc: grupul cu risc scăzut - Gleason  $\leq 6$ , PSA  $< 10$  ng / ml, T $\leq 2$ a; grupul cu risc intermediar cu unul dintre următoarele: Gleason 7, PSA între 10 și 20 ng / ml sau T2b; grupul cu risc crescut - Gleason 8-10, PSA  $> 20$ ,  $\geq T2c$  sau cel puțin 2 criterii din grupul de risc intermediar.

În vederea înrolării pacienților în studiu a fost elaborat protocolul de studiu și formularul de consimțământ informat al pacientului pentru participarea la un proiect de cercetare. Au fost analizați următorii parametrii clinici și paraclinici, pre și post RT: vârsta, mediul de rezidență, comorbiditățile pacientului apreciate conform Charlson Comorbidity Index (CCI), PSA total seric, funcția erectile conform chestionarului Sexual Health Inventory for Men (SHIM), toxicitatea digestivă și toxicitatea urinară – chestionarele Expanded Prostate Index Composite – Bowel (EPIC – Bowel) și Expanded Prostate Index Composite – Urinary (EPIC – Urinary).

Din cauză că nu toți pacienții cu CP tratați cu RT au putut beneficia de implantarea markerilor fiduciali (MF) din această analiză nu fac parte pacienții ce prezentau coagulopatii, cei cu timp de protrombină sau timp parțial de tromboplastina mai mare de 1,5 ori față de valorile normale, pacienții cu număr de trombocite mai mic de 50.000, de asemenea pacienții cu diabet zaharat insulinonecesitant.

Analiza finală a lotului de pacienți a subliniat faptul că un PSA nadir de 0.1ng/ml atins după finalizarea RT, cu sau fără deprivare androgenică (ADT), existența unui PSA bounce și timpul scurs până la atingerea nadirului PSA reprezintă factori predictivi pentru RB.

Reacțiile adverse ale tratamentului și modul în care acestea influențează calitatea vieții pacientului sunt esențiale în stabilirea strategiei terapeutice. Tehnicile moderne de iradiere contribuie semnificativ la scăderea toxicității acute și tardive. Sângerările rectale sunt tratabile și incidența incontinenței fecale este scăzută. De asemenea, pe parcursul elaborării planului de tratament trebuie acordată o atenție specială păstrării dozelor la nivelul rectului și canalului anal în limite acceptabile.

Rezultatele studiului nostru pot orienta identificarea unui subgrup de pacienți pentru care este necesară o monitorizare atentă a bolii și inițierea precoce a tratamentului de salvare, cu impact pozitiv asupra supraviețuirii și calității vieții.

## **1. ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA PROSTATEI**

### **1.1. Anatomia prostatei**

Prostata este o glandă de formă ovoidală compusă din elemente fibroase, glandulare și musculare situată în pelvis, adiacent rectului, vezicii urinare și musculaturii pelvine. Are dimensiunea unui castane și este formată dintr-o bază, un vârf, o suprafață anterioară, una posterioară și două suprafețe laterale. [1,2] Rolul principal al prostatei este de a produce lichidul ce intră alături de secreția veziculelor seminale în compoziția lichidului seminal, care transportă, protejează și hrănește spermatozoizii după ejaculare.

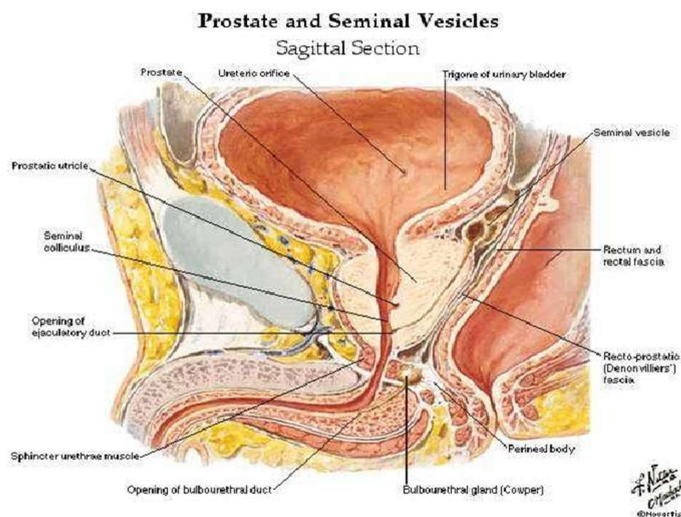


Fig. 1.1. Anatomia prostatei, raporturi cu structurile din vecinătate, secțiune sagitală – Celeste G. Kirschner. [Netter's Atlas of Human Anatomy. CPT Coding](#), Chapter: Pelvis and Perineum, Pag. 294

## 1.2. Fiziologia prostatei

Histologic, prostata este formată din glande tubuloalveolare căptușite de două straturi de celule. Glandele înglobate în stroma prostatică ce este constituită din collagen și fibre musculare netede. Această stromă fibromusculară funcționează atât pentru a controla micțiunea acționând ca un sfincter al uretrei, cât și pentru a evacua secreția prostatei în uretra în timpul ejaculării.

Funcția principală a prostatei este producerea de lichid seminal care protejează și hrănește sperma după ejaculare. Prostata contribuie cu aproximativ 30% din volumul lichidului seminal, iar veziculele seminale, testiculele și glandele bulbouretrale asigură restul de 70%. Enzimele, inclusiv fosfataza acidă și PSA, sunt secretate în lichidul seminal. Deoarece PSA este produs în principal de celulele epiteliale benigne și maligne ale prostatei și se găsește în mod normal în concentrații scăzute în ser, este un marker util pentru screeningul CP și monitorizarea post-tratament. Activitatea secretorie și creșterea prostatei este reglată de androgeni, principalul androgen circulant fiind testosteronul. [3,4]

## **2. EPIDEMIOLOGIA ȘI ETIOLOGIA CANCERULUI DE PROSTATĂ**

### **2.1. EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI DE PROSTATĂ**

#### **2.1.1. Incidența**

CP constituie una dintre cele mai redutabile probleme de sănătate în lume în special în țările dezvoltate, cu o proporție mai mare a bărbaților vârstnici în populația generală. În multe țări industrializate, acesta este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer și printre principalele cauze ale deceselor provocate de cancer.

Conform GLOBOCAN în anul 2018 în 114 țări incidența CP se află pe primul loc între cancerurile la bărbați (Fig. 2.1.). Este a doua cea mai frecvent întâlnită formă de cancer diagnosticată în populația de sex masculin după cancerul pulmonar la nivel mondial și de asemenea reprezintă o cauză importantă de deces, mortalitatea la nivel mondial situându-se pe locul 3 la bărbați după cancerul pulmonar și colorectal.

