

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

**Evaluarea parametrilor dozimetrici în cadrul planificării
radioterapiei cu fracționare convențională și
hipofracționare prin tehnici de radioterapie 3D
conformațional sau cu intensitate modulată pentru
glioblastom**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ANGHEL RODICA

Student-doctorand:

BARBU (MOLDOVEANU) VANESSA GABRIELA

2020

Introducere.....	8
I. Partea generală.....	13
1. Date epidemiologice, patogeneză și factori de prognostic în glioblastom	14
1.1. Incidență și factori de risc	14
1.2. Patogeneză.....	15
1.3. Factori de prognostic	16
2. Imagistica în glioblastom	19
2.1. Rezonanța magnetică nucleară	19
2.1.1. Secvențe de rezonanță magnetică nucleară convenționale	19
2.1.2. Secvențe de rezonanță magnetică nucleară avansate	20
2.1.3. Evaluarea răspunsului terapeutic și a caracteristicilor moleculare	21
2.2. Rolul tomografiei computerizate cu emisie de pozitroni în managementul glioblastomului.....	24
3. Chirurgia în glioblastom.....	26
4. Chimioterapia în glioblastom	29
5. Radioterapia în glioblastom.....	33
5.1. Tehnici moderne de radioterapie.....	33
5.2. Plan de tratament.....	36
5.3. Raportarea parametrilor de dozimetrie computerizată	38
5.4. Aspecte radiobiologice.....	42
5.4.1. Doza echivalentă uniformă	47
5.4.2. Probabilitatea controlului tumoral	48
5.4.3. Probabilitatea complicațiilor țesutului normal.....	50
6. Perspective de viitor în tratamentul glioblastomului	52
II. Contribuții personale	55
7. Scop și obiective.....	56
8. Metodologia cercetării generale	57
9. Evaluarea parametrilor clinici și dozimetrici.....	58
9.1. Introducere	58
9.2. Pacienți și metode.....	58
9.2.1. Selectarea pacienților	58
9.2.2. Simularea tip tomografie computerizată.....	60

9.2.3.	Conturarea volumelor țintă și a organelor la risc.....	61
9.2.4.	Planificarea tratamentului	66
9.2.5.	Evaluarea planurilor de tratament	69
9.2.6.	Protocolul de asigurare a calității și efectuarea ședințelor de tratament	80
9.2.7.	Analiza statistică	82
9.3.	Rezultate	82
9.3.1.	Analiza descriptivă a populației studiate	82
9.3.2.	Analiza descriptivă a lotului de pacienți cu radioterapie prin fracționare convențională.....	90
9.3.3.	Rezultate dozimetrie fracționare convențională	97
9.3.4.	Analiza descriptivă a lotului de pacienți cu radioterapie hipofracționată.....	107
9.3.5.	Rezultate dozimetrie hipofracționare	113
9.4.	Discuții	123
10.	Evaluarea comparativă a planificării teoretice prin trei asocieri coplanare și non- coplanare de arcuri	130
10.1.	Introducere.....	130
10.2.	Metodologie.....	130
10.2.1.	Planificarea tratamentului	131
10.2.2.	Evaluarea planului de tratament.....	132
10.2.3.	Analiza statistică	133
10.3.	Rezultate	134
10.4.	Discuții	144
	Concluzii.....	149
	Bibliografie	154
	Anexe.....	187

Lista de abrevieri

1A: Un Arc Complet

2A: Două Arcuri Coplanare Complete

2D: Bidimensional

3A: Trei Arcuri Complete Non-Coplanare

3D: Tri-dimensional

3D- CRT: Radioterapia Conformațională 3D (3D Conformal Radiotherapy)

CFRT: Radioterapia prin Fraționare Convențională (Conventional Fractionation Radiotherapy)

cGy: Centigray

CI: Indice de Conformitate (Conformity Index)

CT: Tomografie Computerizată

CTV: Volumul Țintă Clinic (Clinical Target Volume)

D: Doza absorbită / administrată

DVH: Histograma Doză-Volum (Dose Volume Histogram)

EUD: Doza Echivalentă Uniformă (Equivalent Uniform Dose)

FLAIR: Secvență de Inversiune-Recuperare a Atenuării Fluidului (Fluid-Attenuated Inversion Recovery)

GBM: Glioblastom Multiform

GI: Indice Gradient

GTV: Volumul Țintă Macroscopic (Gross Tumor Volume)

Gy: Gray

HFRT: Radioterapia Hipofracționată (Hypofractionated Radiotherapy)

HI: Indice de Omogenitate (Homogeneity Index)

ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements

ID: Doză Integrală (Integral Dose)

IMRT: Radioterapie cu Intensitate Modulată (Intensity Modulated Radiotherapy)

KPS: Statusul de performanță Karnofsky (Karnofsky Performance Status)

MU: Unități de Monitor (Monitor Units)

NTCP: Probabilitatea Complicațiilor Țesutului Normal (Normal Tissue Complication Probability)

OAR: Organe la Risc (Organs at Risk)

OS: Supraviețuire Generală (Overall Survival)

PET: Tomografia cu Emisie de Pozitroni (Positron Emission Tomography)

PFS: Supraviețuire fără Progresie (Progression Free Survival)

PPS: Supraviețuire Post Progresie (Post Progression Survival)

PTV: Volumului Țintă Planificat (Planning Target Volume)

RMN: Rezonanță Magnetică Nucleară

RT: Radioterapie

SNC: Sistemul Nervos Central

TCP: Probabilitatea Controlului Tumoral (Tumor Control Probability)

TMZ: Temozolomidă

TPS: Sistem de Planificare al Tratamentului (Treatment Planning System)

V: volum

VMAT: Arcterapia modulată volumetric (Volumetric Modulated Arc Therapy)

WHO: Organizația Mondială a Sănătății (World Health Organization)

Introducere

Glioblastomul multiform (GBM) este cea mai agresivă tumoră primară cerebrală în populația adultă [1], fiind încadrată în gradul IV, conform clasificării World Health Organization (WHO) [2].

În ciuda progreselor medicale din ultimile decenii, tratamentul acestei afecțiuni este însoțit de un prognostic nefast. Radioterapia adjuvantă reprezintă o componentă importantă a tratamentului GBM începând cu anii '80, asocierea acesteia în secvența postoperatorie dovedind o îmbunătățire a supraviețuirii pacienților [8–10]. Studiul efectuat de Stupp și colaboratorii [11] în 2005, a impus standardul de tratament multimodal actual prin asocierea Temozolomidei în concomitență cu radioterapia postoperatorie și apoi ca medicație de consolidare pentru minim 6 cicluri. Cu toate acestea, supraviețuirea nu depășește o medie de 15 luni, iar rata acesteia la 2 ani se menține în jurul valorii de 27% [1].

Teza de doctorat cuprinde două părți: partea generală structurată în 6 capitole, în cadrul căroră este prezentat stadiul actual al cunoașterii și conține date epidemiologice, factori de prognostic, diagnosticul imagistic de specialitate, tratamentul de chirurgie, chimioterapie și radioterapie, noțiuni de dozimetrie, de radiobiologie, perspective de tratament în viitor pentru glioblastomul multiform (GBM) și partea specială structurată în 4 capitole ce conțin contribuțiile personale, rezultatele și concluziile generale.

Capitolul 1 conține date epidemiologice, noțiuni legate de patogeneză și factori de prognostic ce influențează rezultatul clinic în cazul pacienților diagnosticați cu glioblastom.

Capitolul 2 descrie caracteristicile celor mai importante investigații imagistice pentru diagnosticul și monitorizarea răspunsului terapeutic în cazul glioblastomului, respectiv secvențele de rezonanță magnetică convenționale (secvențele în ponderație T1, T2 și de inversiune-recuperare a fluidului), secvențele de rezonanță magnetică nucleară avansate (secvențe de difuzie, difuzie tensorială și spectroscopia prin rezonanță magnetică) și tomografia computerizată cu emisie de pozitroni.

Capitolele 3, 4, 5 prezintă cele mai importante elemente ale tratamentului multimodal în cazul acestei afecțiuni, și anume abordul chirurgical, chimioterapia și radioterapia. **Capitolul 5** detaliază tehnicile moderne utilizate, planificarea radioterapiei pentru glioblastom și o serie de noțiuni de dozimetrie computerizată și radiobiologie necesare evaluării planului de tratament.

Capitolul 6 descrie cele mai importante direcții în ceea ce privește perspectivele terapiei pe viitor în cazul glioblastomului atât în domeniul terapiei țintite cât și în domeniul imunoterapiei.

Partea specială este divizată în 4 capitole și cuprinde scopul, obiectivele, metodologia cercetării generale și descrie rezultatele tezei în **capitolele 9 și 10**. **Capitolul 9** evaluează parametrii clinici și dozimetrici pentru un lot de 48 de pacienți cu glioblastom ce au efectuat radioterapie prin tehnici moderne de tratament, iar **capitolul 10**, reprezintă o analiză teoretică de replanificare a unui număr de 18 cazuri prin trei asocieri diferite de arcuri, respectiv un arc complet, două arcuri complete și trei arcuri complete non-coplanare prin tehnica de arcterapie modulată volumetric.

Scop și obiective

Lucrarea de față are ca scop evaluarea parametrilor dozimetrici în cadrul planificării radioterapiei cu fracționare convențională și hipofracționare, efectuată prin tehnicile de tratament tridimensional (3D) conformațional sau radioterapie cu intensitate modulată, respectiv IMRT și VMAT în cazul pacienților diagnosticați cu glioblastom multiform de novo.

Obiectivul principal al cercetării a fost reprezentat de efectuarea și raportarea unei analize dozimetrice detaliate (Nivel 3 ICRU) pentru planificarea radioterapiei prin tehnici moderne de tratament, preponderent tehnica VMAT, pentru pacienții cu GBM.

Obiectivul secundar al cercetării a constat în evaluarea caracteristicilor epidemiologice, paraclinice, clinice și a răspunsului la tratament în cazul pacienților selectați pentru planificare prin cele două modalități de fracționare.

Metodologia cercetării generale

În studiul de față au fost incluși 48 de pacienți diagnosticați cu glioblastom multiform ce au fost planificați în vederea efectuării radioterapiei în cadrul Institutului Oncologic București „Profesor Doctor Alexandru Trestioreanu” și în cadrul Clinicii Gral Medical București în perioada Ianuarie 2016 – Decembrie 2019. Analiza reprezintă un studiu de cohortă observațional, non-intervențional.

Criteriile de includere au fost reprezentate de:

- diagnosticul de certitudine al bolii
- diagnosticul histopatologic de glioblastom de novo
- vârstă ≥ 50 ani
- status de performanță Karnofski ≥ 50
- indicația terapeutică de radioterapie cu fracționare convențională sau hipofracționare +/- administrarea de temozolomidă
- definirea unui singur volum țintă planificat (PTV) - „single phase”
- planificarea radioterapiei efectuată prin tehnicile „forward planning” pentru tridimensional conformațional (3D-CRT) sau „inverse planning” pentru radioterapie cu intensitate modulată (IMRT) sau arcterapie modulată volumetric (VMAT).

