

Előrehaladott méhnyakdaganatok képzérelt adaptív kombinált intrakavitális-intersticiális brahiterápiájának bevezetése Magyarországon

VÍZKELETI JÚLIA¹, FRÖHLICH GEORGINA¹, NGUYEN ANHHONG NHUNG¹, HORVÁTH KATALIN², MAJOR TIBOR¹, POLGÁR CSABA^{1,3}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugárterápiás Központ, ²Onkológiai Képző és Invazív Diagnosztikai Központ, ³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Vízkeleti Júlia, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Tel.: +36-1-2248600, fax: +36-1-2248620, e-mail: j.keletit@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2018. július 26.

Elfogadva:

2018. augusztus 10.

Munkánk célja az előrehaladott méhnyakdaganatok kezelésében Magyarországon elsőként alkalmazott képzérelt adaptív kombinált méhúri (intrakavitális, IC) – szövetségi (intersticiális, IS) brahiterápiás (BT) kezelések klinikai eredményeinek bemutatása. 21 betegnél végeztünk definitív radio-kemoterápia után kombinált IC-IS BT-t. A teleterápia végén kismencedei MR történt a reziduális tumor felmérése, a szükséges tűk számának és lokalizációjának megtervezése céljából. A behelyezett applikátorral készült CT-képeken berajzoltuk a védendő szerveket és a céltérfogatot, ami a méhnyakat és a parametriumban lévő esetleges reziduális tumort tartalmazta. A betegek 83%-ánál láttuk el a céltérfogatot az ajánlott összdózissal, a hólyag, végbél és szigmbél toleranciadózisát 83, 75 és 90%-ban tartottuk. A kezelést a betegek jól tolerálták: grade 4 mellékhatást nem észleltünk, 3 betegnél regisztráltunk grade 3 mellékhatást. 11 hónapos medián követésnél a lokális kontroll 92,3%, a kismencedei kontroll 86,5%, a távoli áttétől mentes túlélés és a daganatmentes túlélés 74%. A méhnyaktumorok CT-alapú adaptív kombinált IC-IS kezelését a betegek jól tolerálták, dozimetriai és klinikai eredményeink az irodalmi adatokhoz hasonlóak. *Magy Onkol* 62:249–257, 2018

Kulcsszavak: méhnyakdaganat, intersticiális, brahiterápia, képzérelt, adaptív

We present the early clinical results achieved with image-guided adaptive brachytherapy (IGABT) with combined intracavitary-interstitial (IC-IS) technique recently implemented in Hungary in the treatment of locally advanced cervical cancer (LACC). Twenty-one patients were treated with radio-chemotherapy (RCT) followed by combined IC-IS BT. At the end of the RCT we assessed the residual tumour with pelvic MRI. On CT images registered with the applicator in place we contoured the organs at risk and the high-risk clinical target volume, which included the whole cervix and the eventual residual tumour in the parametria. No grade 4 toxicity was noticed. At 11 months follow-up the local control rate was 92.3%, the pelvic control rate 86.5%, the distant metastasis free survival and the disease-free survival were 74%. The combined IC-IS treatment was well tolerated. Our clinical results are similar to those reported in the literature.

*Vízkeleti J, Fröhlich G, Anhhong NN, Horváth K, Major T, Polgár C. Clinical results of combined intracavitary-interstitial image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Magy Onkol* 62:249–257, 2018*

Keywords: cervical cancer, brachytherapy, image-guided, interstitial, adaptive

BEVEZETÉS

Az előrehaladott, inoperábilis méhnyakdaganatok (St. 1B2-4A) nemzetközileg elfogadott ellátása definitív radio-kemoterápiából (RKT), majd ezt követően brahiterápiás (BT) kiegészítő (boost) besugárzásból áll [1–4]. A BT kulcsfontosságú része a kezelésnek, elvégzése egyaránt javítja a kismedencei kontrollt [5] és a teljes túlélést [5, 6]. Noha a kiegészítő dózis leadására újabban egyéb sugárterápiás technikák is rendelkezésre állnak, mint például az intenzitásmodulált sugárkezelés (IMRT) és a sztereotaxiás sugárkezelés (SBRT), de az ezekkel elért kedvezőtlenebb túlélési eredményekre való tekintettel a brahiterápiás boost az optimális ellátási modalitás [7].

A hagyományos BT során a méhürbe bevezetett és hüvelyboltozatba illesztett applikátorokat használnak: a Ring-applikátornál néhány standard méretű gyűrűátmérő és intrauterin szondahossz közül lehet választani, míg a Fletcher-applikátornál az intrauterin szonda hosszát és az ovoidok távolságát a beteg anatómiájához lehet igazítani. A dozírozás minden betegnél azonos módon, egy virtuális („A”) pontra történik, tehát minden beteg az applikátor geometriájához igazodó kezelést kap tengelyszimmetrikus dóziseloszlással (1.a ábra), ami csak korlátozottan veszi figyelembe az egyéni anatómiát és nincs tekintettel a teleterápia utáni maradék tumor kiterjedésére. Az applikátor pozíciójának ellenőrzése hagyományosan C-karos röntgenfelvétellel történik, a kezelés célja az egész uterusz (méhnyak+méhtest) ellátása. Átlagosnál nagyobb méh, nagyméretű vagy aszimmetrikus maradék tumor esetén aludozírozás (1.b ábra), kisméretű uterusz vagy kicsiny maradék tumor esetén túldozírozás léphet fel, amennyiben az A pontra írjuk elő a dózist. A hagyományos tervezés nem tudja figyelembe venni sem a védendő szervek lokalizációját, sem a toleranciáját, ezért előfordulhat a környező ép szövetek (hólyag, belek) jelentős dózissal történő besugárzása anélkül, hogy erről információnk lenne.