În România incidența CP raportată în anul 2018, cu 6029 de cazuri noi, s-a situat pe locul 3 la bărbați după cancerul pulmonar și cel colorectal. [5]

#### **2.1.2. Mortalitatea**

Mortalitatea prin CP a cunoscut din 1991 o scădere semnificativă, datorită nu numai screening-ului populațional dar și îmbunătățirii metodelor de tratament. În plus, odată cu introducerea pe scară largă a screening-ului prin PSA, CP a fost diagnosticat la vârste mai tinere iar numărul cazurilor de CP localizat au crescut. Astfel, de la introducerea screening-ului prin PSA, 81% din bărbații cu CP au fost diagnosticați în stadii incipiente localizate, iar incidența bolii metastatice a scăzut cu 75%. [6]

#### **2.1.3. Prevalența**

Prevalența CP poate fi estimată dintr-o varietate de surse. Mare parte din ceea ce știm astăzi despre prevalența CP în diferite părți ale lumii provine din studii de autopsie. [7,8] Dacă un grup transversal reprezentativ al unei populații este evaluat post-mortem, se poate determina frecvența CP în acel grup. Studii de autopsie au fost raportate încă din anii 1950, când o parte din lucrările clasice au fost realizate de Franks și colaboratorii. Din aceste studii a rezultat presupunerea clasică conform careia, dacă un bărbat va trăi până la 100 de ani, va avea o probabilitate de aproape 100% să dezvolte CP.

Aceste studii clinice au demonstrat că, CP este prezent la mulți pacienți care nu sunt suspecți a fi bolnavi și cu cât examinăm mai amănunțit materialul histopatologic, cu atât mai multe cazuri de CP vor fi descoperite. [9-10]

## **2.2. ETIOLOGIA CANCERULUI DE PROSTATĂ**

### **2.2.a Factorii hormonal**

Numeroase date leagă hormonii androgeni de etiologia CP. Orhiectomia duce la involuția prostatei și este recunoscută ca un regim terapeutic eficient pentru tratamentul CP. Studiile prospective nu au demonstrat o legătură directă între riscul de CP și nivelurile circulante de testosteron, dihidrotestosteron (DHT), androstendion și alți hormoni androgenici. [11]

### **2.2.2. Dieta**

Studiile efectuate au stabilit corelații puternice între consumul de grăsimi și rata mortalității prin CP. Aceste corelații au fost mai puternice pentru grăsimile saturate, care sunt în mare parte grăsimi din surse animale. Aportul crescut de carne roșie crește riscul relativ de CP de 1,5 - 2,0 ori. [12]

Consumul de lactate prezintă o asociere pozitivă, independentă de contribuția alimentelor lactate la aportul total de grăsimi saturate, prin creșterea aportului de calciu. Bărbații care au consumat cel mai mult calciu (> 2.000 mg / zi) din cauza suplimentelor - în principal antiacide - au avut un risc de 4,6 ori mai mare de a dezvolta CP în comparație cu bărbații cu un aport scăzut de calciu total. Un trio de antioxidanți alimentari a fost asociat cu reducerea riscului de CP: seleniu, vitamina E și licopenul. Leguminoasele - și în mod special soia - au fost studiate intens pentru a evalua rolul lor în prevenția CP. Există un interes considerabil pentru potențialul anticarcinogen al genisteinei, izoflavonei din soia și leguminoasele înrudite. Ceaiul verde, care conține numeroși compuși polifenolici cu potențiale proprietăți anticarcinogene, este un alt aliment vegetal aflat în prezent în curs de investigare intensă. [13,14]

### **2.2.3. Istoricul familial**

Studiile epidemiologice efectuate încă din anii 1950 au stabilit că a avea o rudă de gradul I (frate sau tată) cu CP crește riscul de aproximativ două până la trei ori, în medie de a dezvolta această boală pe durata vieții. Riscul este suplimentar crescut de vârsta fragedă la debut și de numărul mare al rudelor ce prezintă boala. Recent, studiile au identificat

modele familiale de segregare a CP asociate cu prezența mutațiilor genetice cu penetrare ridicată transmise conform modelului mendelian. Numărul de gene implicate, precum și numărul de modificări specifice ale secvenței la nivelul acestor gene, nu este cunoscut în prezent, dar se poate estima că, aceste modificări genetice explică probabil nu mai mult de 10% din toate cazurile de CP. [15]

#### **2.2.4. Genetica și influența factorilor moleculari**

În prezent, cercetătorii se focusează pe identificarea modificărilor genetice care ar putea fi implicate în etapele procesului de carcinogeneză. Există studii în desfășurare ce încearcă să identifice rolul delețiilor cromozomiale, al oncogenelor și al genelor supresoare tumorale în inițierea și progresia CP. Datele rezultate din analiza AND-ului familiilor cu risc crescut au identificat până acum cel puțin șase potențiale locusuri susceptibile pentru CP. [16-18]

#### **2.2.5. Alți factori**

Fumatul mărește incidența CP și crește și riscul diagnosticării bolii în stadii avansate, generând o mortalitate cu 43% mai mare la fumători. Expunerea profesională la cadmiu poate crește moderat riscul de CP. [19,20] Inflamația cronică sau recurentă poate avea un rol în dezvoltarea CP, așa cum s-a dovedit în multe alte tipuri de cancer. [21]

Mai multe rapoarte au sugerat o asociere între vasectomie și CP. Deși pare să nu existe o relație etiologică certă, este posibil ca bărbații supuși vasectomiei să fie mai atenți la îngrijirea sănătății și să fie mai susceptibili de a fi depistați cu CP. [22-25]

### **3. METODE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN CANCERUL DE PROSTATĂ**

#### **3.1. DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATĂ**

##### **3.1.1. Rolul examenului clinic**

Datorită programelor de screening, majoritatea bărbaților sunt asimptomatici la diagnostic. Pacienții diagnosticați cu ADKP avansat locoregional, pot prezenta simptome urinare iritative, obstructive, hematurie, hematospermie

##### **3.1.2. Rolul PSA și al altor biomarkeri cu valoare predictivă**

PSA este o protează produsă în mod normal de celulele secretoare aflate în glandele prostatei și secretată în lumen, unde în urma proteolizei devine inactivă. În CP se produce o

ruptură la nivelul membranei bazale și dezorganizare a arhitecturii lumenale, determinând trecerea PSA în circulație. Free PSA (fPSA) este o fracție a PSA, nelegată de antiproteazele plasmatiche a1-antichimotripsin și a2-macroglobulin. Un raport scăzut fPSA/PSA sugerează diagnosticul de cancer al prostatei. [26]

### **3.1.3. Rolul biopsiei prostatice**

Detecția valorilor anormale ale PSA și examenul rectal sugestiv pentru tumoră malignă, sunt urmate de biopsie prostatică transrectală ecoghidată (sunt necesare 10-12 fragmente țesut pentru stabilirea diagnosticului histopatologic) sau biopsie transperineală. [26]

### **3.1.4. Rolul investigațiilor imagistice**

Investigațiile imagistice sunt recomandate pacienților pentru descrierea tumorii și pentru stabilirea stadiului clinic și a conduitei terapeutice. Parametrii anatomici și funcționali sunt evaluați prin: ecografie, radiografie, CT și RMN, PET CT, SO. [27]

### **3.1.5. Evaluarea stării de sănătate și a speranței de viață**

Stabilirea grupului de risc și stadializării pacienților diagnosticați cu ADKP necesită o estimare corectă a speranței de viață pentru bolnavi. În funcție de rezultatele obținute prin încadrarea pacientului în grupa de risc și stabilirea speranței de viață, se decide conduita terapeutică ulterioară. [27]

## **3.2. METODE DE TRATAMENT CU INTENȚIE CURATIVĂ ÎN CANCERUL DE PROSTATĂ**

**3.2.1. Prostatectomia radicală (PR)** recomandată în cazuri selecționate, la bolnavii cu speranță de viață de peste 10 ani (pacienți cu risc mic, intermediar, cu risc înalt sau foarte înalt), oferă o perioadă liberă de boală [27]

**3.2.1. Radioterapia (RT)** cu rezultate similare PR este recomandată mai frecvent pacienților cu vârsta peste 70 de ani sau cu CP local avansat.