Criteriile de excludere au cuprins:

- vârstă < 50 ani
- istoric de iradiere cerebrală
- prezența unor complicații post-operatorii ce contraindică inițierea radioterapiei
- refuzul pacientului de a iniția tratamentul

În cadrul studiului au fost analizați o serie de parametri dozimetrici ce caracterizează planul de radioterapie, dar și elemente ce definesc populația studiată din punct de vedere demografic, ce definesc etapele diagnosticului clinic și paraclinic, etapele tratamentului multidisciplinar, respectiv chirurgie, radioterapie și chimioterapie, dar și rezultatele obținute prin aplicarea acestor terapii pentru lotul descris. Ulterior, am efectuat o planificare teoretică pentru un subgrup de 18 pacienți, în vederea optimizării stabilirii tratamentului prin tehnica VMAT și fracționarea standard în cadrul clinicii Gral Medical.

Studiul 1 – Evaluarea parametrilor clinici și dozimetrici

Primul studiu al tezei de față a analizat caracteristicile clinice și evaluarea dozimetrică a planului de radioterapie cu fracționare standard sau hipofracționare prin tehnici moderne de radioterapie pentru cei 48 pacienți cu GBM.

Datele demografice ale pacienților au cuprins vârsta și mediul de proveniență, respectiv rural sau urban. Datele anamnestice au inclus simptomatologia de debut a bolii, caracteristicile imagistice ale tumorii (dimensiune, localizare) și tipul intervenției chirurgicale (biopsie, rezecție subtotală sau rezecție totală macroscopică)

Evaluarea clinico-biologică anterioară stabilirii planului de tratament pentru radioterapie, respectiv includerea în studiul de față a cuprins: statusul de performanță al pacientului/pacientei, probe de laborator (hemoleucogramă, biochimie) și consult neurologic. Administrarea corticosteroizilor, a depletivului cerebral, a anticonvulsivantelor și a profilaxiei cu anticoagulant s-a efectuat în funcție de particularitățile și patologia asociată fiecărui caz.

Prescrierea chimioterapiei cu agent alchilant s-a efectuat conform regimului Stupp [6] cu doza de 75 mg/mp/zi, 7 zile/săptămână concomitent cu ședințele de radioterapie și tratament de consolidare 150-200 mg/mp/zi, zilele 1-5, la intervale de 28 zile până la certificarea progresiei sau apariția toxicității semnificative.

Pe parcursul tratamentului de radiochimioterapie pacienții au fost evaluați clinic și biologic săptămânal sau la nevoie. Monitorizarea imagistică a pacienților s-a efectuat prin investigație tip tomografie computerizată sau rezonanță magnetică nucleară cu substanță de contrast administrată intravenos la 4-6 săptămâni post radioterapie și ulterior la intervale subsecvente de 3-4 luni. Intervalul de urmărire al pacienților a avut o valoare medie de $10,4 \pm 8$ luni.

Tratamentul administrat în cazul bolii recurente a fost stabilit în funcție de starea generală a pacientului, de particularitățile recidivei și a constat într-una din următoarele abordări, respectiv reintervenția chirurgicală, reiradierea, linia a doua de chimioterapie sau o asociere între acestea.

Supraviețuirea fără semne de progresie (PFS) a fost definită ca intervalul de timp (luni) de la data diagnosticului până la progresia bolii sau deces, supraviețuirea generală (OS) a fost definită ca intervalul de timp (luni) de la data diagnosticului până la decesul din orice cauză, iar supraviețuirea post progresie a fost stabilită ca fiind intervalul de timp (luni) de la data progresiei până la decesul din orice cauză.

În ceea ce privește efectuarea radioterapiei, procedura a cuprins o serie de etape și anume: etapa de simulare tip tomografie computerizată (CT), etapa de conturare a volumelor țintă propuse pentru iradiere (volumul țintă tumoral macroscopic (GTV), volumul țintă clinic (CTV) și volumul țintă planificat (PTV)) și a organelor la risc (OAR), etapa de planificare a tratamentului prin tehnica propusă și de verificare a planului rezultat și de efectuare a ședințelor de radioterapie.

Obiectivele evaluării dozimetrice a PTV-ului, conform ICRU Report 83 [7], au inclus acoperirea volumului planificat (V95%) ce cuantifică volumul PTV-ului cuprins de cel puțin 95% din doza prescrisă, doza minimă și maximă absorbită (D_{min} , D_{max}) și dozele D98%, D95%, D50%, D5%, D2% ce reprezintă doza absorbită de procentul respectiv din volum.

Indicele de omogenitate (HI) a fost calculat conform formulei de mai jos și estimează uniformitatea distribuției dozei la nivelul PTV-ului [7]:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (10)$$

Indicele de conformitate (CI) a fost calculat conform formulei de mai jos și cuantifică proporția în care regiunea cu doză crescută a planului de tratament se suprapune volumului țintă planificat [8]:

$$CI = \frac{V_{RI}}{TV} \quad (11)$$

CI95% este calculat prin raportare la izodoza de referință de 95%. Indicii de omogenitate și conformitate tind în mod ideal spre valorile 0 și 1.

Indicele gradient (GI) a fost definit ca raportul dintre izodozele 50, respectiv 100% și cuantifică rapiditatea scăderii dozei în țesutul adiacent volumului planificat:

$$GI = \frac{Vol\ 0,5D}{Vol\ D} \quad (12)$$

O valoare mai mică a indicelui gradient caracterizează caracterul mai abrupt al scăderii dozei în țesuturile sănătoase și reprezintă o modalitate de evaluare a eficienței protecției structurilor normale.

Evaluarea organelor la risc a cuprins dozele minime, medii și maxime absorbite (D_{min} , D_{mean} și D_{max}), dar și volumele expuse la doze scăzute (ex. 5 Gy) (V_{5Gy}). În ceea ce privește creierul normal (creierul total din care a fost exclus PTV-ul) a fost calculată doza integrală totală ca produsul dintre doza medie absorbită (D), volumul (V) și densitatea specifică (p) [9]. Pentru țesutul cerebral normal densitatea (p) a fost considerată având valoarea de 1g/cm^3 [10]. Totodată, pentru creierul sănătos au fost analizate o serie de VD , unde V reprezintă volumul exprimat în procente, iar D , doza absorbită ce acoperă volumul V . Pentru CFRT D a avut valori cuprinse între 5-60 Gy, iar pentru HFRT, D a avut valori cuprinse între 5-40 Gy.

De asemenea, au fost calculate unitățile de monitor (MU) necesare livrării unei fracții de tratament.

Evaluarea parametrilor radiobiologici, recomandați în cadrul raportării Nivel 3 ICRU [7] a inclus doza echivalentă uniformă (EUD), probabilitatea controlului tumoral (TCP) și probabilitatea complicațiilor țesutului normal (NTCP) bazate pe formalismul EUD.

Doza echivalentă uniformă - forma generalizată (gEUD) a fost calculată atât pentru PTV cât și OAR, utilizând modelul fenomenologic propus de Niemierko [222, 223]:

$$gEUD = \sum_i (v_i D_i^a)^{\frac{1}{a}} \quad (4)$$

unde v_i și D_i reprezintă volumul parțial și doza din al i -lea bin al DVH-ului diferențial, în timp ce a este un parametru tisular specific. În cazul în care indicele $a = 1$, atunci EUD devine doza medie, în cazul în care $a > 1$, atunci EUD caracterizează zonele cu doză crescută („hot spot”), iar când $a < 1$, EUD caracterizează zonele cu doză scăzută („cold spot”). Astfel, parametrul a are o valoare mai mică de 1 pentru tumoră, deoarece regiunile subdozate reprezintă cauza eșecului controlului tumoral, în timp ce pentru structurile la risc valoarea este mai mare de 1, deoarece regiunile de supradoză sunt asociate cu rata complicațiilor [13]. EUD reprezintă doza care dacă ar fi distribuită uniform întregului organ, ar impune același efect radiobiologic (control tumoral

pentru PTV și probabilitatea producerii leziunilor radioinduse pentru OAR-uri) precum distribuția neuniformă evaluată. Valoarea EUD se situează în general între minim și medie pentru OAR și medie și maxim pentru PTV [13].

Probabilitatea controlului tumoral (TCP) a fost calculată utilizând modelul EUD, fiind definită de următoarea formulă:

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD}\right)^{4,50}} \quad (13)$$

unde TCD_{50} reprezintă doza ce are 50% probabilitate de control tumoral când tumora este iradiată omogen [14], γ_{50} este un parametru specific structurii tumorale și descrie panta curbei doză-răspuns [173, 242], iar EUD reprezintă doza echivalentă uniformă.

Probabilitatea complicațiilor țesutului normal (NTCP) pentru OAR-uri a fost, de asemenea, calculată utilizând modelul EUD și a fost definită de formula:

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{EUD}\right)^{4,50}} \quad (15)$$

unde TD_{50} reprezintă doza ce poate conduce la o probabilitate de 50% de apariție a complicațiilor într-un interval de timp specificat [16], γ_{50} este un parametru specific fiecărui organ la risc în parte și descrie panta curbei doză-răspuns, iar EUD reprezintă doza echivalentă uniformă.

Astfel au fost calculate valorile gEUD atât pentru PTV, cât și OAR-uri, valorile TCP pentru PTV și valorile NTCP pentru OAR-uri utilizând un program creat de Gay și Niemierko [15].

Astfel au fost rulate un număr de 48 DVH-uri pentru PTV și 384 DVH-uri pentru organele la risc cu indici radiobiologici cunoscuți. Rezultatele obținute prin rularea programului sunt reprezentate de valorile EUD în Gray (Gy) și TCP/NTCP în procente (%). Parametrii radiobiologici preluați din literatura de specialitate ce au fost utilizați în cadrul calculelor sunt descriși în tabelul de mai jos.