A képképző vizsgálatok (CT és főleg az MR) fejlődése és elterjedése lehetővé tette a teleterápia utáni maradék tumor

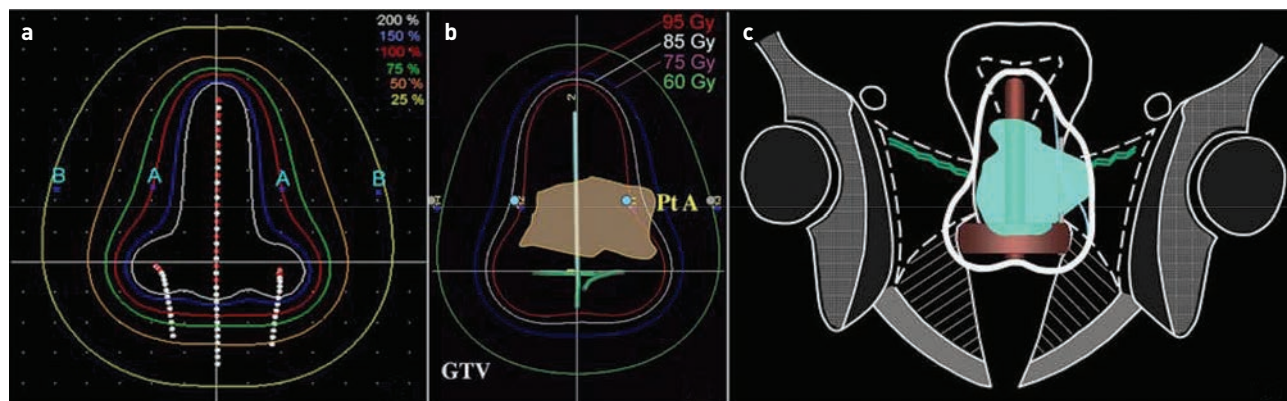
pontos meghatározását, és paradigmaváltást hozott létre a méhnyakdaganatok brahiterápiájában is: a képvezérelt adaptív BT (image-guided adaptive brachytherapy, IGABT) célja a teljes méh ellátása helyett csak a méhnyak és az esetleges ezen kívüli reziduális tumor ellátása a védendő szervek dózisének csökkentésével párhuzamosan. A céltérfogat alakját követő dóziseloszlás létrehozása céljából az intrakavitálisan (IC) bevezetett applikátoron kívül a sugárforrás befogadására alkalmas üreges belsejű tűket is be kell szúrni az ellátandó szövetekbe, így a szövetközi (intersticiális, IS) forrásmegállási pontok segítségével a standard kezelés helyett személyre szabott, optimalizált dóziseloszlás hozható létre (1.c ábra).

A képvezérelt BT kezdetei Európában az 1990-es évek első felére nyúlnak vissza: a CT-alapú BT-t Bécsben és Párizsban kezdték bevezetni 1994-től, az MR-alapú BT kísérleti szakasza 1998 és 2000 között zajlott. A GEC-ESTRO GYN munkacsoport kontúrozásra és tervezésre vonatkozó ajánlásai 2005–2006-ban jelentek meg [8, 9]. 2008-ban indították el az EMBRACE (International MRI-guided BRachytherapy in CErviceal cancer) nevű prospektív nemzetközi tanulmányt, mely több, a GEC ESTRO ajánlásokat követő intézmény beteganyagát gyűjti és dolgozza fel [10]. A 2008 előtt kezelt beteganyag retrospektív feldolgozását a RetroEMBRACE study [11] keretein belül végezték el és publikálták [12, 13]. A RetroEMBRACE és az EMBRACE eredményeire támaszkodva 2016-ban indították az EMBRACE II vizsgálatot, mely együttesen tanulmányozza a külső és belső sugárterápiás technikák hatását az előrehaladott méhnyakdaganatos betegek kezelésében elért eredményekre [10].

Az Országos Onkológiai Intézetben, Magyarországon elsőként 2016-ban kezdtünk el IGABT-t végezni kombinált IC-IS technikával. Cikkünkben beszámolunk kezdeti tapasztalatainkról és a klinikai eredményekről.

ANYAG ÉS MÓDSZEREK

Intézetünkben az 1B2-4A stádiumú méhnyakrákos betegek definitív célú radio-kemoterápiában, majd BT boost kezelésben részesülnek. Betegeinknél a terápia megkezdése előtt



1. ÁBRA. Standard dóziseloszlás A pontra készült terv esetén (a). Aludozírozás egy nagyméretű, aszimmetrikus tumor esetén A pontra történő tervezéssel (b). A tumor alakját követő konformális dóziseloszlás intersticiális kezeléssel (c)

a stádium meghatározása céljából fizikális és szövettani vizsgálaton kívül minden esetben kismedencei képalkotó vizsgálat (leggyakrabban MR, ritkán CT) történik, távoli áttét jelenlétét mellkas-has-kismedencei CT- vagy PET/CT vizsgálat zárja ki. A teleterápia lineáris gyorsítón 50,4 Gy dózisu kismedencei fotonbesugárzásból áll napi 1,8 Gy-es frakciókkal, CT-alapú 3D konformális tervezéssel vagy IMRT technikával. Para-aortikus nyirokcsomó-érintettség vagy annak gyanúja esetén ezt a régiót 45 Gy besugárzásban részesítjük, a 2 cm-nél nagyobb nyirokcsomókra ezt követően teleterápiás boostot adunk általában 54 Gy összdózisig. A szimultán integrált boost (SIB) technikát még nem alkalmaztuk rutinszerűen az elmúlt 2 évben, de törekszünk ennek bevezetésére a teljes kezelési idő csökkentése céljából. A teleterápiával párhuzamosan betegeink heti 40 mg/m² dózisu ciszplatin kemoterápiában részesülnek.