**3.2.3. Hormonoterapia** pentru pacienții diagnosticați cu ADKP localizat (N0M0) - opțiunile pentru HT neoadjuvantă, concomitentă sau adjuvantă RT sunt: monoterapie - agonist LHRH, agonist LHRH plus antiandrogen (AA), antagonist LHRH. [27]

**3.2.4. Alte opțiuni de tratament:** *Crioterapia sau HIFU* nu reprezintă încă un standard de tratament. [28,29]

## 4. CALITATEA VIEȚII PACIENȚILOR IRADIAȚI PELVIN PENTRU CANCER DE PROSTATĂ

### 4.1. Efectele adverse digestive postiradiere pelvină și managementul lor

**4.1.1. Proctita radică acută.** Este un proces inflamator ce afectează doar mucoasa superficială. Se produce pe parcursul administrării ședințelor de radioterapie sau în primele 3 luni de la finalizarea tratamentului. Simptomele ce constituie tabloul proctitei radice acute sunt autolimitate și complet reversibile.

### 4.1.2. Managementul proctitei radice acute

Pacienții cu simptomatologie persistă sau intensă pot necesita: hidratare, reechilibrare electrolitică, administrare de antidiuretice, AINS, hemostatice ușoare, ocazionale de obicei nu s-a prescris tratament. Când acestea s-au produs mai frecvent (mai des de 1 episod pe săptămână) sau în cantitate mare s-au administrat agenți vasoprotectori: biflavonoide, diosmina, tribenozidă și antiinflamatoare de genul mesalazinei. Doar în situații excepționale poate fi necesară întreruperea definitivă a iradierii sau tratament chirurgical.

**4.1.3. Proctita radică cronică.** Este considerată proctita ce persistă sau apare după mai mult de 3 luni de la finalizarea RT.

### 4.1.4. Managementul proctitei radice cronice

De fiecare dată când pacienții au prezentat sângerare rectală s-a efectuat colonoscopie pentru diagnosticul diferențial între proctita radică și alte afecțiuni digestive, urmărindu-se în mod special excluderea unui al doilea cancer la nivel colo-rectal.

Tratamentul proctitei radice cuprinde metode de tratament non invazive și invazive. În general tratamentul este administrat progresiv pornind de la cele mai puțin invazive metode de tratament pentru cazurile ușoare și ajungându-se la metode de tratament din ce în ce mai agresive pe măsură ce simptomatologia se accentuează.

**Metodele non-invazive de tratament al rectitei radice cronice presupun utilizarea ca primă linie de tratament a agenților antiinflamatori** de genul sulfasalazinei sau mesalazinei, a *antibioticelor* cum ar fi metronidazolul, protectorilor mucoasei rectale precum

sucralfatul intrarectal sau *acizi grași cu lanț scurt*. De asemenea tratamentul cu oxigen hiperbar și agenți antioxidanți poate contribui la ameliorarea suferinței[30-36]

**Metodele invazive de tratament al rectitei radice cronice** sunt recomandate pacienților ce nu răspund la tratamentul medical și sunt reprezentate de instilații cu formaldehidă, coagulare endoscopica și fotocoagulare cu plasmă Argon. *Chirurgia* reprezintă ultima opțiune terapeutică pentru pacienții cu rectită radică cronică, atunci când toate celelalte metode de tratament au eșuat sau când simptomatologia severă o impune – fistule, perforații, stricturi sau sângerare necontrolabilă. [37-41]

#### **4.2. Efectele adverse urinare postiradiere pelvină și managementul lor**

**4.2.1. Cistita acută** apare pe parcursul sau în primele 3 luni după finalizarea RT și este în general autolimitată.

**4.2.2. Cistita cronică** persistă sau apare după 6 luni de la finalizarea RT, simptomele putând fi întâlnite până la 20 de ani.

**4.2.3. Managementul cistitei radice acute** este conservator și include medicație simptomatică: *analgezice, anticolinergice (Flavoxate, Solifenacin, Terodiline, Mirabegron)*

**4.2.4. Managementul cistitei radice cronice.** Pacienții care nu răspund la tratamentul conservator necesită alte opțiuni de tratament cum ar fi *instilații intravezicale* cu săruri de aluminiu, extract de placentă, prostaglandine, formaldehidă, *tratament sistemic* cu pentosan polisulfat, estrogen, WF10 sau alte tipuri de *proceduri endoscopice* precum cistoscopia cu fulgurație, injectarea endoscopică de toxină botulinică sau orgoteină. *Chirurgia* include embolizări selective sau ligaturi ale arterelor iliace sau arterelor vezicale, diversii urinare cu sau fără cistectomie, nefrostomia percutană și ureterostomia cutanată.

#### **4.3. Efectele adverse asupra funcției erectile și managementul lor**

**4.3.1. Disfuncția erectilă indusă de iradiere** - dată fiind proximitatea lor cu prostata, o serie de structuri ce nu fac parte din volumul țintă, cum ar fi pediculul neurovascular, crura sau bulbul penian primesc deseori o parte importantă din doza de iradiere destinată prostatei ceea ce poate explica apariția DE. [42-45]

**4.3.2. Managementul disfuncției erectile.** Tratamentul conservator utilizează *inhibitori de fosfodiesterază tip 5 (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil), dispozitive cu vacuum, injecții intrapeniene cu prostaglandina E1 (alprostadi), supozitoare transuretrale cu alprostadi.*

**Tratamentul chirurgical** recomand atunci când pacientul nu este candidat pentru una dintre celelalte metode de tratament ale DE sau când nu reușește să obțină o erecție suficientă cu aceste metode conservatoare presupune implantarea de *proteze inflabile* sau *proteze semirigide*.

## **5. STUDIUL 1 – EVALUAREA MODULUI ÎN CARE EVOLUȚIA PSA DUPA IRADIAREA CU INTENSITATE MODULATĂ GHIDATĂ IMAGISTIC INFLUENȚEAZĂ RECIDIVA BIOCHIMICĂ ȘI A FACTORILOR CLINICI ȘI BIOLOGICI ASOCIAȚI CU UN RISC CRESCUT DE RECIDIVĂ.**

### **5.1. Introducere**

PSA este important pentru depistarea precoce și urmărirea CP. Cu toate acestea, cinetica PSA după RT este uneori dificil de interpretat. În mod special o creștere a PSA îngrijorează pacienții și medicii curanți și poate duce la inițierea unei terapii inutile. Creșterea nivelului PSA în timpul urmării post RT nu are ca rezultat întotdeauna o RB. Niveluri al PSA în creștere constantă pot fi dificil de distins de o fluctuație izolată sau un “bounce” al PSA. [46]

### **5.2. Materiale si metodă**

Între 2012 și 2017, 252 de pacienți cu ADKP clinic localizat, stadiul T1-~~3b~~ N0 M0 conform American Joint Committee on Cancer 2002 (AJCC), au fost tratați cu radioterapie cu intensitate modulată volumetric, ghidată imagistic (IGRT-VMAT) până la o doză totală de 78Gy cu sau fără tratament hormonal; (IGRT-VMAT; n = 58, IGRT-VMAT + SCHAT; n = 73, IGRT-VMAT + LCRT; n = 121).