Procesarea DVH-urilor cumulative exportate din TPS în vederea obținerii unei reprezentări grafice a valorilor medii („mean DVH”) pentru PTV și OAR a fost efectuată cu

ajutorul programului RStudio versiunea 1.2.5 (RStudio Team (2015). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA) [17]. Librăriile necesare analizării datelor au fost reprezentate de "DVHmetrics" [18] și "ggplot2" [19].

a	γ 50%	TCD 50% / TD 50%	α/β	Referință
<i>PTV</i>				
-10	1.9	63.9	10	[36, 243]
<i>Creier normal</i>				
5	3	60	2.9	[21]
<i>Trunchi cerebral</i>				
7	3	65	2.5	[21]
<i>Chiasma optică</i>				
25	3	65	2	[21]
<i>Nerv optic</i>				
25	3	65	1.6	[21]
<i>Cristalin</i>				
3	1	18	1.2	[15]
<i>Măduvă</i>				
13	2	66.5	2	[242, 244]

Rezultate

Lotul analizat a cuprins un număr de 48 de pacienți diagnosticați cu GBM primar, cu mediana vârstei de 63,75 (interval 50-87) ani, cu asocierea genului masculin în 30 de cazuri (62,5%) și a mediului de proveniență urban în 32 de cazuri (66,66 %). Caracteristicile tumorale analizate pe investigațiile imagistice au fost reprezentate de un volum mediu de $66,71 \pm 42,62$ cc, cu localizarea cea mai frecventă în lobul frontal.

În ceea ce privește intervenția chirurgicală, rezecția subtotală a fost preponderentă, fiind efectuată în 33 de cazuri (68,75%), urmată de rezecția totală macroscopică în 9 cazuri (18,75%) și de un număr de 6 cazuri (12,5%), unde singura abordare chirurgicală posibilă a fost biopsia.

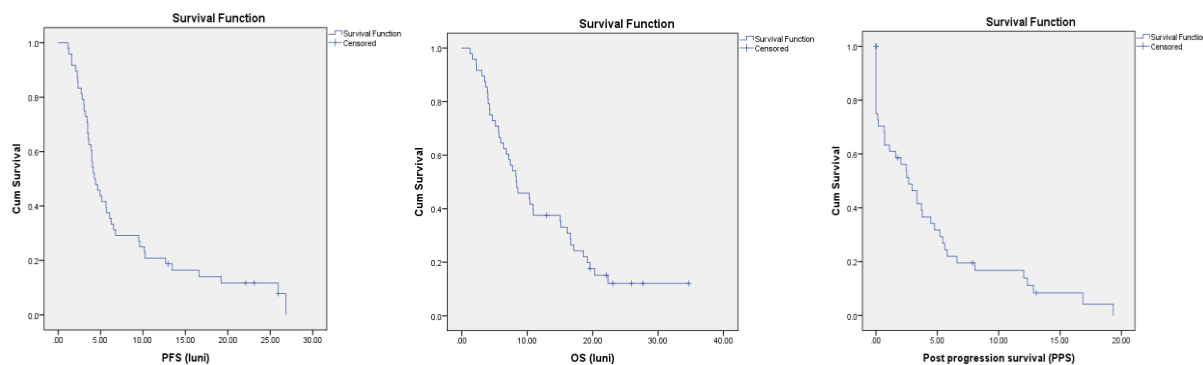
Evaluarea clinică de la începutul tratamentului adjuvant a decelat o valoare mediană de 70 (interval 50-80) a statusului de performanță (KPS) al pacienților. Decizia terapeutică a fost de efectuare a radioterapiei cu fracționare convențională (CFRT) în 62,5% din cazuri (30 pacienți) și a radioterapiei cu hipofracționare (HFRT) în 37,5% din cazuri (18 pacienți). Doza prescrisă pentru 28 dintre pacienții CFRT a fost de 6000 cGy/ 30 fracții, în timp ce pentru 2 pacienți planificarea tratamentului s-a efectuat cu prescrierea dozei de 5940 cGy/33 fracții, fapt datorat unui volum tumoral extins.

Administrarea chimioterapiei de consolidare cu TMZ a fost reprezentată de un număr de $4 \pm 5,8$ cicluri pentru întreg lotul, $6 \pm 6,5$ cicluri în cazul subgrupului CFRT și $0,9 \pm 1,7$ în cazul subgrupului HFRT.

Progresia bolii certificată imagistic a fost întâlnită în 37 cazuri, dintre care în 31 cazuri aceasta a fost regăsită la nivelul volumului țintă iradiat și 6 cazuri la distanță față de volumul iradiat. Nu a fost înregistrat niciun caz de diseminare tumorală extracerebrală.

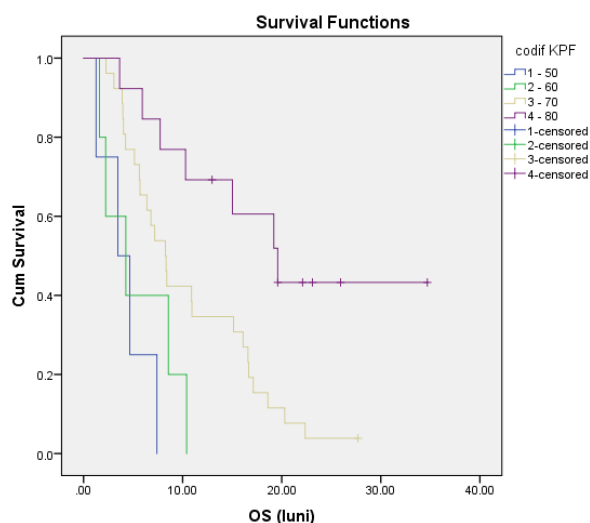
Conduita terapeutică în cazul progresiei a fost stabilită în urma reexaminării clinice, cu predilecție examinarea neurologică și paraclinică. În situațiile în care terapia în cazul progresiei a putut fi efectuată, opțiunea terapeutică preponderentă a fost linia a doua de chimioterapie în 13 cazuri, reintervenția chirurgicală în 3 cazuri și reiradierea într-un caz.

Supraviețuirea fără semne de progresie (PFS) a fost reprezentată de o valoare mediană de 4,3 luni [CI_{95%}: 3,2 - 5,4], supraviețuirea generală (OS) de o valoare mediană de 8,3 luni [CI_{95%}: 5 - 11,6], iar supraviețuirea post progresie cu o valoare mediană de 2,7 luni [CI_{95%}: 1,1 - 4,2].



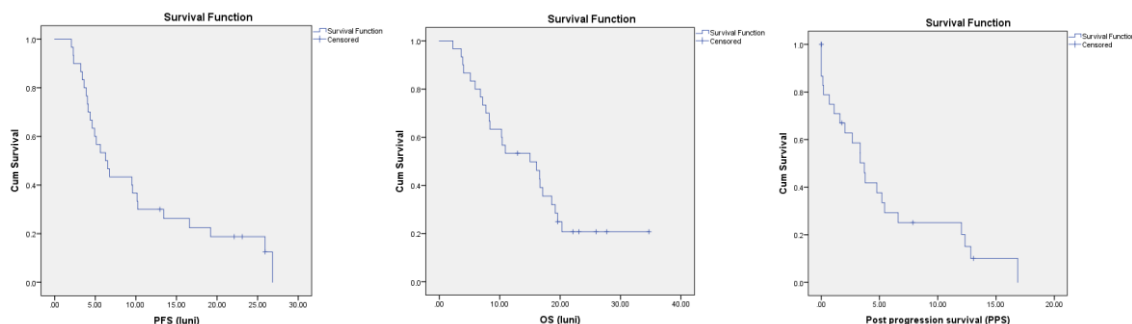
Ratele de supraviețuire pentru lotul de pacienți

Analiza OS a decelat diferențe semnificative ($p=0,01$) în cazul raportării față de statusul de performanță, astfel încât pentru cei cu un KPS = 50, valoarea mediană a OS a fost de 3,5 luni [CI_{95%}: 0,1 – 6,8], pentru KPS=60, valoarea mediană a OS a fost de 4,3 luni [CI_{95%}: 0 – 8,6], pentru KPS= 70, valoarea mediană a OS a fost de 8,3 luni [CI_{95%}: 6,3 – 10,3], iar în cazul KPS= 80, valoarea mediană a OS a fost de 19,6 luni [CI_{95%}: 12,2 – 26,9]. Analiza supraviețuirii în funcție de sexul, vârsta și tipul intervenției chirurgicale nu a decelat diferențe statistice.

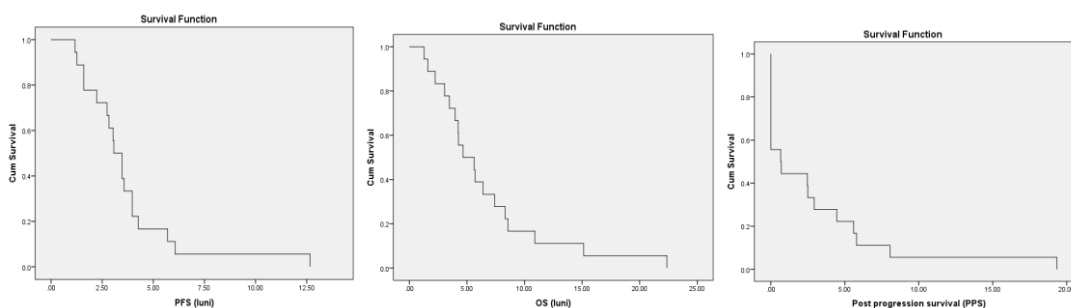


Analiza supraviețuirii generale (OS) în funcție de statusul de performanță

În cazul subgrupului CFRT, valoarea mediană pentru PFS a fost de 6,3 luni [CI_{95%}: 4 – 8,4], pentru OS de 15 luni [CI_{95%}: 7 – 22,9] și pentru PPS de 3,7 luni [CI_{95%}: 2,4 – 5]. În cazul subgrupului HFRT valoarea mediană a PFS a fost de 3 luni [CI_{95%}: 2,5 – 3,7], a OS a fost de 4,7 luni [CI_{95%}: 1,8 – 7,5], în timp ce a PPS a fost de 0,7 luni [CI_{95%}: 0 – 2,1].



Analiza supraviețuirilor în subgrupul pacienților cu CFRT



Analiza supraviețuirilor în subgrupul pacienților cu HFRT

Cele mai importante rezultate dozimetrice pentru planurile de tratament cu fracționare convențională atât pentru volumul țintă planificat, cât și pentru organele la risc sunt descrise în tabelele de mai jos.

Un număr de $517 \pm 110,8$ unități de monitor au fost necesare pentru livrarea unei fracții de tratament (CFRT). Indicele gradient ce reflectă scăderea dozei (GI) a avut o valoare de $4,25 \pm 1,24$.