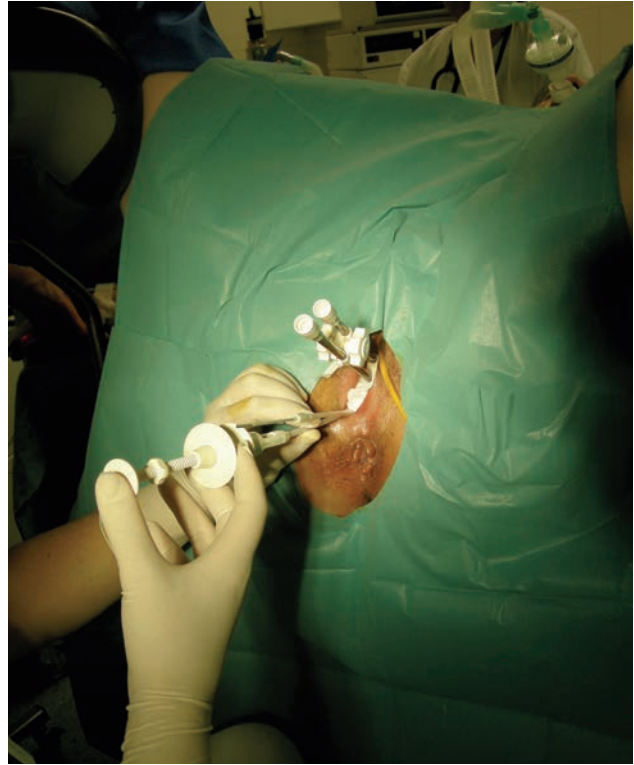
A 2016. április és 2018. március között kezelt betegeknél a külső besugárzás befejezésekor újabb kismedencei MR-vizsgálat történt a regresszió felmérése céljából. Nagyméretű maradék tumor vagy reziduális parametran infiltráció jelenléte esetén a BT-t kombinált IC-IS technikával végeztük. Ehhez intersticiális Ring- vagy Fletcher-applikátorokat használtunk (2. ábra), melyek a hagyományos applikátorokhoz ha-



2. ÁBRA. CT/MR kompatibilis intrakavitális+intersticiális applikátorok

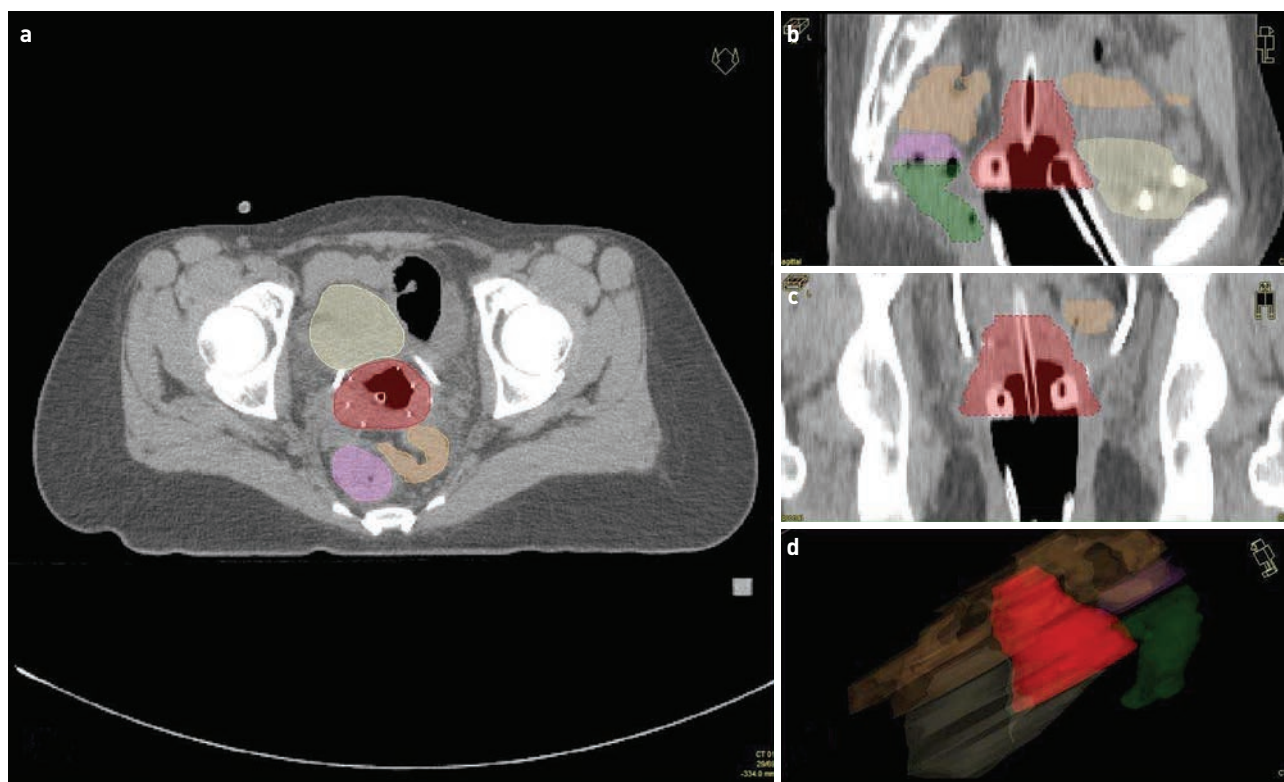
sonlítanak, de lehetőség van a gyűrűn vagy az ovoidokon lévő lyukakon keresztül bevezetett üreges belsejű tűk segítségével a környező szövetekbe is bejuttatni a sugárforrást. Ezek az applikátorok CT/MR kompatibilisek, így a behelyezés utáni felvételeken nem keletkeznek műtermékek, felismerhetők a környező anatómiai struktúrák.