**Commented [CC1]:** Sigur asta e stadializarea?

### **5.3. Rezultate:**

#### ***Nadirul PSA***

În grupul pacienților ce au efectuat RTE valorile nadirului PSA măsurat au fost cuprinse între 0,04 și 0,98 ng/ml cu mediana nadirului PSA de 0,35 ng/ml atinsă la 30 de luni (între 6 luni și 78 de luni). Pentru 7 pacienți din grupul ce a beneficiat de radioterapie exclusivă, după mai mult de 3 ani de la finalizarea tratamentului nadirul încă nu a fost atins. Pentru pacienții ce au efectuat RT și SCHAT mediana nadirului PSA a fost 0,038 ng/ml ( între <0,001 și 1,41 / ml) și a fost atinsă la 9 luni de la finalizarea RT (între 3 și 60 de luni). Cei

121 de pacienți din grupul cu risc crescut tratați cu RT și LTHT au avut mediana nadirului PSA 0,46 / ml (valori între <0,001 și 12,6 / ml).

### **Timpul până la nadir**

Pentru pacienții ce au efectuat RTE, timpul mediu până la atingerea nadirului a fost de 30 de luni cu valori cuprinse între 6 luni și 78 de luni. HT a scăzut timpul până la atingerea nadirului în așa fel încât mediana a fost atinsă la 9 luni de la finalizarea RT cu valori ale nadirului cuprinse între 3 și 60 de luni pentru grupul SCHAT și între 6 și 72 de luni pentru grupul LTHT. Pentru 7 din pacienții cu RTE, ultima valoare a PSA măsurată era încă în scădere comparativ cu valorile precedente în timp ce în grupul pacienților ce asociau ADT 5 pacienți nu atinseseră încă nadirul la ultima dozare PSA.

### **PSA Bounce**

Patruzeci și șapte de pacienți (18,6%) au experimentat cel puțin o creștere a PSA  $\geq 0.2$  ng/ml urmată de scăderea spontană la o valoare mai mică sau egală cu valoarea precedentă. PSA bounce au fost mai frecvente în grupul pacienților cu RTE (n=21; 36,2%) comparativ cu grupul RT + ADT (n=26; 13,4%). Alt factor ce a influențat frecvența apariției PSA bounce a fost volumul țesutului iradiat: pacienții cu volume iradiate mici (doar prostată sau prostată și veziculele seminale) au experimentat mai frecvent acest fenomen comparativ cu pacienții la care au fost iradiate volume mari ce au inclus și ariile ganglionare limfatice pelvine (n=7; 41% versus n=40; 17%).

- impactul **valorii NADIR-ului PSA** asupra supraviețuirii fără RB.

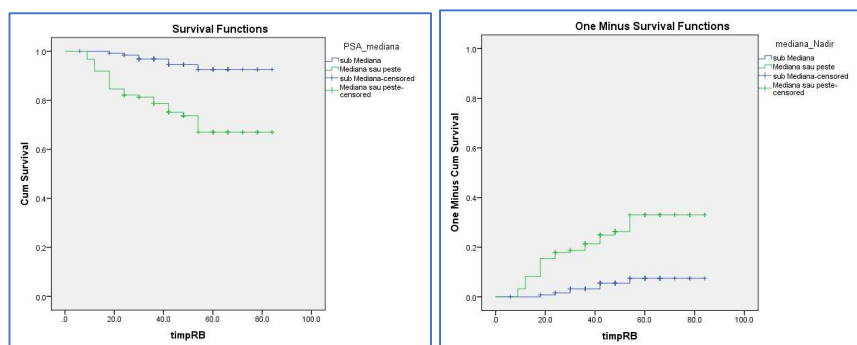


Fig.5.1. Supraviețuirea fără RB și incidența cumulată a recidivei în raport cu Nadir-PSA

Pacienții ce au prezentat un Nadir PSA peste mediana egală cu 0.1 au un RRB mult mai mare. De exemplu până la 5 ani de zile, aproximativ 40% din pacienții cu Nadirul PSA ridicat (peste mediană) vor prezenta RB, în timp ce numai aproximativ 10% din pacienții cu Nadirul PSA scăzut (sub median=0,1) vor recidiva mai devreme de 5 ani.

- impactul prezenței **PSA bounce** asupra supraviețuirii fără RB.

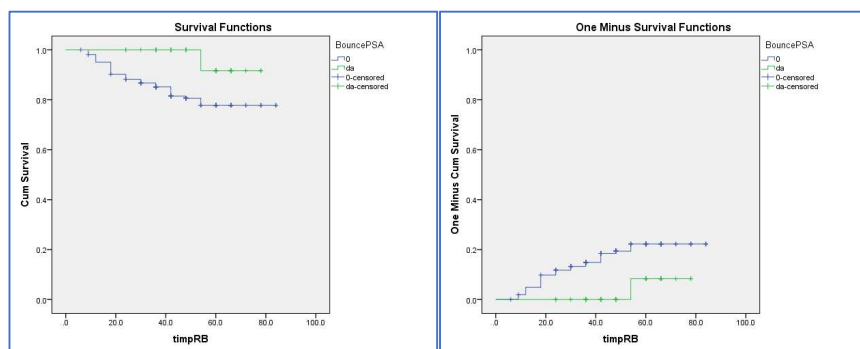


Fig.5.2. Supraviețuirea fără RB și incidența cumulată a pacienților cu recidivă în funcție de prezența PSA bounce

Rezultatele obținute confirmă la un risc  $p < 0.05$  că pacienții cu bounce PSA au un risc de RB mai mic decât cei fără bounce PSA. De exemplu până la 5 ani de la debutul RT, 22% din pacienții fără PSA bounce vor prezenta recidivă, în timp ce numai 8.2% dintre pacienții cu PSA bounce vor prezenta RB în aceeași perioadă. Rezultatul este concordant cu cel obținut de Freiburger et al. [237]. Decalajul dintre incidența cumulată a celor două grupuri crește pe intervalul de urmărire 1-5 ani după care rămâne constant. Sigur, această observație trebuie privită cu rezerve deoarece, foarte mulți pacienți sunt cenzorați după cinci ani.

### 5.3.1 Impactul factorilor de prognostic asupra recidivei biochimice - analiză multivariată

Specificăm un model de regresie Cox în care riscul instantaneu de RB este estimat în funcție de mai multe caracteristici, precum: vârstă, sex, tip de tratament, scor Gleason, nadir PSA, stadiul T al tumorii, etc.

Tabel V.1. Rezultatele modelului de regresie Cox, pentru estimarea riscului de recidivă<sup>1</sup>

| Factor  | HR (exp(b))          | 95% CI       |
|---|----------------------|--------------|
| PSA initial   | 1.004                | 0.988-1.021  |
| Stadiul T (0=T2/T1 vs. 1=T3)                                | 0.692                | 0.265-1.808  |
| Tip RT (0=fără HT vs. 1=RT+HT)                              | 4.121 <sup>**2</sup> | 1.156-14.696 |
| Scor Gleason (0=Gleason ≤7 vs 1=Gleason >7)                 | 0.283 <sup>**</sup>  | 0.107-0.748  |
| Grupul de risc (0=Risc scăzut sau mediu vs. 1=Risc ridicat) | 1.523                | 0.444-5.223  |
| Vârsta pacientului  | 1.016                | 0.974-1.059  |
| Nadir PSA   | 1.956 <sup>***</sup> | 1.412-2.711  |

În urma analizei statistice, au fost găsiți semnificativi ( $p < 0.05$ ) următorii determinanți:

- Nadirul PSA,
- Tipul tratamentului,
- Scorul Gleason
- Durata până la atingerea Nadir-ului PSA.