Tabel valori dozimetrice pentru PTV în cazul CFRT

<i>PTV (271,02 ± 134,95 cc)</i>	<i>Medie ± SD</i>
D _{2%} (cGy)	6173,8 ± 31,27
D _{50%} (cGy)	6011,81 ± 13,14

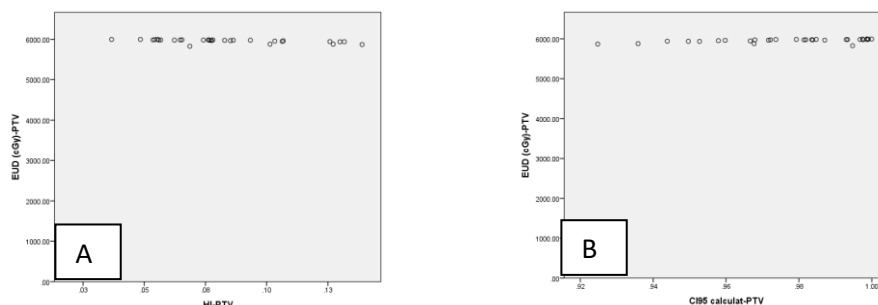
D _{98%} (cGy)	5672,65 ± 147,84
V _{95%} (%)	97,65 ± 2,01
CI _{95%}	0,98 ± 0,02
HI	0,08 ± 0,03
EUD (cGy)	5958,99 ± 41,24
TCP (%)	36 ± 1,49

Tabel valori dozimetrice principale pentru OAR-uri în cazul CFRT

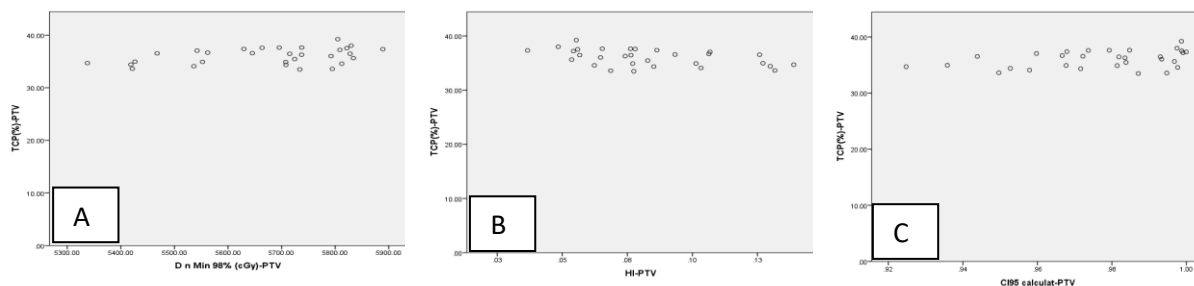
Parametru	Medie ± SD
<i>Creier Normal 1172,31± 192,42 cc</i>	
D _{max} (cGy)	6230,6 ± 101,37
EUD (cGy)	3345,55 ± 385,2
NTCP (%)	0,22 ± 0,47
<i>Trunchi Cerebral (31,34± 8,45 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	4608,31 ± 1651,58
EUD (cGy)	2890,21 ± 1412,99
NTCP (%)	0,36 ± 0,71
<i>Glob Ocular Ipsilateral (9,72± 1,24 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	2324,71 ± 1584,69
<i>Glob Ocular Contralateral (9,65 ± 1,36 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	1087,58 ± 581,33
<i>Nerv Optic Ipsilateral (0,71 ± 0,27 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	2838,02 ± 2046,9
EUD (cGy)	2061,95 ± 1782,13
NTCP (%)	0,66 ± 2,12
<i>Nerv Optic Contralateral (0,73±0,26 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	1718,74 ± 1084,85
EUD (cGy)	1113,83 ± 882,56
NTCP (%)	0,004 ± 0,02
<i>Cristalin Ipsilateral (0,21 ± 0,07 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	552,37 ± 181,75

EUD (cGy)	198,26 ± 67,07
NTCP (%)	0,02 ± 0,03
<i>Cristalin Contralateral (0,22 ± 0,06 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	457,57 ± 202,45
EUD (cGy)	167,84 ± 95,44
NTCP (%)	0,05 ± 0,24
<i>Chiasmă Optică (1,15 ± 0,46 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	3652,74 ± 1776,08
EUD (cGy)	2798,09 ± 1509,23
NTCP (%)	0,45 ± 0,91

Analiza de corelație Pearson dintre parametri radiobiologici și dozimetrici **a arătat o corelație inversă, semnificativă statistic ($r = -0,587$, $p = 0,001$) între EUD și HI și o corelație directă, semnificativă statistic ($r = 0,553$, $p = 0,002$) între EUD și CI_{95%}**. Analiza asocierilor dintre EUD și D_{2%} ($r = -0,396$, $p = 0,3$) și EUD și D_{50%} ($r = 0,148$, $p = 0,435$) nu a decelat corelații relevante statistic. În cazul asocierilor dintre **TCP și parametri dozimetrici a fost decelată o corelație pozitivă, semnificativă statistic ($p < 0,05$) cu D_{98%} ($r = 0,38$, $p = 0,038$), negativă semnificativă statistic cu HI ($r = -0,462$, $p = 0,01$) și o corelație pozitivă apropiată de relevanța statistică cu CI_{95%} ($r = 0,357$, $p = 0,053$).**



Reprezentare grafică tip „scatter” a corelațiilor Pearson în cazul PTV pentru EUD și HI (A) și dintre EUD și CI_{95%} (B)



Reprezentare grafică tip „scatter” a corelațiilor Person în cazul PTV dintre TCP și D_{98%} (A), TCP și HI (B) și dintre TCP și CI_{95%} (C)

Analiza de corelație a decelat o corelație directă foarte înaltă ($r > 0,8$), semnificativă statistic ($p < 0,05$) între EUD și D_{mean} pentru toate organele la risc analizate și o corelație directă, relevantă statistic între NTCP și D_{max} pentru trunchiul cerebral, chiasmă și cristalini și o corelație apropiată de semnificația statistică pentru nervul optic ipsilateral.

Tabel valori corelație Pearson între parametrul EUD și D_{mean} pentru OAR

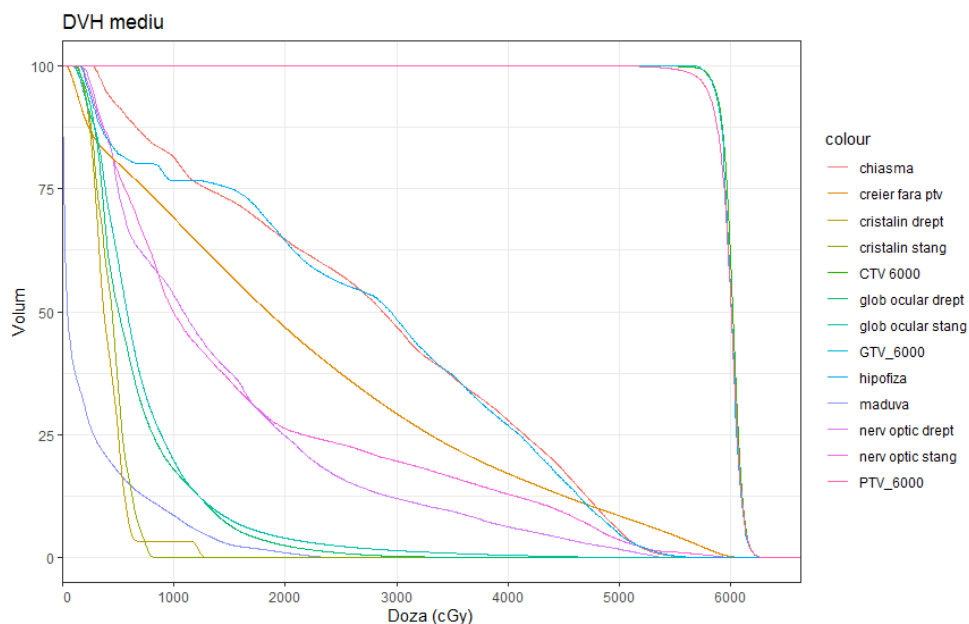
Țesut	D _{mean} (cGy)	EUD (cGy)	r (x, y)	P
Creier normal	2141,92 ± 655,44	3345,55 ± 385,2	0,93	0,000
Trunchi	2520,57 ± 1399,76	2890,21 ± 1412,99	0,972	0,000
Nerv optic ipsilateral	1956,08 ± 1596,45	2061,95 ± 1782,13	0,971	0,000
Nerv optic contralateral	1112,91 ± 684,96	1113,83 ± 882,56	0,845	0,000
Chiasma optică	2765,75 ± 1476,34	2798,09 ± 1509,23	0,988	0,000
Cristalin ipsilateral	453,48 ± 147,96	198,26 ± 67,07	0,981	0,000
Cristalin contralateral	393,22 ± 190,93	167,84 ± 95,44	0,958	0,000
Măduvă	247,86 ± 372,59	287,37 ± 391,79	0,99	0,000

Tabel valori corelație Pearson între parametrul NTCP și D_{max} pentru OAR

Țesut	D _{max}	NTCP	r (x,y)	P
Creier normal	6230,6 ± 101,37	0,22 ± 0,47	0,279	0,136
Trunchi	4608,31 ± 1651,58	0,36 ± 0,71	0,402	0,028*

Nerv optic ipsilateral	2838,02 ± 2046,9	0,66 ± 2,12	0,451	0,012
Nerv optic contralateral	1718,74 ± 1084,85	0,004 ± 0,02	0,138	0,468
Chiasma optică	3652,74 ± 1776,08	0,45 ± 0,91	0,523	0,003
Cristalin ipsilateral	552,37 ± 181,75	0,02 ± 0,03	0,653	0,000
Cristalin contralateral	457,57 ± 202,45	0,05 ± 0,24	0,853	0,000

* semnificație statistică pentru valori < 0,05; restul pentru valori < 0,01



Histograma doză-volum medie pentru grupul CFRT

Rezultatele dozimetrice cele mai importante pentru planurile de tratament cu hipofracționare atât pentru volumul țintă planificat, cât și pentru organele la risc sunt descrise în tabelele de mai jos.

Numărul unităților de monitor necesare livrării unei fracții de tratament a fost de 611,83 ± 195. Indicele gradient a avut o valoare de 3,56 ± 2,07.