A teleterápiát követő MR-vizsgálat képei alapján meghatároztuk a szükséges tűk számát, helyzetét és a beszúrások mélységét. A beavatkozást rektális előkészítést követően rövid intravénás narkózisban végeztük. A méhnyakcsatorna feltágítása után történik az applikátor behelyezése, majd egy tűbelövő szerkezet segítségével a tűk beszúrása az eltervezett mélységbe (3. ábra). A centrális applikátor és a tűk helyzetét transzrektális ultrahangvizsgálattal ellenőriztük. Ezt követően a behelyezett applikátorral tervezési CT-vizs-



3. ÁBRA. A tűk beszúrása az applikátor behelyezését követően

gálat történt 3 mm-es szeletvastagsággal. Optimális lenne MR-vizsgálatot végezni, de intézetünkben a brahiterápiás egység és az MR-labor közötti távolság ezt nem tette lehetővé. A kontúrozás a CT-képeken történt, a teleterápia utáni MR-képek figyelembevételével, képfúzió nélkül, tapasztalt radiológus segítségével. A jelenleg rendelkezésünkre álló képfúziós algoritmusok nem alkalmasak egy applikátor nélküli és egy applikátor által deformált anatómiai kép fuzionálására. A magas kockázatú céltérfogatot (high-risk clinical target volume, HR-CTV) és a védendő szerveket a GEC-ESTRO-ajánlások figyelembevételével (8, 9) rajzoltuk be (4. ábra): a HR-CTV tartalmazza a cervixet teljes egészében, illetve az ezen kívüli, környező szövetekben (parametriumokban, hüvelyben vagy méhtestben) látható maradék tumort (közepes jelintenzitású terület a T2-súlyozott MR-képeken), biztonsági margó nélkül. Védendő szervként kontúroztuk a hólyagot, rektumot, szigmabeket, illetve ezenkívül az applikátorhoz közel eső beletet. A frakciónkénti referenciadózis 7 Gy, a frakciósámsot (3 vagy 4) egyedi mérlegelés alapján döntöttük el a klinikai regresszió és a teleterápia során leadott dózis figyelembevételével. Azoknál a betegeknél, akiknél kismedencei nyirokcsomó-konglomerátum vagy nagyméretű reziduális tumor jelenléte miatt az 50,4 Gy kismedencei besugárzás után teleterápiás boostot is adtunk, ezt a BT tervezésénél figyelembe vettük.



4. ÁBRA. A berajzolt céltérfogat és védendő szervek axiális (a), szagittális (b) és koronális (c) CT-képen. A 7 Gy-es izodózisfelület (pirossal ábrázolva) (d) [zöld: rektum, lila: szigmbél, sárga: hólyag, barna: belek]

A GEC-ESTRO-ajánlás szerint a céltérfogat 90%-a meg kell kapjon minimum 85 Gy 2 Gy ekvivalens dózist ($D_{90} > 85$ Gy EQD2) [8, 9]. A standard kezelés (28×1,8 Gy kismedencei besugárzás és 4×7 Gy BT) 2 Gy ekvivalens összdózisa a céltérfogatra EQD2=89,2 Gy [a tumor sugárérzékenysége szempontjából $\alpha/\beta=10$ Gy-vel számolva]. Az ajánlások a védendő szervek toleranciadózisának meghatározásánál a legnagyobb dózist kapó 2 cm³ minimális dózist veszik figyelembe (D_{2cc}). A védendő szervekre ($\alpha/\beta=3$ Gy-vel számolva) a javasolt maximális összdózist és frakciódózist az 1. táblázatban foglaltuk össze. Betegeinknél a védendő szervek frakciónkénti toleranciadózisait egyénileg számítottuk ki az illető szerv teleterápiás dózisának és a tervezett frakciószámnak a figyelembevételével.

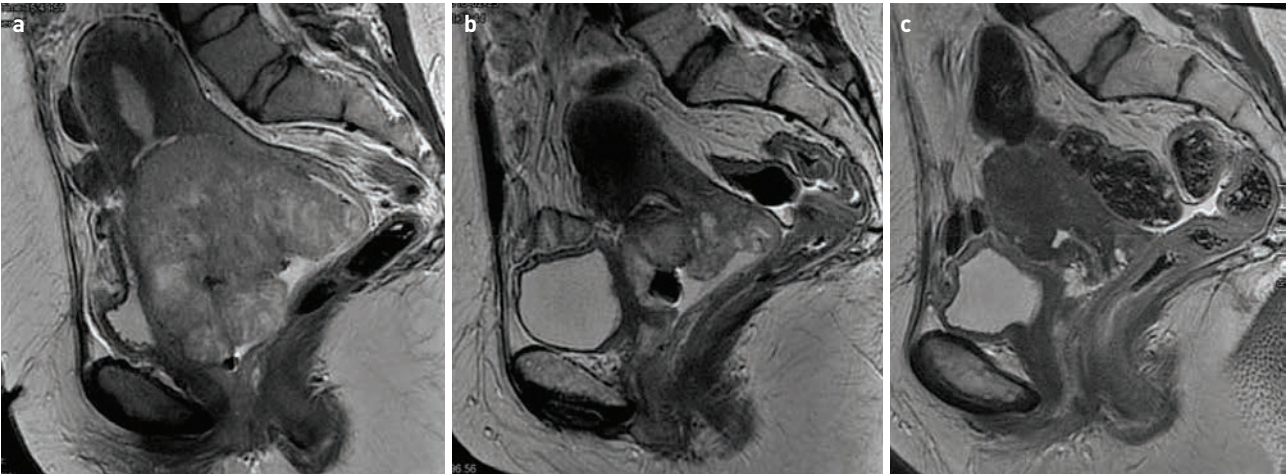
A besugárzástervezéshez grafikus optimalizálást használtunk, a betegek az így készített terv alapján kapták a kezelést. Ezenkívül tudományos célból 3 további tervet is készítettünk: még egy intersticiális kezelési tervet inverz optimalizálással, egy 3D optimalizált tervet a tűk figyelembevétel nélkül és egy 2D-s, a ponton alapuló intrakavitális besugárzási tervet. A 4-féle terv összehasonlításának eredményeit dozimetriai cikkünkben részletezzük.