Folosind valorile exp(beta) raportul hazardurilor, rezultă că menținând toți ceilalți factori constanți, creșterea Nadir PSA cu o unitate echivalează cu dublarea (95% CI 1.4-2.7) riscului instantaneu de RB.

Timpul până la atingerea nadirului influențează de asemenea riscul de recidivă. Astfel că întârzierea atingerii nadirului cu o lună scade riscul de RB cu aproximativ 18%, în condițiile în care alți factori rămân constanți.

#### 5.4 Concluzii:

1. În analiza noastră, pacienții ce au prezentat un Nadir PSA peste valoarea mediana egală cu 0.1 au un RRB mult mai mare. Folosind valorile exp(beta) raportul hazardurilor, rezultă că menținând toți ceilalți factori constanți, creșterea Nadir PSA cu o unitate echivalează cu dublarea (95% CI 1.4-2.7) riscului instantaneu de RB
2. Rezultatele obținute confirmă la un risc  $p < 0.05$  că pacienții cu bounce PSA au un risc de RB mai mic decât cei fără bounce PSA. De exemplu până la 5 ani de la debutul

<sup>1</sup> Tabelul reprezintă o sinteză a rezultatelor obținute în SPSS v.21 de către autor

<sup>2</sup> \*\* semnificativ la  $p < 0.05$ ; \*\*\* semnificativ la  $p < 0.01$

RT, 22% din pacienții fără PSA bounce vor prezenta recidivă, în timp ce numai 8.2% dintre pacienții cu PSA bounce vor prezenta RB în aceeași perioadă.

3. Modelul Cox de analiză multivariată a găsit semnificativi statistic pentru RRB ( $p < 0.05$ ) următorii determinanți: Nadirul PSA, tipul tratamentului, scorul Gleason, timpul până la atingerea Nadir-ului PSA.
4. Timpul până la atingerea nadirului influențează de asemenea riscul de recidivă. Astfel că întârzierea atingerii nadirului cu o lună scade riscul de RB cu aproximativ 18%, în condițiile în care alți factori rămân constanți.

## **6. STUDIUL 2 – EVALUAREA TOXICITĂȚII ACUTE SI TARDIVE DUPĂ IRADIEREA CU INTENSITATE MODULATĂ GHIDATĂ IMAGISTIC A PACIENȚILOR CU CANCER DE PROSTATĂ**

### **6.1. Introducere**

Rezultatele iradierii externe pentru pacienții cu ADKP s-au îmbunătățit semnificativ prin creșterea dozei de iradiere administrate și prin utilizarea ADT. Scopul acestei analize a fost să evalueze efectele secundare acute și tardive cu focus pe toxicitatea urinară, toxicitatea intestinală și disfuncția sexuală după iradierea pacienților cu ADKP localizat prin tehnica de iradiere modulată volumetric VMAT ghidată imagistic cu ajutorul MF de aur implantați intraprostatic.

### **6.2. Materiale și metodă**

Între 2012 și 2017, 252 de pacienți cu ADKP clinic localizat, stadiul T1–3b N0 M0 conform American Joint Committee on Cancer 2002, au fost tratați cu radioterapie cu intensitate modulată volumetric, ghidată imagistic (IGRT-VMAT) până la o doză totală de 78Gy cu sau fără tratament hormonal; (IGRT-VMAT;  $n = 58$ , IGRT-VMAT + SHT;  $n = 73$ , IGRT-VMAT + LHT;  $n = 121$ ).

Toxicitatea digestivă, simptomatologia genitourinară și funcția erectilă au fost înregistrate la fiecare vizită, folosind criteriile CTCAE v 4.3; iar pacienții au completat chestionare aprobate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pentru monitorizarea post tratament a pacienților cu CP. Pentru evaluarea toxicității digestive pacienții au răspuns întrebărilor din chestionarul: EPIC Bowel; pentru toxicitatea urinară, chestionarul: EPIC Urinary, iar pentru aprecierea funcției erectile, chestionarul SHIM.

## 6.3 Rezultate

### 6.3.1 Toxicitatea digestivă

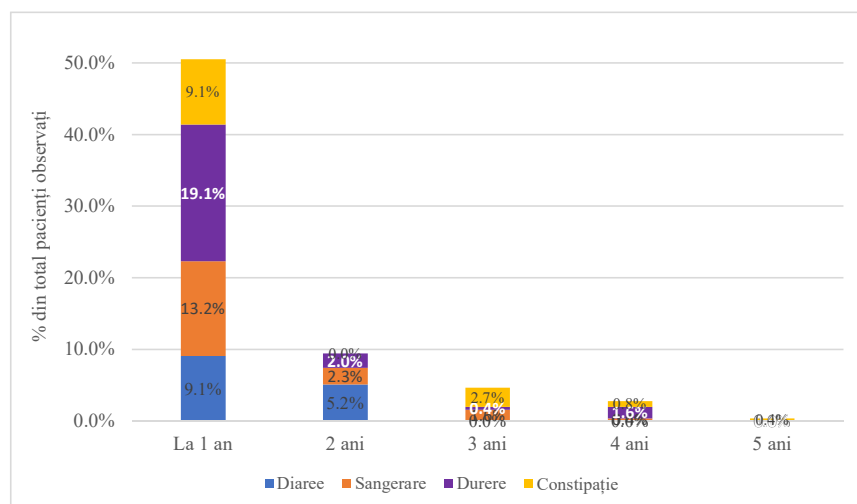


Fig.6.1. Ponderea pacienților care prezintă toxicitate tardivă de grad  $\geq 2$  CTCAE v4.3 pe parcursul monitorizării<sup>3</sup>

Dintre cei 41 de pacienți cu toxicitate tardivă grad 2-3 conform criteriilor CTCAE v4.3 până la sfârșitul monitorizării, 26 au prezentat complicații ce s-au manifestat prin sângerare rectală, 15 au prezentat imperiozitate, 29 durere abdominală, 8 diaree cronică, 4 incontinență fecală.

La evaluarea endoscopică efectuată pacienților cu simptomatologie importantă s-a constatat apariția teleangiectaziilor, friabilitatea mucoasei peretelui anterior rectal și ulcerării la acest nivel. Instalarea sângerării rectale s-a produs între 6 și 27 de luni de la finalizarea RT cu o durată medie de 19 luni. Incidența incontinenței a fost mică, cele 4 cazuri raportate apărând după 37 de luni de la finalizarea RT.

În primul an de urmărire, 68.3% din pacienți nu prezintă niciun simptom de toxicitate digestivă, iar 17.5% au o singură reacție adversă cel puțin grad 1. Ponderea pacienților care prezintă patru reacții adverse este insignifiantă (0.4%).