Tabel valori dozimetrice pentru PTV în cazul HFRT

<i>PTV (401,37 ± 133,4 cc)</i>	Medie ± SD
D _{2%} (cGy)	4178,16 ± 109,94

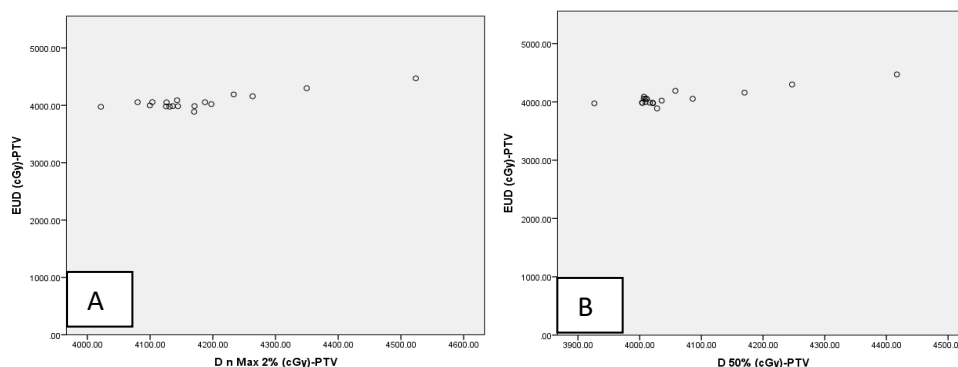
D _{50%} (cGy)	4060,01 ± 110,26
D _{98%} (cGy)	3767,38 ± 383,62
V _{95%} (%)	96,06 ± 3,04
CI _{95%}	0,98 ± 0,03
HI	0,1 ± 0,08
EUD (cGy)	4067,93 ± 134,08
TCP (%)	2,84 ± 0,19

Tabel valori dozimetrice principale pentru OAR-uri în cazul HFRT

Parametru	Medie ± SD
<i>Creier Normal (1086,16 ± 96,43 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	4195,77 ± 119,43
EUD (cGy)	2395,84 ± 166,27
NTCP (%)	0,21 ± 0,23
<i>Trunchi Cerebral (30,54± 6,16 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	2954,92 ± 1568,77
EUD (cGy)	1929,76 ± 1176,41
NTCP (%)	0,04 ± 0,04
<i>Glob Ocular Ipsilateral (9,43± 1,23 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	2390,7 ± 931,37
<i>Glob Ocular Contralateral (9,29± 1,24 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	1055,62 ± 789,15
<i>Nerv Optic Ipsilateral (0,81 ± 0,25 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	2366,94 ± 1500,49
EUD (cGy)	1713,76 ± 1269,3
NTCP (%)	0,05 ± 0,08
<i>Nerv Optic Contralateral (0,79 ± 0,26 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	1563,33 ± 1062,16

EUD (cGy)	908,48 ± 741,92
NTCP (%)	0,0 ± 0,0
<i>Cristalin Ipsilateral (0,24 ± 0,05 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	350,14 ± 158,52
EUD (cGy)	112,04 ± 67,54
NTCP (%)	0 ± 0
<i>Cristalin Contralateral (0,21 ± 0,07 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	241,71 ± 65,17
EUD (cGy)	75,93 ± 27,49
NTCP (%)	0 ± 0
<i>Chiasmă Optică (0,88 ± 0,36 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	2793,17 ± 1466,65
EUD (cGy)	2217,08 ± 1480,86
NTCP (%)	0,16 ± 0,26
<i>Hipofiză (0,67 ± 0,19 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	2544,15 ± 1485,81
<i>Măduvă (10,91 ± 4,82 cc)</i>	
D _{max} (cGy)	170 ± 216,98
EUD (cGy)	86,3 ± 94,05
NTCP (%)	0 ± 0

Analiza de corelație Pearson pentru determinarea relației dintre EUD și D_{2%}, D_{50%}, CI_{95%} și HI a arătat o corelație puternică, pozitivă, semnificativă statistic doar între EUD și D_{2%} (r= 0,873, n=18, p=0,00) și între EUD și D_{50%} (r=0,901, n=18, p=0,00). Corelația slab pozitivă dintre EUD și CI_{95%} (r=0,307, n=18, p=0,215), respectiv corelația foarte slabă, negativă dintre EUD și HI (r= -0,178, n=18, p= 0,479) nu a atins semnificația statistică. De asemenea, nu au fost regăsite corelații între TCP și D_{98%}, CI_{95%} și HI.



Reprezentare grafică tip „scatter” a corelațiilor Pearson în cazul PTV dintre EUD și HI (A), EUD și CI_{95%} (B), EUD și D_{2%} (C) și dintre EUD și D_{50%} (D)

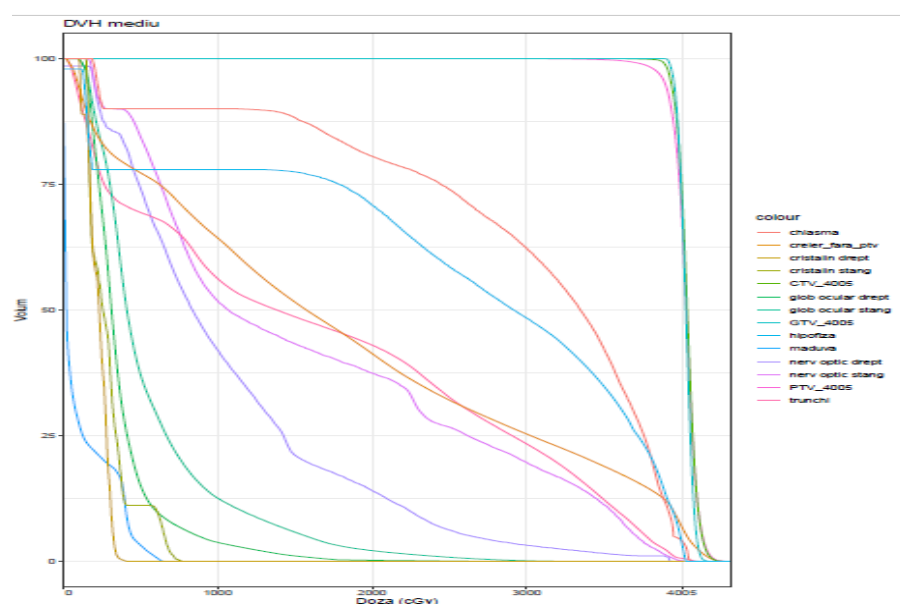
În ceea ce privește asocierile dintre parametri dozimetrici și cei radiobiologici, a fost decelat un coeficient de corelație pozitiv **între D_{mean} și EUD, cu o corelație directă, semnificativă statistic pentru toate OAR analizate.** În cazul asocierilor posibile dintre D_{max} și NTCP, a fost regăsită o corelație pozitivă ($r > 0,05$), relevantă statistic ($p < 0,01$) în cazul trunchiului și cristalinelui ipsilateral.

Analiza de corelație Pearson între parametrul EUD și D_{mean} pentru OAR

OAR	D _{mean} (cGy) ± SD	EUD (cGy) ± SD	r(x, y)	P
Creier Normal	1626,42 ± 433,07	2395,84 ± 166,27	0,67	0,002
Trunchi	1443,06 ± 993,95	1929,76 ± 1176,41	0,913	0,000
Nerv optic ipsilateral	1631,46 ± 1179,57	1713,76 ± 1269,3	0,942	0,000
Nerv optic contralateral	968,51 ± 851,73	908,48 ± 741,92	0,889	0,000
Chiasma optică	2353,79 ± 1335,93	2217,08 ± 1480,86	0,953	0,000
Cristalin ipsilateral	277,14 ± 134,84	112,04 ± 67,54	0,750	0,000
Cristalin contralateral	203,77 ± 62,15	75,93 ± 27,49	0,776	0,000
Măduvă	73,98 ± 94,69	86,3 ± 94,05	0,814	0,000

Analiza de corelație Pearson între parametrul NTCP și $D_{\max}$ pentru OAR

OAR	$D_{\max}$ (cGy) $\pm$ SD	NTCP (%) $\pm$ SD	$r(x, y)$	P
Creier Normal	4195,77 $\pm$ 119,43	0,21 $\pm$ 0,23	0,124	0,623
Trunchi	2954,92 $\pm$ 1568,77	0,04 $\pm$ 0,04	0,604	0,008
Nerv optic ipsilateral	2366,94 $\pm$ 1500,49	0,05 $\pm$ 0,08	0,172	0,496
Chiasma optică	2793,17 $\pm$ 1466,65	0,16 $\pm$ 0,26	0,401	0,99
Cristalin ipsilateral	350,14 $\pm$ 158,52	0 $\pm$ 0	0,642	0,004



Histograma doză-volum medie pentru subgrupul HFRT

Studiul 2 - Evaluarea comparativă a planificării teoretice prin trei asocieri coplanare și non-coplanare de arcuri

Studiul secundar inclus în teza de față are ca scop evaluarea performanței dozimetrice a trei modalități predilecte de asociere a arcurilor în planificarea VMAT în cazul tumorilor cerebrale primare.

Beneficiile utilizării VMAT sunt din ce în ce mai vizibile, pe măsură ce crește disponibilitatea tehnicii, dar planificarea în cazurile complexe ridică întrebări referitor la cea mai bună asociere a fasciculelor [35, 36].

Pornind de la premisa că utilizarea unui număr crescut de arcuri poate rezulta în acoperirea superioară a volumelor țintă pe de o parte, dar totodată acest beneficiu va fi urmat de creșterea dozei integrale la nivelul creierului sănătos și de expunerea unor volume mai mari de țesuturi normale la doze mici de radiații, acest studiu dorește să raporteze rezultatele comparative ale utilizării unui arc complet, a două arcuri coplanare și a trei arcuri non-coplanare în tratamentul iradierii GBM.

Un număr de 18 pacienți ce au efectuat tratament de radioterapie prin fracționare convențională, au fost replanificate prin utilizarea unui șablon de date, prin 3 asocieri de arcuri diferite cu tehnica VMAT, rezultând 54 de planuri teoretice de tratament..

Etapele de simulare CT și definire a volumelor țintă și a organelor la risc a fost descrisă în evaluarea de față având la bază planurile conturate anterior pentru tratament.

Planificarea VMAT a utilizat fascicule de fotoni cu energie de 6 Mega Volți (MV), comisionate pentru acceleratorul liniar tip Versa HD (Elekta AB, Stockholm, Suedia), utilizarea algoritmului X-ray voxel Monte Carlo (XVMC) pentru calculul dozelor, implementat în sistemul de plan de tratament Monaco versiunea 5.1 (Elekta AB, Stockholm, Suedia) [23] și o grilă de calcul a dozei de 2,5 mm. Planificarea cu ajutorul unui arc complet (1A) a necesitat o rotație a capului de iradiere de 360° în sens orar, cu masa de tratament fixată la 0° și colimatorul la 100. Utilizarea a două arcuri (2A) a necesitat două rotații complete în sens orar și antiorar cu masa setată la 0° și colimatorul setat la 100, respectiv 350°. Utilizarea a trei arcuri complete non-coplanare (3A) a necesitat un arc coplanar cu masa 0° și colimatorul la 100, și suplimentar

aplicarea a doua arcuri non-coplanare cu o rotație a mesei la 450, respectiv 3150, iar colimatorul la 100 (Fig.10.1.). Masa de tratament a fost definită ca structură separată.

Evaluarea parametrilor dozimetri și radiobiologici a fost realizată într-o manieră similară celei descrise în capitolul anterior. Pentru compararea valorilor EUD, TCP și NTCP obținute prin aplicarea asocierilor de arcuri 1A, 2A și 3A au fost evaluate un număr de 54 DVH-uri pentru PTV și 432 DVH-uri pentru OAR-uri.