A terápia eredményét 6 hét múlva elvégzett fizikális vizsgálattal, majd 2-3 hónap múlva elvégzett kismedencei MR-vizsgálattal mértük fel. Ezt követően 3 havonta nőgyógyászati kontroll, félévente képalkotó vizsgálat, leggyakrabban kismedencei MR történik [5. ábra], melyet mellkas-has-kismedencei CT vagy PET/CT egészíthet ki.

1. TÁBLÁZAT. GEC-ESTRO-ajánlás [8, 9] a védendő szervek teljes és egy frakcióra jutó toleranciadózisára, összehasonlítva a betegeinknél kialakult dózisterhelésekkel

Védendő szerv össz-toleranciadózisa (EQD2)	Védendő szerv egy frakcióra jutó toleranciadózisa 50,4 Gy kismedencei besugárzás után 4×7 Gy BT-re számolva	Védendő szerv átlagos dózisterhelése beteganyagunkban
D_{2cc} (hólyag) ≤ 80 Gy	$D2(h) \leq 5$ Gy	4,1 Gy (1,5–7,9)
D_{2cc} (rektum) ≤ 65 Gy	$D2(r) \leq 3,5$ Gy	2,6 Gy (0,6–7,9)
D_{2cc} (szigma) ≤ 70 Gy	$D2(s) \leq 4$ Gy	3,1 Gy (0,6–5,6)

EQD2: 2 Gy ekvivalens dózis, BT: brahiterápia



5. ÁBRA. Betegkövetés MR-rel: kezelés előtt (a), teleterápia után (b) és az első kontrollvizsgálat BT után (c)

A mellékhatások kiértékelését a CTCAE v3.0 alapján végeztük [14]. A túlélési adatokat Kaplan–Meier-módszerrel értékeltük ki.

EREDMÉNYEK

Két év alatt 21 előrehaladott stádiumú méhnyakrákos beteget kezeltünk kombinált IC-IS technikával. A betegek, a kezelt daganatok és a kezelés jellemzőit a 2. táblázatban foglaltuk össze. A betegek életkora 27–69 év között volt (átlag 46,7 év). A legtöbb kezelt beteg (52%) 2B stádiumú volt. A leggyakoribb szövettani típus (76%) laphámkarzinóma volt. A 10%-ban reprezentált adenokarcinómán kívül 1 esetben világossejtes, 1 esetben glassy cell, 1 esetben anaplasztikus karcinóma volt a szövettani diagnózis. A kezdeti kivizsgálás két eset kivételével minden betegnél tartalmazott kismedencei MR-vizsgálatot, a távoli áttétek kizárása leggyakrabban CT-vel történt. Staging PET/CT összesen 4 betegnél történt (19%). Teleterápia után, a BT megkezdése előtt minden betegnél kismedencei MR-vizsgálatot végeztünk. A kiindulási és a BT előtti tumorméretet a képalkotó vizsgálatok alapján határoztuk meg, bármely síkban mérhető maximális átmérőt véve figyelembe. A radio-kemoterápiás kezelés hatására átlagban felére csökkent a daganatok legnagyobb átmérője (átlag 5,48 cm-ről 2,73 cm-re).

A BT-t megelőzően minden beteg megkapta az előírt radio-kemoterápiás kezelést [2. táblázat]. Három betegnél a céltérfogat 45 Gy-ig a paraaortikus nyirokrégiót is tartalmazta. Hét beteg részesült teleterápiás boost kezelésben, ebből 4 beteg nagyméretű parailiakális nyirokcsomókra, 1 beteg a nagyméretű maradék tumorra, 2 beteg a maradék tumorra és nyirokcsomókra kapta a kiegészítő kezelést, leggyakrabban 2×1,8 Gy dózisban.

Összesen 72, betegenként 1–4 (medián 4) 7 Gy-es brahiterápiás boost frakciót adtunk le. A betegek 61,9%-a (n=13) a standardnak számító 4 frakcióban részesült, ennél keve-

sebbet azok a betegek kaptak, akik teleterápiás boostban részesültek a primer tumorra, vagy akiknél igen nagy fokú klinikai regressziót észleltünk. 19 betegnél használtunk IS Ring-, 1 betegnél IS Fletcher-applikátort, 1 betegnél az első frakció után Fletcherről Ring-applikátorra váltottunk. A bevezetett tűk száma 0–6, medián 3. Egyes esetekben a nagyfokú tumorregresszió miatt az utolsó frakció során nem volt szükség tűk használatára. A teljes kezelési idő átlagban 73 nap volt (59–91). A követési időt az utolsó brahiterápiás frakciótól számítottuk, ami medián 11 hónap (tartomány 2–20) volt.

A HR-CTV átlagos térfogata 38,7 cm³ (tartomány: 8,3–100,2) volt. A HR-CTV ellátottságát leíró V100 érték, ami megmutatja, hogy a céltérfogat hány százaléka kapta meg az előírt brahiterápiás dózist, kezeléseinknél átlagban V100=91% (GEC-ESTRO-ajánlás: V100 ≥90%) [8]. A kezelt betegek 83%-ánál láttuk el a HR-CTV-t az ajánlás szerinti összdózissal, míg a pontos tervvel ugyanez csupán 67% lett volna.