<sup>3</sup> Baza de raportare este n=252 pacienți

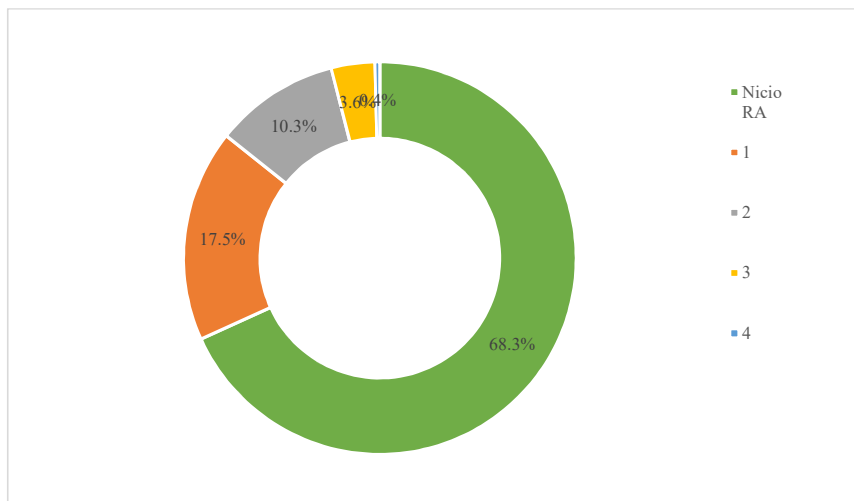


Fig. 6.2. Structura pacienților după numărul de EA raportate la 1 an

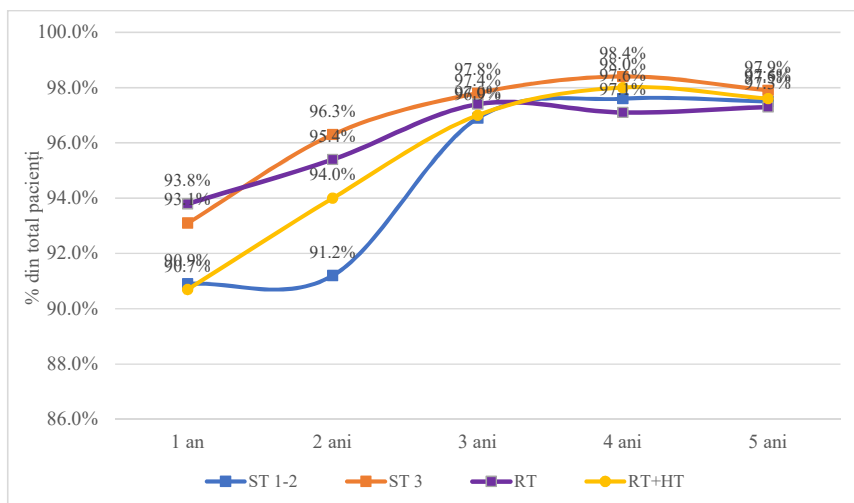


Fig. 6.3. Evoluția statusului digestiv (Function Scale) pe parcursul celor 5 ani de monitorizare în funcție stadiul bolii și de tipurile de tratament.

Evoluția statusului digestiv postRT urmează un trend ascendent în primii 3 ani de monitorizare cu remiterea cvasicompletă a toxicității digestive, menținându-se apoi la acest nivel până la finalizarea perioadei de urmărire (Fig. 8.20). Scorul obținut în studiul nostru,

cu valori peste 90% indiferent de stadiul bolii sau tratamentul efectuat, pe toată durata monitorizării, se află peste valoarea medie obținută conform datelor autorilor chestionarului (86,5%), confirmând așteptările unui profil scăzut de toxicitate pentru tehnica de iradiere VMAT – IGRT.

Cumulând aspectele funcționale și percepția subiectivă a influenței efectelor adverse asupra calității vieții urmează un trend favorabil până la 4 ani după care se observă un ușor regres (Fig.8.41). Diferența este însă una extrem de mică (0,4%) și necesită urmărire mai lungă pentru a putea face aprecieri pertinente, cu atât mai mult cu cât numărul pacienților ce au atins 5 ani de monitorizare reprezintă mai puțin de jumătate din lotul evaluat la 2 ani.

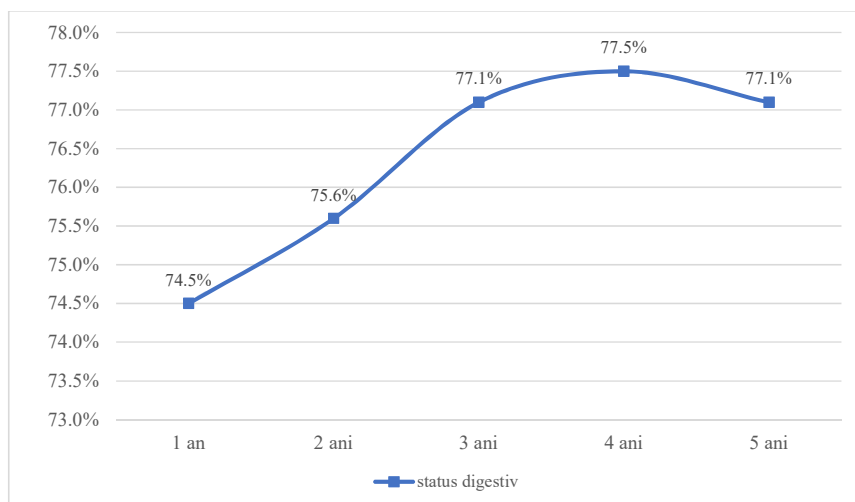


Fig. 6.4. Evoluția statusului digestiv post tratament.

### 6.3.2 Toxicitatea urinară

Scorul urinar funcțional (Function Scale) prezintă o îmbunătățirea semnificativă în primii doi ani de la finalizarea RT după care trendul este descrescător pe toată perioada monitorizării fără însă ca acesta să scadă sub valoarea inițială.

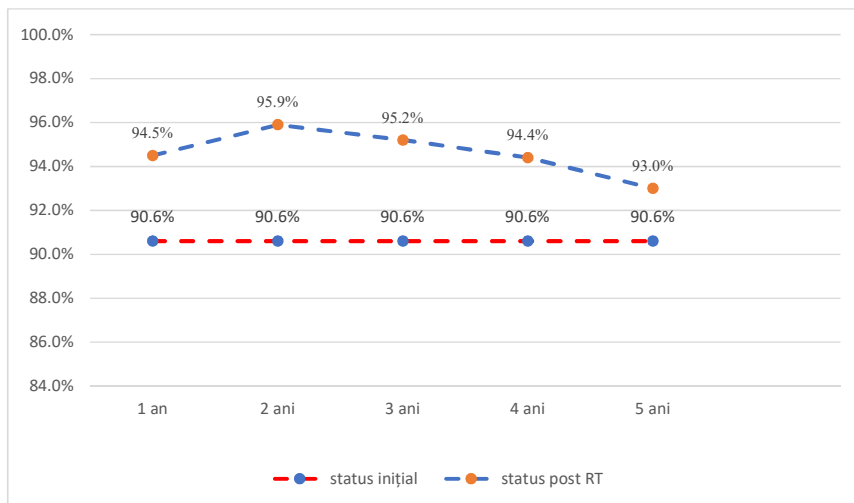


Fig. 6.5. Evoluția scorului urinar post tratament (Function Scale).