În ceea ce privește creierul normal (creierul total din care se exclude PTV-ul) a fost calculată doza integrală până la valorile de 5 Gy, 30 Gy și doza integrală totală, conform formulei de mai jos [24]:

$$ID = \sum_i D_i \times v_i \times \rho_i \quad (16)$$

unde v_i reprezintă volumul parțial al organului ce încasează doza D_i , iar ρ_i reprezintă densitatea specifică acelui organ. Pentru țesutul cerebral normal densitatea considerată a avut o valoare de 1g/cm³ [10].

Analiza statistică de comparație a rezultatelor planificării prin aplicarea asocierilor de arcuri descrie mai sus a inclus utilizarea testului t Student pentru variabilele cu distribuție normală și aplicarea testului Wilcoxon pentru variabilele cu distribuție anormală, comparațiile ce au avut ca rezultat o valoare p mai mică de 0,05, au fost considerate relevante statistic.

Rezultate

Toate cele trei asocieri de arcuri au rezultat în planuri ce pot fi acceptate în clinica medicală. În ceea ce privește PTV-ul, aplicarea celui de-al doilea arc reușește să scadă doza apropiată de maxim ($D_{2\%}$) de la $6171,47 \pm 34,08$ cGy la $6161,24 \pm 32,29$ cGy ($p=0,012$) și să crească doza apropiată de minim ($D_{98\%}$) de la $5779,87 \pm 96,04$ cGy la $5814,58 \pm 82,09$ cGy ($p=0,01$). De asemenea, 2A îmbunătățește semnificativ statistic omogenitatea, față de 1A ($p=0,007$).

Indicele gradient (GI) a fost diminuat semnificativ statistic prin aplicarea 3A față de 1A ($4,11 \pm 1,17$ vs. $5,19 \pm 1,3$, $p=0,008$) și față de 2A ($4,11 \pm 1,17$ vs. $5,49 \pm 1,13$, $p=0,004$), fără diferențe statistice între 1A și 2A ($p=0,071$).

Unitățile de monitor au avut valori de $486,78 \pm 99,26$ pentru 1A, $495,98 \pm 84,41$ pentru 2A și $566,74 \pm 139,3$ pentru 3A. **Creșterea numărului acestora prin utilizarea celui de-al treilea arc față de unul sau două arcuri este semnificativă statistic** ($p=0,015$, $p=0,019$).

Comparația parametrilor dozimetrici pentru PTV prin 1A, 2A și 3A

PTV ($290,84 \pm 145,3$ cc)	1A (Mean $\pm$ SD)	2A (Mean $\pm$ SD)	3A (Mean $\pm$ SD)	p (2A-1A)	p (3A-1A)	p (3A-2A)
$D_{\max}$ (cGy)	$6393,72 \pm 120,89$	$6366,24 \pm 100,65$	$6359,09 \pm 51,28$	0,04	0,5	0,647
$D_{2\%}$ (cGy)	$6171,47 \pm 34,08$	$6161,24 \pm 32,29$	$6156,93 \pm 31,28$	0,012	0,338	0,811
$D_{5\%}$ (cGy)	$6137,38 \pm 29,71$	$6128,18 \pm 27,91$	$6127,46 \pm 28,71$	0,014	0,184	0,5
$D_{50\%}$ (cGy)	$6005,1 \pm 9,65$	$6000,52 \pm 13,1$	$6005,95 \pm 8,39$	0,071	0,542	0,094
$D_{95\%}$ (cGy)	$5846,75 \pm 64,1$	$5869,55 \pm 58,2$	$5861,45 \pm 47,26$	0,008	0,554	0,286
$D_{98\%}$ (cGy)	$5779,87 \pm 96,04$	$5814,58 \pm 82,09$	$5770,06 \pm 115,64$	0,01	0,472	0,215
$D_{\min}$ (cGy)	$4955,48 \pm 583,4$	$5067,48 \pm 553,81$	$4887,57 \pm 617,32$	0,006	0,396	0,048
$V_{95\%}$ (%)	$98,62 \pm 1,93$	$99,05 \pm 1,58$	$98,86 \pm 1,24$	0,084	0,983	0,349

V _{105%} (%)	0,07 ± 0,11	0,05 ± 0,12	0,03 ± 0,05	0,094	0,571	0,429
CI _{95%}	0,99 ± 0,02	0,99 ± 0,02	0,99 ± 0,01	0,084	0,983	0,227
HI	0,07 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,007	0,845	0,246
EUD (cGy)	5984,05 ± 16,38	5988,99 ± 11,91	5983,15 ± 17,16	0,005	0,327	0,085
TCP (%)	37,38 ± 1,31	37,37 ± 1,09	37,72 ± 0,8	0,008	0,349	0,879

* valorile *p* indentate bold sunt relevante statistic

În ceea ce privește expunerea creierului normal la radiații ionizante utilizarea 2A față de 1A scade doza maximă de la 6232,31 ± 77,11 cGy la 6198,38 ± 78,56 cGy ($p=0,005$). Prin utilizarea 3A se obține o doză medie mai mică atât față de 1A ($p=0,031$), cât și față de 2A ($p=0,018$), dar o doză minimă absorbită semnificativ mai mare ($p=0,00$) în cadrul aceleiași comparații. **Volumul expus la doze mici de radiații (ex. 5 Gy) crește odată cu numărul de arcuri** (81,21 ± 13,96 % pentru 1A, 81,58 ± 13,9 % pentru 2A și 91,68 ± 9,66% pentru 3A), diferențele fiind semnificativ statistice ($p < 0,05$), însă în analiza volumelor expuse la doze medii și mari de radiații, procentul acestora scade semnificativ prin aplicarea 3A față de 1A și 2A, pe măsură ce doza crește.

Doza integrală totală **crește prin utilizarea 2A față de 1A** (2614,03 ± 366,84 cGy*L vs. 2571,83 ± 390,97 cGy*L, $p=0,05$), **dar scade prin utilizarea 3A față de 2A** (2420,27 ± 362,06 cGy*L vs. 2614,03 ± 366,84 cGy*L, $p=0,016$).

Comparația parametrilor dozimetrici pentru creierul normal prin 1A, 2A și 3A

Creier Normal (1124,57 ± 209,09 cc)	1A (Mean ± SD)	2A (Mean ± SD)	3A (Mean ± SD)	<i>p</i> (2A-1A)	<i>p</i> (3A-1A)	<i>P</i> (3A-2A)
D _{max} (cGy)	6232,31 ± 77,11	6198,38 ± 78,56	6190,13 ± 78,06	0,005	0,068	0,758
D _{mean} (cGy)	2412,7 ± 613,95	2435,48 ± 591,79	2246,38 ± 580,28	0,248	0,031	0,018
D _{min} (cGy)	108,65 ± 78,22	110,84 ± 80,42	252,67 ± 220,98	0,078	0,000	0,000

V _{5Gy} (%)	81,21 ± 13,96	81,58 ± 13,9	91,68 ± 9,66	0,023	0,001	0,001
V _{10Gy} (%)	74,61 ± 14,71	75,46 ± 14,47	76,7 ± 13,08	0,036	0,347	0,59
V _{15Gy} (%)	65,95 ± 14,7	66,96 ± 14,46	59,42 ± 16,63	0,088	0,011	0,006
V _{20Gy} (%)	55,09 ± 14,31	56,05 ± 14,02	45,85 ± 18,22	0,327	0,002	0,002
V _{25Gy} (%)	44 ± 14,41	44,81 ± 14,01	35,27 ± 16,66	0,586	0,002	0,002
V _{30Gy} (%)	34,82 ± 14,45	35,38 ± 14,18	27,23 ± 14,02	0,586	0,001	0,001
V _{35Gy} (%)	27,08 ± 13,79	27,45 ± 13,52	21,27 ± 11,33	0,616	0,001	0,001
V _{40Gy} (%)	20,37 ± 12,19	20,39 ± 11,71	17,05 ± 9,15	0,616	0,035	0,011
V _{45Gy} (%)	14,66 ± 9,27	14,5 ± 8,34	13,03 ± 7,1	0,811	0,094	0,078
V _{50Gy} (%)	9,81 ± 6,07	9,84 ± 5,35	9,49 ± 5,04	0,231	0,557	0,327
EUD (cGy)	3499,2 ± 331,99	3512,13 ± 307,33	3426,51 ± 314,65	0,366	0,158	0,103
NTCP (%)	0,3 ± 0,57	0,26 ± 0,42	0,22 ± 0,3	0,593	0,231	0,112

Diferențele în ceea ce privește dozimetria trunchiului cerebral, au fost legate în primul rând de creșterea semnificativă statistic a parametrilor din segmentul minim prin adăugarea arcurilor suplimentare în șablonul 3A, față de 1A și 2A. Astfel, au fost decelate valori crescute ale D_{98%}, D_{min} și V_{5Gy} prin utilizarea arcurilor non-coplanare. Pe de altă parte, a fost decelată o valoare statistic relevantă mai scăzută în ceea ce privește atât doza echivalentă uniformă cât și probabilitatea complicațiilor radio-induse la nivelul acestei structuri, prin asocieria 3A față de celelalte două asocieri.

La nivelul aparatului optic a fost, de asemenea, sesizată o creștere a procentului V_{5Gy} pentru globul ocular ipsilateral până la 80,47 ± 29,87% pentru 3A, față de 66,31 ± 34,01% pentru 1A ($p=0,014$) și 67,85 ± 34,39% pentru 2A ($p=0,028$) și pentru măduvă până la 7,06 ± 22,78% pentru 3A de la o valoare ce tinde spre 0 % pentru 1A și 2 A ($p=0,005$), dar o scădere pentru acest parametru în cazul cristalinului contralateral până la 11,38 ± 22,92% pentru 3A de la 29,29 ± 34,58% ($p=0,006$) pentru 1 A și de la 28,73 ± 31,42% ($p=0,016$) pentru 2A.