A védendő szervek átlagos dózisterhelése az 1. táblázatban látható. A GEC-ESTRO-ajánlásokat a hólyagdózis esetében 83%-ban, a rektumnál 75%-ban, a szigmbélnél 90%-ban tudtuk teljesíteni, és minden védendő szervnek alacsonyabb volt az átlagos dózisterhelése tüzdellel, mint amilyen tűk nélkül lett volna.

A kezelést a betegek jól tolerálták, egy betegnél észleltünk a tűk kivételekor erős, de csillapítható vérzést, egy betegnél az első frakció után piometra alakult ki, ami lokális ellátást követően szanálódott, mindkét betegnél folytattuk a kezelést. Egy beteg, akinél nagyméretű nekrotikus perzisztáló tumor állt fenn, általános állapotromlás és széteső daganat miatt az első frakció után már nem volt alkalmas a kezelés folytatására, majd 4 hónap múlva daganata miatt elhalálozott.

Az első, 6 hetes kontroll a 21 tüzdelt betegből összesen 16 betegnél történt meg, mivel 2 beteg a kezelést követően többé nem jelentkezett intézetünkben. A 2 legutolsó betegnél még nem került sor az első kontrollvizsgálatra, 1

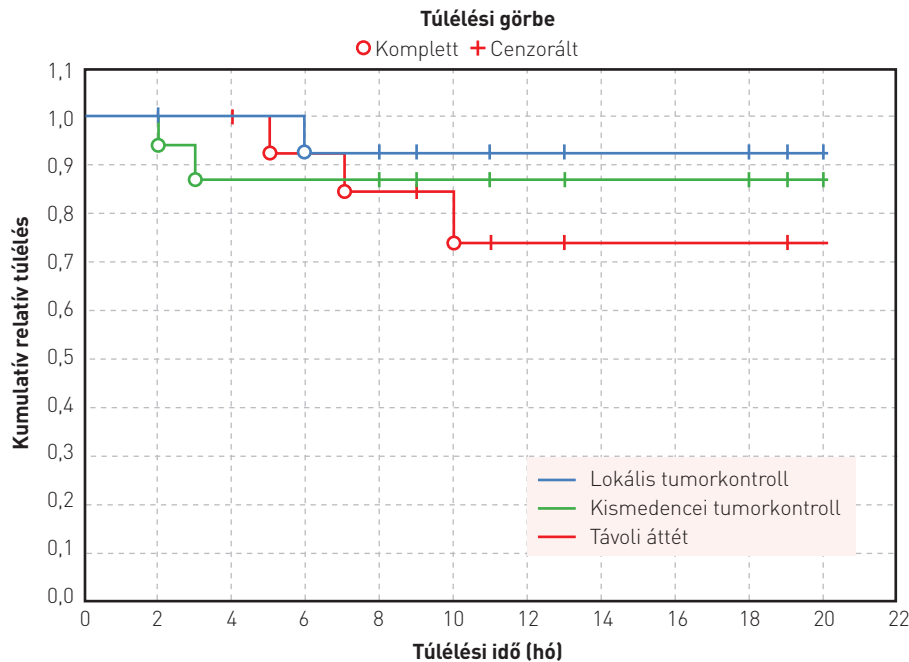
2. TÁBLÁZAT. Beteg- és tumorjellemzők, valamint a kezelések adatai

Változó		Betegek száma
Életkor, átlag (tartomány)	46,7 év (27–69)	21
FIGO-stádium	1B1 recidíva	1 (4,8%)
	2B	11 (52,4%)
	3A	1 (4,8%)
	3B	8 (38,1%)
Szövettan	laphámkarzinóma	16 (76,2%)
	adenokarzinóma	2 (9,5%)
	egyéb	3 (14,3%)
Képalkotó vizsgálat	csak CT	1 (4,8%)
	csak MR	2 (9,5%)
	CT+MR	14 (66,7%)
	PET/CT+MR	3 (14,3%)
	PET/CT+CT	1 (4,8%)
Max. tumorátmérő diagnóziskor, átlag (tartomány)	5,48 cm (3–10,1)	
Max. tumorátmérő BT előtt, átlag (tartomány)	2,73 cm (0–6)	
Nyirokcsomóstátusz	N–	10 (47,6%)
	N+ kismedencében	11 (52,4%)
	N+ PAO+kismedencében	3 (14,3%)
EBRT kismedencére	50,4 Gy	21 (100%)
EBRT boost, medián (tartomány)	3,6 Gy (3,6–10,8)	7 (33,3%)
EBRT PAO régióra	45 Gy	3 (14,3%)
Párhuzamos kemoterápia		21 (100%)
BT-frakciók száma	1	1 (4,8%)
	2	2 (9,5%)
	3	5 (23,8%)
	4	13 (61,9%)
Applikátor	Ring	19 (90,5%)
	Fletcher	1 (4,8%)
	vegyesen	1 (4,8%)
Teljes kezelési idő, medián (tartomány)	75 nap (57–95)	
Követési idő, medián (tartomány)	11 hó (0–20)	