Cât privește aprecierea subiectivă a impactului simptomatologiei urinare post tratament asupra calității vieții (Bother Scale), aceasta prezintă o îmbunătățire ușoară în primul an după RT pentru ca ulterior trendul descrescător să atingă valoarea inițială la 5 ani.

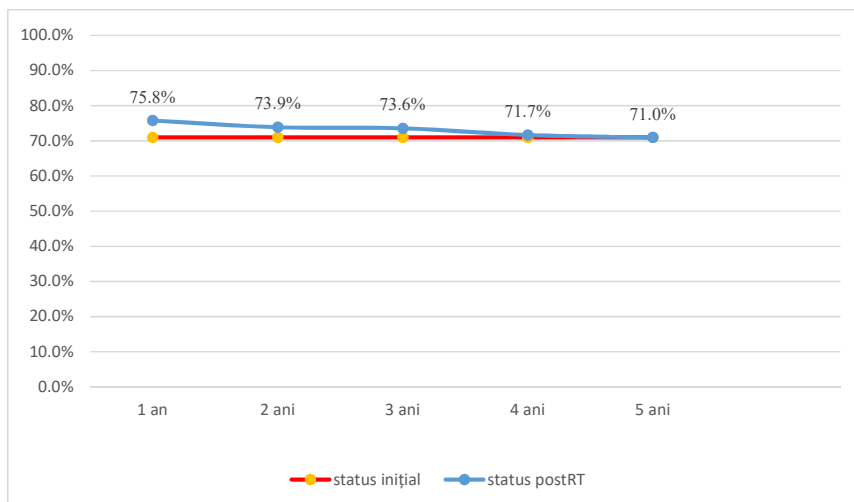


Fig. 6.6. Evoluția scorului urinar post tratament (Bother Scale).

### 6.3.3. Disfuncția erectilă

În cazul pacienților cu FE normală, nu am găsit diferențe semnificative statistice ( $p > 0,05$ ) per total. În ceea ce privește tipul de tratament administrat, în grupul RTE, ponderea pacienților cu FE normală rămâne același atât înainte de tratament cât și după și anume 3.4% din total pacienți. Inițial 33% din pacienții urmăriți aveau disfuncție erectilă severă (SHIM <7) și respectiv 5.1 % aveau o funcție erectilă normală (SHIM >21).

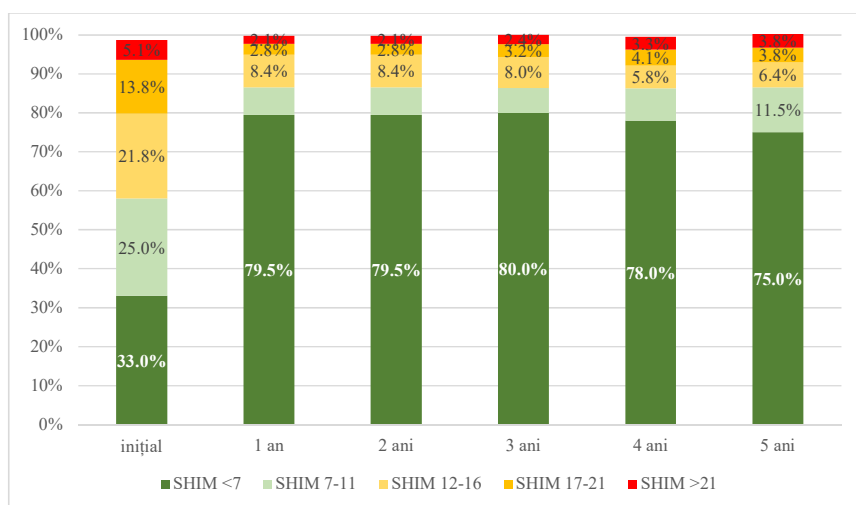


Fig. 6.7. Structura pacienților cu DE pe grade de severitate la fiecare moment  $t$  post RT

Ponderea pacienților cu DE severă (SHIM <7) scade ușor în timp de la aproape 80% la un an până la 75% la 5 ani. În schimb, ponderea pacienților fără DE (SHIM >21) scade în primul an de la 5.1 % inițial, la 2.1 % după care urcă treptat la 3.3% la 4 ani și respectiv 3.8% la 5 ani de zile. Se poate spune că la un prag  $p=0,05$  ponderea pacienților cu DE severă (SHIM <7) nu este semnificativ mai mică decât la un an de zile, dar este semnificativ mai mare ( $p < 0,01$ ) decât inițial.

ADT și vârsta au reprezentat factori predictivi pentru prezervarea funcției erectile. Aproximativ 64% dintre pacienții sub 70 de ani cu RTE și-au păstrat funcția erectilă (SHIM >17) comparativ cu 14 % în cazul pacienților peste 70 de ani. Totuși doar 11% dintre pacienții cu DES au considerat acest fapt ca fiind deranjant.

#### 6.4 Concluzii:

1. Analiza apariției și evoluției efectelor secundare digestive în grupul nostru de pacienți a evidențiat o aplatizare a curbei riscului de toxicitate digestivă între 2 și 5 ani de la finalizarea RT.
2. Prevalența simptomelor rectale în studiul nostru scade în timp de la 13,2 % la 1 an la 0% la 5 ani pentru toxicitatea grad 2 CTCAE și de la 2,35% la 1 an la 0% la 5 ani pentru toxicitatea grad 3 CTCAE.
3. Dintre simptomele digestive, sângerarea rectală a fost prezentă la 14,2% din pacienții noștri ca simptom grad 2 CTCAE și respectiv 5,1%.
4. Toți pacienții au prezentat o îmbunătățire a continenței la 1 an de la finalizarea tratamentului, urmată apoi de regres constant în așa fel încât la 5 ani continența va fi la același nivel cu statusul pre tratament.
5. Disuria este un simptom ce se ameliorează după tratament. La 2 ani discomfortul produs de disurie este minim, apoi crește treptat și se apropie la 5 ani de valoarea obținută la 1 an de la finalizarea RT, fără să mai ajungă la nivelul preRT.
6. La 5 ani de la finalizarea RT prevalența DES reprezenta 75%.
7. ADT și vârsta au reprezentat factori predictivi pentru prezervarea funcției erectile.

#### Contribuții personale:

Rezultatele analizei lotului nostru de pacienți au evidențiat faptul că variabilele necunoscute la diagnostic (nadir PSA, timpul până la atingerea nadirului și bounce PSA), se corelează puternic cu RRB.

Iradierea ghidată imagistic (IGRT) cu ajutorul markerilor fiduciali intraprostatici evaluată ca tehnică de iradiere externă pentru pacienții monitorizați în studiul nostru prezintă anumite **avantaje** cu important impact clinic:

1. Permite reproductibilitatea zilnică a tratamentului administrat. Vizualizarea MF intraprostatici cu ajutorul sistemului de imagistică EPID montat pe LINAC și poziționarea precisă, permite suprapunerea izodozelor conform calculului dozimetric peste volumul țintă. Un tratament reproductibil presupune o doză totală administrată echivalentă cu doza calculată.
2. Permite o administrare precisă a tratamentului. MF intraprostatici reprezintă un surogat pentru poziția prostatei la fiecare ședință de iradiere. Considerând că vizualizând MF,

“vedem” prostata, am redus marginile adăugate PTV-ului pentru incertitudinile de poziție (am renunțat la marginile pentru incertitudinile de poziție inter fracții RT și am păstrat doar marginile pentru mișcările intra fracție). De aici derivă alte avantaje.