Comparația parametrilor dozimetrici pentru OAR-uri prin 1A, 2A și 3A

Parametru	1A (Mean ± SD)	2A (Mean ± SD)	3A (Mean ± SD)	<i>p</i> (2A-1A)	<i>p</i> (3A-1A)	<i>p</i> (3A-2A)
<i>Trunchi Cerebral (28,34±5,95 cc)</i>						
D _{max} (cGy)	4421,25 ± 2106,74	4426,25 ± 2117,34	4361,7 ± 1700,22	0,711	0,372	0,372
D _{mean} (cGy)	2341,53 ± 1516,26	2387,31 ± 1541,55	2043,32 ± 1158,54	0,306	0,145	0,122
D _{min} (cGy)	166,13 ± 103,09	173,79 ± 108,32	463,43 ± 472,7	0,14	0,000	0,000
V _{5Gy} (%)	66,55 ± 37,65	67,13 ± 37,94	84,08 ± 26,58	0,163	0,000	0,001
EUD (cGy)	2837,78 ± 1708,43	2904,96 ± 1752,33	2449,51 ± 1358,29	0,122	0,022	0,02
NTCP (%)	0,6 ± 0,91	0,63 ± 0,91	0,22 ± 0,55	0,093	0,007	0,022
<i>Ochi Ipsilateral (9,61± 1,28 cc)</i>						
D _{max} (cGy)	1876,81 ± 1528,68	1909,92 ± 1572,55	1813,28 ± 1217,16	0,528	0,528	0,446
D _{mean} (cGy)	763,34 ± 487,25	770,74 ± 483,51	798,08 ± 333,13	0,327	0,286	0,267
D _{min} (cGy)	300,43 ± 123,77	312,51 ± 155,77	361,08 ± 156,13	0,352	0,071	0,188
V _{5Gy} (%)	66,31 ± 34,01	67,85 ± 34,39	80,47 ± 29,87	0,21	0,014	0,028
<i>Ochi Contralateral (9,4± 1,43 cc)</i>						
D _{max} (cGy)	1146,07 ± 536,11	1148,46 ± 501,82	977,01 ± 339,19	0,679	0,071	0,122
D _{mean} (cGy)	552,7 ± 169,62	557,07 ± 164,96	551,01 ± 130,83	0,679	0,777	0,811
D _{min} (cGy)	267,49 ± 111,19	268,08 ± 110,63	280,22 ± 67,66	0,433	0,616	0,948
V _{5Gy} (%)	59,63 ± 34,69	61,32 ± 34,29	57,87 ± 31,89	0,943	0,647	0,557
<i>Nerv Optic Ipsilateral (0,66 ± 0,22 cc)</i>						
D _{max} (cGy)	2030,26 ± 1813,3	2004,97 ± 1774,56	2269,75 ± 1584,93	0,223	0,085	0,02
D _{mean} (cGy)	1365,55 ± 1306,77	1390 ± 1333,42	1559,36 ± 1137,18	0,286	0,058	0,094
D _{min} (cGy)	839,01 ± 767,44	840,94 ± 716,13	960,61 ± 530,69	0,647	0,102	0,085
V _{5Gy} (%)	77,66 ± 37,61	79,35 ± 35,95	91,90 ± 24,49	0,273	0,075	0,116

EUD (cGy)	1453,68 ± 1672,05	1460,06 ± 1655,51	1487,4 ± 1459,03	0,586	0,879	0,679
NTCP (%)	1,07 ± 3	1,02 ± 2,79	0,46 ± 1,41	0,593	0,109	0,109
<i>Nerv Optic Contralateral (0,72±0,23 cc)</i>						
D _{max} (cGy)	1355,88 ± 701,38	1316,41 ± 693,6	1232,73 ± 525,39	0,282	0,368	0,548
D _{mean} (cGy)	916,24 ± 480,87	902,31 ± 484,45	900,47 ± 366,28	0,622	0,885	0,987
D _{min} (cGy)	568,05 ± 257,18	574,91 ± 261,06	632,84 ± 237,8	0,792	0,395	0,44
V _{5Gy} (%)	75 ± 39,07	74,15 ± 40,34	80,07 ± 34,76	0,686	0,594	0,678
EUD (cGy)	817,67 ± 493,13	800,83 ± 477,88	654,38 ± 265,57	0,454	0,087	0,116
NTCP (%)	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	-	-	-
<i>Cristalin Ipsilateral (0,22 ± 0,08 cc)</i>						
D _{max} (cGy)	588,46 ± 265,46	606,25 ± 275,32	640,53 ± 226,12	0,098	0,215	0,472
D _{mean} (cGy)	470,19 ± 164,16	488,34 ± 186,81	540,62 ± 177,24	0,048	0,071	0,215
D _{min} (cGy)	387,64 ± 134	405,22 ± 166,27	470,62 ± 154,78	0,215	0,029	0,053
V _{5Gy} (%)	38,28 ± 36,09	40,98 ± 35,23	44,96 ± 40,99	0,424	0,334	0,57
EUD (cGy)	208,81 ± 84,35	217,64 ± 96,27	252,43 ± 117,57	0,064	0,133	0,372
NTCP (%)	0,03 ± 0,08	0,06 ± 0,15	0,07 ± 0,09	0,263	0,052	0,170
<i>Cristalin Contralateral (0,23 ± 0,06 cc)</i>						
D _{max} (cGy)	502,13 ± 143,79	504,03 ± 140,19	490,76 ± 102,92	0,42	0,248	0,372
D _{mean} (cGy)	421,29 ± 129,3	427,2 ± 126,02	420,86 ± 88,31	0,338	0,948	0,647
D _{min} (cGy)	350,22 ± 122,89	361,85 ± 128,09	359,71 ± 87,79	0,42	0,647	0,777
V _{5Gy} (%)	29,29±34,58	28,73±31,42	11,38±22,92	0,65	0,006	0,016
EUD (cGy)	180,35 ± 58,42	183,5 ± 55,92	168,59 ± 57,06	0,17	0,372	0,248
NTCP (%)	0,01 ± 0,02	0,02 ± 0,02	1,64 ± 6,72	0,674	0,649	0,820
<i>Chiasmă Optică (0,95 ± 0,38 cc)</i>						
D _{max} (cGy)	3043,48 ± 1725,67	3038,31 ± 1733,03	3141,23 ± 1502,24	0,908	0,608	0,6
D _{mean} (cGy)	2191,05 ± 1369,83	2203,78 ± 1425,51	2227,66 ± 1172,98	0,805	0,841	0,897

D _{min} (cGy)	1487,36 ± 927,5	1515,19 ± 961,97	1510,3 ± 761,34	0,461	0,881	0,974
V _{5Gy} (%)	85,17 ± 33,1	86,13 ± 31,17	95,82 ± 17,23	0,593	0,068	0,068
EUD (cGy)	2225,33 ± 1574,92	2246,84 ± 1606,11	2206,38 ± 1423,17	0,571	0,910	0,813
NTCP (%)	1,3 ± 4,01	1,89 ± 6,28	1,12 ± 3,81	0,465	0,462	0,344
<i>Hipofiză (0,51±0,26 cc)</i>						
D _{max} (cGy)	2355,77 ± 1644,66	2430,15 ± 1669,10	2417,16 ± 1413,91	0,163	0,705	0,94
D _{mean} (cGy)	1968,21 ± 1373,29	2048,19 ± 1442,85	1928,89 ± 1018,3	0,179	0,805	0,489
D _{min} (cGy)	1617,68 ± 1141,4	1698,15 ± 1187,82	1556,05 ± 767,97	0,114	0,667	0,359
V _{5Gy} (%)	73,92 ± 42,24	74,24 ± 42,23	94,43 ± 22,9	0,655	0,068	0,066
<i>Măduvă (11,56 ± 5,25 cc)</i>						
D _{max} (cGy)	188,48 ± 116,47	191,51 ± 117,51	558,73 ± 539,26	0,587	0,00	0,00
D _{mean} (cGy)	47,71 ± 30,93	49,18 ± 32,14	174,73 ± 254,77	0,153	0,001	0,001
D _{min} (cGy)	4,53 ± 5,7	5,55 ± 6,56	51,48 ± 149,21	0,001	0,001	0,001
V _{5Gy} (%)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	7,06 ± 22,78	1,000	0,005	0,005
EUD (cGy)	84,48 ± 52,62	86,87 ± 54,36	247,51 ± 292,55	0,330	0,001	0,001
NTCP (%)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	-	-	-

Concluzii

Glioblastomul multiform este caracterizat de un prognostic nefast, ratele de supraviețuire pentru pacienții incluși în studiul de față, cu precădere cei care au beneficiat de administrarea tratamentului de radioterapie cu fracționare convențională (PFS= 6,3 luni, respectiv OS= 15 luni) fiind în concordanță cu perspectivele limitate descrise în literatura de specialitate. Analiza factorilor ce impactează rezultatul clinic a decelat o **corelație semnificativă statistic între statusul de performanță al pacienților și supraviețuirea generală**.

În ceea ce privește raportarea parametrilor radiobiologici, având în vedere tendința ca versiunile moderne ale sistemelor de planificare a tratamentului să utilizeze obligatoriu funcții cost bazate pe acești parametri, teza de față abordează evaluarea acestora în cazul pacienților cu GBM. Asocierea indicatorilor radiobiologici calculați prin modelul descris în cadrul tezei, a **dovedit corelații semnificative statistic între EUD și indicii de conformitate și omogenitate în cazul PTV pentru subgrupul CFRT și între EUD și dozele absorbite de 2%, respectiv 50% din PTV în cazul subgrupului HFRT**. De asemenea, au fost regăsite corelații pozitive semnificative statistic dintre EUD și doza medie absorbită în cazul organelor de risc în cazul celor două modele de fracționare. Aceste asocieri prezintă un interes practic, având în vedere faptul că o serie de sisteme de planificare a tratamentului utilizează funcții cost bazate pe indici radiobiologici, unele dintre ele fiind chiar obligatorii (de exemplu funcția EUD pentru PTV în TPS Monaco).

Corelațiile semnificative dintre TCP și dozimetria PTV pentru subgrupul CFRT, respectiv valorile $D_{98\%}$ și indicii CI și HI, subliniază importanța punctelor de minim, omogenității și heterogenității planurilor de tratament, având în vedere faptul că îmbunătățirea acestora poate conduce spre îmbunătățirea probabilității controlului tumoral. Acest tip de analiză, însă trebuie continuată prin includerea unui număr mai mare de pacienți cu regim hipofracționat atât din patologia GBM, dar nu numai, pentru o evaluare mai complexă în ceea ce privește utilizarea acelorași modele matematice pentru verificarea planurilor cu hipofracționare. Corelațiile semnificative dintre NTCP și $D_{\max}$ pentru trunchiul cerebral atât în cazul CFRT, cât și HFRT sau dintre NTCP și $D_{\max}$ pentru o serie de structuri ale aparatului optic (exemplu: chismă și cristalin bilateral în cazul CFRT și cristalin ipsilateral în cazul HFRT, validează importanța

verificării acestor puncte de maxim cu scopul micșorării probabilității de apariție a complicațiilor radio-induse. Deși modelul TCP și NTCP bazat pe gEUD utilizează un număr restrâns de date dependente de tipul tumoral, valoarea TCP oglindește rezultatele clinice nefaste din cadrul GBM. De asemenea, teza de față atinge posibilitatea utilizării programelor de post procesare a DVH-urilor obținute din TPS pentru o analiza rapidă și coerentă a rezultatelor obținute, de exemplu reprezentarea grafică tip DVH cumulativ mediu pentru un număr extins de planuri de tratament.