EBRT: external beam radiotherapy, PAO: paraaortikus, BT: brahiterápia

betegnél pedig elálltunk a kezelés folytatásától. Fizikális vizsgálattal az első kontroll során mind a 16 esetben teljes lokális remissziót észleltünk. Az első poszterápiás kismedencei MR-vizsgálat során 14 betegnél teljes lokoregionális remisszió igazolódott, ebből 13 jelenleg is tumormentes, 1 betegnél, akit recidív tumor miatt részesítettünk kezelésben, a teljes lokoregionális remisszió mellett az 5 hónapnál elvégzett kontroll PET/CT az alsó parajuguláris régióban gyanús nyirokcsomót írt le, ennek szövettani vizsgálata

metasztatikus nyirokcsomót igazolt. A beteg a nyaki műtétet követően kemoterápiában részesült, jelenleg tumormentes. Két betegnél az első képalkotó kontrollvizsgálat során lokális tumormentesség mellett regionális progresszió igazolódott: egyiknél peritoneális szóródás került leírásra, nála a 6 hónapos kontroll során lokális recidíva és nyirokcsomó-érintettség is jelentkezett. Egy másik betegnél az első kontroll CT-n retroperitoneális nyirokcsomó-érintettség mutatkozott, 4 hónapra rá tüdőáttétek is jelentkeztek. Mindkét beteg



6. ÁBRA. Lokális tumorkontroll, kismedencei tumorkontroll és távoli áttétől mentes túlélés

kemoterápiában részesül. Lokális tumorkontrollként (LC) definiáltuk a cervix, uterusz, parametrium, hüvely tumormentességét, ez 92,3% volt. Kismedencei tumorkontroll (PC) alatt a parailiakális nyirokcsomóáttét vagy egyéb kismedencei gókok hiányát értjük, ami 86,5% volt. A távoli áttétől mentes túlélés (DMFS) 74% volt (6. ábra). Tekintettel arra, hogy minden betegnél, akinél kiújulás volt, távoli áttét is jelentkezett, a daganatmentes túlélés (DFS) a távoli áttétől mentes túléléssel megegyezik.

Akut mellékhatásként a 16 követett betegből 1-nél észleltünk grade 3 urológiai mellékhatást (perzisztáló fájdalmas cisztitisz hematuriaival), 2-nél grade 1 gasztrointesztinális, 2-nél grade 1 urológiai mellékhatást. A kontrollvizsgálatok során késői mellékhatásként 3 betegnél észleltünk grade 3 urogenitális mellékhatást (két esetben letapadt hüvelyt, egy betegnél hosszas kezelést igénylő sugárcisztitist), 1 betegnél grade 2 urogenitális mellékhatásként hüvelyszűkületet. Egy-egy esetben volt grade 1 gasztrointesztinális és urogenitális mellékhatás. Egy betegnél a betegség felismerése óta bent lévő dupla-J katéter elmozdulása miatt hólyagvérzés, anemizálódás lépett fel, de ezt nem tekintjük radiogén mellékhatásnak.

MEGBESZÉLÉS

Az első prospektív, nem randomizált, több intézmény adatait feldolgozó tanulmány, ami összehasonlította a méhnyakdaganatok kezelési eredményeit 2D, ill. CT-alapú 3D tervezésű IC BT-vel, a 2005-ben elindított STIC trial volt, melynek

eredményeit 2012-ben publikálták (15). A definitív sugárkezelésben részesülő karon a lokális kontroll 4,6%-os (78,5%), a regionális kontroll 8,4%-os (69,6%) javulásáról számoltak be a BT 3D-s tervezése eredményeképpen, a grade 3-4 toxicitás 22,7%-ról 2,6%-ra való csökkenésével párhuzamosan. Mindazonáltal a dózisoptimalizáció ellenére egyes nagyméretű vagy aszimmetrikus daganatok megfelelő dózissal történő ellátása 3D tervezéssel sem volt lehetséges. Az IC kezelés IS tűzdeléssel való kiegészítése tette lehetővé az irreguláris tumorok konformális ellátását (16, 17). A kombinált IC-IS technika eredményeinek felmérése céljából a RetroEMBRACE study visszamenőlegesen dolgozta fel 12 központ 2008 előtt kezelt betegeinek adatait (12). 2016-ban publikálták 731 1B-4A stádiumú beteg kezelési eredményeit: 3, illetve 5 éves LC: 91%, ill. 89%, PC: 87%, ill. 84%, daganatspecifikus túlélés CSS: 79%, ill. 73%, teljes túlélés OS: 74%, ill. 65%. Irodalmi adatokkal való összehasonlítás alapján (4, 18) a kombinált IC-IS technika minden stádiumban javítja a kismedencei kontrollt és a teljes túlélést, de a terápiás nyereség nagyobb előrehaladott stádiumokban: a PC 5 évnél 1-2A stádiumban 10%-kal, 2B stádiumban 12%-kal, 3B stádiumban 24%-kal jobb a tűzdelte betegknél. Az OS 10%-kal, a CSS 14%-kal volt jobb, mint a 2010-ben publikált, hagyományos kezelést angol betegcsoportnál (19). Kimutatták, hogy az IS kezelés ellenére magasabb stádiumokban alacsonyabb EQD2 dózist sikerült leadni a HR-CTV-re (1-es stádiumban D90=93 Gy, 4A stádiumban D90=78 Gy), ami hozzájárulhat a nagyobb tumoroknál regisztrált rosszabb lokális kontrollhoz. Egy

másik elemzés (13) összehasonlított 310 IC technikával kezelt beteget 300 IC-IS kezelésben részesített beteggel. A kombinált kezeléssel a HR-CTV-re leadott D90 átlag 83 Gy-ről átlag 92 Gy-re emelkedett, anélkül, hogy a rizikószervekre leadott dózis nőtt volna. A 30 cm³-nél nagyobb volumenű HR-CTV esetén a tűzdelteknél 10%-kal jobb volt a 3 éves LC, míg az ennél kisebb HR-CTV-knél ez a terápiás nyereség nem volt kimutatható. Ez az eredmény egybecseng a bécsi munkacsoport 2007-ben publikált saját tapasztalatával (20), akik a tűzdelés és MR-alapú tervezés segítségével a HR-CTV D90-et 81 Gy EQD2-ről 90 Gy-re eszkalálták, a lokális kontroll 18%-os, a daganatspecifikus túlélés 22%-os javulását eredményezve az 5 cm-nél nagyobb átmérőjű tumoroknál. Az ennél kisebb daganatoknál a klinikai eredményekben nem volt szignifikáns különbség.