3. Scăderea volumului de țesut sănătos iradiat. Reducerea marginilor circumferențiale iradiate în jurul prostatei înseamnă o doză de iradiere mai mică încasată de rect, vezica urinară, sigmoid, canal anal sau bulb penian ceea ce s-a concretizat într-o scădere a toxicității asociate.
4. Poziționarea precisă și doza mai mică de iradiere la nivelul OAR ne-a permis escaladarea dozei de iradiere la nivelul prostatei ceea ce a crescut controlul tumoral.
5. Scăderea toxicității și creșterea controlului tumoral înseamnă costuri reduse pentru tratamentul CP recidivat sau pentru ameliorarea simptomatologiei urinare, digestive sau a disfuncției erectile.

Cunoașterea modului în care evoluează valorile PSA după RT cu sau fără HT sunt extrem de importante în identificarea precoce a unui grup de pacienți cu risc crescut de recidivă pentru care ar fi necesare investigații suplimentare cu scopul identificării recidivei clinice pentru evaluarea oportunității tratamentului local (chirurgie, radiochirurgie).

Stăpânirea cineticii PSA evită confundarea RB cu fluctuațiile normale ale markerului, scutind pacientul de tratamente inutile.

De asemenea permite identificarea unui grup de pacienți pentru care inițierea precoce personalizată a unui tratament agresiv (chimioterapie, tratament hormonal cu molecule de generație nouă) poate avea impact asupra prognosticului.

#### **Bibliografie selectivă:**

1. Leissner KH. *The weight of the human prostate*. Scand. J. Urol. Nephrol. 13 (2): 137–142). 1979.
2. Standring, S. *Prostate*. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice (41st ed.). pp. 1266–1270. Philadelphia. 2016.
3. Zelefsky M. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition. Pp1439-1442. 2010.
4. Young, B. *Wheater's functional histology: a text and colour atlas* (6th ed.). Philadelphia: Elsevier. 2013.
5. Jemal A. *Cancer statistics*. Cancer J Clin.;56(2):106–130. 2006.
6. Global cancer statistics 2018: *GLOBOCAN estimates incidences per country age-standardized incidence rates in 2018, males, all ages* (wiley.com) – accesat august 2020.

7. Armenian HK. *Relation between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. A prospective and retrospective study.* Lancet.;2(7873):115–117.1997.
8. Bostwick DG. *The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate.* Cancer.;70(1 Suppl):291–301.). 1992.
9. Thompson IM. *The influence of finasteride on the development of prostate cancer.* New Eng J Med. 349(3):215–224. 2003.
10. Thompson IM. *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter.* New Eng J Med. 350(22):2239–2246. 2004.
11. Peter HG. *Risk Factors for Prostate Cancer.* Rev Urol. 4(Suppl 5): S3–S10. 2002.
12. Kolonel LN. *Fat, meat, and prostate cancer* Epidemiol Rev. 23(1):72-81. 2001.
13. Giovannucci E. *Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer.* Cancer Res.58:442–447. 1998.
15. Carter BS. *Mendelian inheritance of familial prostate cancer.* Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:3367-3371
16. Schmutte C. *Involvement of DNA methylation in human carcinogenesis.* Biol Chem 379:377.388. 1998.
17. Millar EK. *Ductal (endometrioid) adenocarcinoma of the prostate: a clinicopathological study of 16 cases.* Histopathology 1996.
18. Nelson WG. *Prostate cancer.* N Engl J Med. 349:366-381. 2003
19. Daniell HW. *A worse prognosis for smokers with prostate cancer.* J Urol. 154:153-157. 1997.
20. Bean MA. *Prostatic carcinoma at autopsy in Hiroshima and Nagasaki.* Japan. Cancer. 32:498-506.1973
21. Hayes RB. *Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer.* Br J Cancer. 82:718-725. 2000.
22. Giovannucci E. *The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer.* Proc Natl Acad Sci U S A.94:3320-3323. 1997.
23. Giovannucci E. *A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men.* JAMA. 269:870-877.1993
24. Cox B. *Vasectomy and risk of prostate cancer.* JAMA. 287:3110-3115.2002
25. Howards SS. *Vasectomy and prostate cancer, chance, bias, or a casual relationship?* JAMA 269:913-914. 1993
26. Chmielowski B. *Manual of Clinical Oncology,* Wolters Kluwer, Philadelphia. 2017.

27. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines for Prostate Cancer v2.2020 (accesat online Guidelines Detail (nccn.org), decembrie 2020)
28. Shelley M. *Cryotherapy for localised prostate cancer*, Cochrane Database Syst Rev, vol 18; (3), 2007
29. Ahmed HU. *Focal therapy for localized prostate cancer: a phase I/II trial*. J Urol. 185(4):1246–54. 2011.
30. Darcy-Vrillon B. *Short chain fatty acid and glucose metabolism in isolated pig colonocytes: modulation by  $NH_4^+$* . Molecular and Cellular Biochemistry. 156(2):145–151. 1996.
31. Duée PH. *Fuel selection in intestinal cells*. Proceedings of the Nutrition Society. 54(1):83–94. 1995.
32. Aalkjaer C. *Short chained fatty acids and the colon: how do they cause vasodilatation?* Journal of Physiology. 538(3): p. 674. 2002.
33. Bennett MH. *Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury*. Cochrane Database of Systematic Reviews. (3) Article ID CD005005. 2005.
34. Clarke RE. *Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 72(1):134–143. 2008.
35. Kennedy M. *Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C*. American Journal of Gastroenterology. 96(4):1080–1084. 2001.
36. Ehrenpreis ED. *A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of retinol palmitate (vitamin A) for symptomatic chronic radiation proctopathy*. Diseases of the Colon and Rectum. 48(1):1–8. 2005.
37. Jao SW. *Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum*. American Journal of Surgery. 151(2):272–277. 1986.
38. Ayerdi J. *Diverting loop colostomy for the treatment of refractory gastrointestinal bleeding secondary to radiation proctitis*. Military Medicine. 166(12):1091–1093. 2001.
39. Pricolo VE. *Surgery for radiation injury to the large intestine: variables influencing outcome*. Diseases of the Colon and Rectum. 37(7):675–684. 1994.
40. Anseline PF. *Radiation injury of the rectum. Evaluation of surgical treatment*. Annals of Surgery. 194(6):716–724.1981.
41. Lucarotti ME. *Surgical management of intestinal radiation injury*. Diseases of the Colon and Rectum. 34(10):865–869. 1991.

42. Mangar SA. *Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb: Using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN4772397)* Radiother Oncol. 80:355–362. 2006.

43. van der Wielen G.H. *Sexual function after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Results from a dose-escalation trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 68:479–484. 2007.

44. Roach M. *Penile bulb dose and impotence after 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: Findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 60:1351–1356. 2004.

45. Bruner D.W. *Preliminary patient-reported outcomes analysis of 3-dimensional radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126 prostate cancer trial.* Cancer. 121:2422–2430. 2015.

---

46. Abugharib AE. *External beam radiation therapy with or without low-dose-rate brachytherapy: analysis of favorable and unfavorable intermediate-risk prostate cancer patients.* Brachytherapy. 16:782–789.