Progresele tehnologice din această specialitate îmbunătățesc abordarea clinică, dar cresc necesarul de echipamente implicate în proces, cunoștințe specifice operator-dependente, dar mai ales complexitatea și timpul de planificare și evaluare. Analiza dozimetrică comparativă efectuată în partea a doua a tezei de față, a generat un șablon de date ce poate fi utilizat pentru efectuarea rapidă a unui calcul de plan inițial pentru orice tip de tumoră cerebrală primară, ce poate conduce la scăderea numărului de rulări ale programului de calcul, dar și rezultate în ceea ce privește compararea directă a trei asocieri de arcuri, neevaluată anterior pentru GBM. Plecând de la premisa că utilizarea unui număr mai mare de arcuri modulate concomitent va genera automat o acoperire mai bună a volumului țintă tumoral, dar și o rată de complicații crescută în creierul normal, studiul de față nu a decelat diferențe semnificative pentru niciuna din cele două ipoteze.

În ceea ce privește volumul țintă planificat, **adăugarea celui de-al doilea arc coplanar cu rotație completă a generat o creștere semnificativă statistic la nivelul dozelor minime absorbite (D_{min} , $D_{95\%}$ și $D_{98\%}$), o scădere relevantă statistic la nivelul a dozelor maxime absorbite ($D_{5\%}$, $D_{2\%}$, D_{max}), respectiv EUD și o îmbunătățire a omogenității.** Valorile indicilor de acoperire sau conformitate nu au variat în funcție de strategia aplicată. Aceste date indică faptul că în majoritatea situațiilor în ceea ce privește planul de tratament din perspectiva volumului planificat, utilizarea unui singur arc este suficientă, însă în situațiile în care se dorește micșorarea dozei maxime absorbite, adăugarea unui al doilea arc ar putea să reprezinte varianta optimă. Lipsa diferențelor semnificative statistic între 1 A, 2 A pe de o parte și 3 A pe de altă parte, cu excepția micșorării indicelui gradient, dovedește faptul că cel puțin în ceea ce privește volumele țintă, asocierile non-coplanare nu reprezintă o strategie ce poate aduce schimbări importante, dar utilizează un număr crescut de unități de monitor față de celelalte două asocieri.

Protecția organelor la risc reprezintă o prioritate în cadrul planificării radioterapiei pentru orice patologie, însă în mod particular în cazul GBM, pentru care se poate discuta pe parcursul vieții pacientului de reiradiere, acest aspect trebuie analizat suplimentar. Având în vedere faptul că volumul cerebral implicat în tratament este relativ crescut, datorită extensiei tumorale, protecția creierului normal reprezintă o prioritate. **Utilizarea asocierilor de două arcuri sau de arcuri non-coplanare scade doza maximă absorbită de țesutul cerebral.** Utilizarea 3A rezultă într-o doză medie mai mică atât față de 1A cât și față de 2A, dar o doză minimă absorbită semnificativ mai mare în cadrul aceleiași comparații. **Volumul expus la doze mici de radiații (ex. 5 Gy) crește relevant statistic odată cu numărul de arcuri, însă în analiza volumelor expuse la doze medii și mari de radiații, procentul acestora scade semnificativ prin aplicarea 3A față de 1A și 2A, pe măsură ce doza crește.** Doza integrală totală crește prin utilizarea 2A față de 1A, dar scade prin utilizarea 3A față de 2A și nu au fost observate diferențe semnificative statistic în ceea ce privește valoarea NTCP pentru creierul normal. Diferențele, în ceea ce privește dozimetria trunchiului cerebral, au fost legate în primul rând de creșterea semnificativă statistic a parametrilor pragurilor minime prin adăugarea arcurilor suplimentare în șablonul 3A, față de 1A și 2A, dar pe de altă parte a fost decelată o valoare statistic relevantă mai scăzută în ceea ce privește atât doza echivalentă uniformă cât și probabilitatea complicațiilor radio-induse la nivelul acestei structuri, prin asocierile 3A față de celelalte două asocieri. La nivelul aparatului optic a fost sesizată o creștere a procentului V_{5Gy} pentru globul ocular ipsilateral prin utilizarea 3A față de 1A sau 2A, dar o scădere a aceluiași parametru în cazul cristalinelui contralateral în cadrul comparației descrise. Numărul mic al valorilor dozimetrice pentru structurile optice pentru care diferențele sunt relevante statistic și trendul inconstant al acestora, nu permite în cadrul analizei de față elaborarea unei recomandări de utilizare a asocierilor non-coplanare strict în ceea ce privește aparatul optic.

Asocierile multiple de arcuri coplanare sau noncoplanare, trebuie să reprezinte o strategie rațională individualizată în cazul fiecărui pacient în parte, mai ales în cazul planificării radioterapiei pentru patologii tumorale cu prognostic mai bun decât GBM, în sensul în care utilizarea planurilor complexe va crește volumele unor țesuturi normale expuse la radiația ionizantă și va crește numărul unităților de monitor.

Teza de față a permis cuantificarea rezultatelor utilizării tehnicilor moderne de radioterapie, respectiv 3D-CRT, IMRT și VMAT, cu preponderență analiza implementării VMAT, metodologia introducerii în practica curentă a unei evaluări dozimetrice detaliate conform cerințelor internaționale (Nivel 3 ICRU) și a elaborat câteva recomandări pentru crearea și verificarea planurilor de tratament în cazul GBM.

Limitările acestui studiu sunt reprezentate de utilizarea unui singur model matematic pentru calculul parametrilor radiobiologici și de analiza unui număr mai mic de pacienți în grupul HFRT, aspecte ce vor sta la baza continuării cercetării în sensul îmbunătățirii strategiei pentru acești pacienți și încercarea optimizării planificării pentru obținerea unui control tumoral mai bun. De asemenea, doresc să continui cercetarea inițiată în teza de față și să creez biblioteci de date pentru toate localizările frecvente tratate în clinică, să continui revizuirea literaturii de specialitate pentru definirea unei baze de date cu parametri necesari modelării radiobiologice pentru toate structurile organelor de risc și pentru cele mai importante tipuri tumorale, în vederea creării unei extensii de post procesare și calcul pentru toate planurile de tratament create și histogramele doză-volum exportate. Alte aspecte pe care doresc să le analizez pe viitor, împreună cu echipa multidisciplinară a centrului de iradiere, sunt estimarea prin aplicarea teoretică a modelelor matematice în funcție de datele de supraviețuire obținute în clinică și a altor parametri (ex: estimarea riscului carcinogenetic) sau utilizarea modelelor predictive de progresie tumorală.

Bibliografie selectivă

- [1] Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn J-C, Pentheroudakis G, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, **25**, iii93–101 (2014).
- [2] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, **131**, 803–20 (2016).
- [3] Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, Hatlevoll R, Lindgren M, Brun A, Lindgren S, Notter G, Andersen AP, Elgen K. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*, **47**, 649–52 (1981).
- [4] Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **5**, 1725–31 (1979).
- [5] Laperriere N, Zuraw L, Cairncross JG. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol*, **64**, 259–73 (2002).
- [6] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.*, **352**, 987–96 (2005).
- [7] The International Commission on Radiation Units and Measurements. Report 83. *Journal of the ICRU*, **10**, NP (2010).

- [8] Feuvret L, Noël G, Mazeron J-J, Bey P. Conformity index: a review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **64**, 333–42 (2006).
- [9] D’Souza WD, Rosen II. Nontumor integral dose variation in conventional radiotherapy treatment planning. *Med Phys*, **30**, 2065–71 (2003).
- [10] Davidson MTM, Masucci GL, Follwell M, Blake SJ, Xu W, Moseley DJ, Sanghera P, Wong CS, Perry J, Tsao M, Sahgal A. Single Arc Volumetric Modulated Arc Therapy for Complex Brain Gliomas: Is There an Advantage as Compared to Intensity Modulated Radiotherapy or by Adding a Partial Arc? *Technol Cancer Res T*, **11**, 211–20 (2012).
- [11] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys*, **24**, 103–10 (1997).
- [12] Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD) (Abstract). *Med Phys*, **26**, 1100 (1999).
- [13] Wang JZ, Mayr NA, Yuh WTC. Behind EUD. *Acta Oncol*, **47**, 971–2 (2008).
- [14] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **21**, 123–35 (1991).
- [15] Gay HA, Niemierko A. A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. *Phys Med*, **23**, 115–25 (2007).
- [16] Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, **21**, 109–22 (1991).
- [17] “Download RStudio”.: <<https://rstudio.com/products/rstudio/download/>>, cited 1 March, 2020.
- [18] Wollschlaeger D, Karle H. Analyzing dose-volume histograms using DVHmetrics for R. 22 (2015).
- [19] “CRAN-Packageggplot2”.: <<https://cran.rproject.org/web/packages/ggplot2/index.html>>, cited 1 March, 2020.

- [20] Suit HD, Baumann M, Skates S, Convery K. Clinical Interest in Determinations of Cellular Radiation Sensitivity. *Int. J. Radiat. Biol.*, **56**, 725–37 (1989).
- [21] Chang JH, Gehrke C, Prabhakar R, Gill S, Wada M, Lim Joon D, Khoo V. RADBIOMOD: A simple program for utilising biological modelling in radiotherapy plan evaluation. *Phys Med*, **32**, 248–54 (2016).
- [22] Guckenberger M, Richter A, Krieger T, Wilbert J, Baier K, Flentje M. Is a single arc sufficient in volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for complex-shaped target volumes? *Radiother Oncol*, **93**, 259–65 (2009).
- [23] Team EW. “Monaco®”.: <<https://www.elekta.com/software-solutions/treatment-management/external-beam-planning/monaco/>>, cited 3 July, 2018.
- [24] Hermanto U, Frija EK, Lii MJ, Chang EL, Mahajan A, Woo SY. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: Does IMRT increase the integral dose to normal brain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **67**, 1135–44 (2007).

Listă lucrări

- 1) **Moldoveanu VG**, Georgescu MT, Candau A, Cioran N, Anghel R. Dosimetric and clinical results with volumetric modulated radiotherapy for glioblastoma multiforme: Our experience. *Ro J Neurol*, 18, 200–5 (2019).
ISSN 1843-8148. CNCSIS B+. https://view.publitas.com/amph/rjn_2019_4_art-07/
- 2) **Moldoveanu VG**, Georgescu MT, Dumitrache M, Vlad FC, Cioran NV, Anghel RM. Normal brain and organs at risk radiation exposure in multiple coplanar and non-coplanar arc patterns of volumetric-modulated radiotherapy for glioblastoma multiforme. *Rom J Phys*, 64, art.704 (2019).
ISSN 1221-146X. JCR 2018 IF=1,46. ISI. http://www.nipne.ro/rjp/2019_64_9-10/RomJPhys.64.704.pdf
- 3) **Moldoveanu V**, Anghel R, Stoica A, Georgescu MT. Hypofractionated radiotherapy part of multimodality treatment in multicentric glioblastoma multiforme: A case report. *Ro J Neurol*, 17, 186–90 (2018).
ISSN 1843-8148. CNCSIS B+. https://view.publitas.com/amph/rjn_2018_4_art-02/