A mi beteganyagunkban az átlagos tumorátmérő 5,48 cm volt, a HR-CTV átlagos térfogata 38,7 cm³, ez alapján elmondható, hogy a betegbeválasztásunk megfelelő volt.

A CT-alapú kontúrozásra 2007-ben jelent meg az első ajánlás (21). A behelyezett applikátorral végzett, CT-képekre történő kontúrozás az applikátor nélkül elvégzett MR-képek figyelembevételével más irodalmi ajánlások szerint is elfogadható (22), bár az a tapasztalat, hogy a CT-alapú kontúrozással nagyobb céltérfogatok keletkeznek és a védendő szervek toxicitása kevésbé csökkenthető, mint MR-alapú kontúrozással (23).

Dozimetriai eredményeinkből megállapítható, hogy a kombinált IC-IS technikával végzett BT során a céltérfogat ellátottsága a GEC-ESTRO-ajánlásokat (8, 9) az esetek 83%-ában teljesítette, és minden esetben sokkal kedvezőbbek voltak a dózisparaméterek tűzdeléssel, mint hagyományos kezeléssel lettek volna. A védendő szervek által kapott dózis is az esetek többségében a javasolt határértékek alatt volt, és minden esetben kisebb volt a tűzdelteknél, mint a tűzdelésben nem részesített betegeknek. A tük nélkül kezelt betegeknek is alacsonyabb a hólyag és a rektum terhelése a CT alapján optimalizált kezeléseknél, mint az A pontos terveknél. (A részletes dozimetriai elemzést külön cikkben közöljük.)

Klinikai eredményeink a RetroEMBRACE study 3 évnél észlelt eredményeihez hasonló értékeket mutatnak. Noha a mi betegkövetésünk rövidebb, csupán medián 11 hónap, de magasabb stádiumú betegeket kezeltünk, ezért eredményeink összemérhetőek. Az esetszámunk még túl alacsony és a követési időnk még túl rövid ahhoz, hogy a mellékhatások csökkenését klinikailag tudjuk bizonyítani, de az EMBRACE study elemzése alapján szignifikáns korreláció van a 75 Gy EQD2-t meghaladó rektális dózis és a súlyos késői rektális morbiditás között (24), ezért a rektális dózis csökkentésétől hosszú távon a mellékhatások csökkenése várható.

Irodalmi adatok szerint a teljes kezelési idő optimális esetben 7 hét (25). Minden további kezelési hét miatt 5 Gy-vel kellene növelni a HR-CTV-re leadott dózist ahhoz, hogy azonos eredményeket érjünk el. A mi anyagunkban az átlagos kezelési idő 73 nap volt, ami jóval több az optimálisnál. A teleterápiás boost SIB technikával történő leadásával, a BT mielőbbi elkezdésével, heti két BT végzésével a teljes kezelési idő jelentősen lecsökkenthető lenne, és ez tovább javíthatná eredményeinket.

KÖVETKEZTETÉSEK

Intézetünkben sikeresen bevezettük a CT-alapú, MR-információt felhasználó képvezérelt adaptív kombinált IC-IS BT boost kezelést előrehaladott méhnyakdaganatos betegeknek. A betegek a kezelést jól tolerálták. Elfogadható arányban sikerült tartani a dozimetriai ajánlásokat úgy a céltérfogatra, mint a védendő szervekre vonatkozóan, míg ez a tük nélküli technikákkal sokkal kisebb mértékben valósítható meg.

Gyakorlati célunk, hogy minden előrehaladott stádiumú méhnyakdaganatos betegünket, akinél teleterápia után nagy reziduális tumor észlelhető, tűzdeléssel eljárásal kezeljünk, a kisebb tumorral rendelkezőket pedig tűzdelés nélkül, de CT-alapú optimalizálással tervezzük a hagyományos A pontos tervezés helyett. Az eredmények javulása érdekében a teljes kezelési idő lerövidítése is kívánatos lenne.

Nagyobb betegszám és hosszabb követés szükséges hosszú távú eredményeink felméréséhez.

IRODALOM

1. Thomas G. Improved treatment for cervical cancer – concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 340:1198–2000, 1999
2. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1137–1143, 1999
3. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1144–1153, 1999
4. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 22:872–880, 2004
5. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks G. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20:95–100, 1991

6. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:111–119, 2013
7. Gill BS, Lin JF, Krivak TC, et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90:1083–1090, 2014
8. Haie-Meder C, Potter R, van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (II): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 74:235–245, 2005
9. Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen EV, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (III): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 78:67–77, 2006

10. www.embracestudy.dk
11. www.retroEMBRACE.com
12. Sturdza A, Potter R, Fokdal L, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in retroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 12:428–433, 2016
13. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ration in locally advanced cervical cancer: analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol* 120:434–440, 2016
14. Auth B. Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. DCTD, NCI, NIH, DHMS, 2003. <http://ctep.cancer.gov>
15. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 103:305–313, 2012
16. Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer. Design, application, treatment planning, and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:624–630, 2006
17. Fokdal L, Tanderup K, Hokland SB, et al. Clinical feasibility of combined intracavitary/interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a tandem/ring applicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component. *Radiother Oncol* 107:63–68, 2013
18. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, et al. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:307–317, 1998
19. Vale CL, Tierney JF, Davidson SE, et al. Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a Royal College of Radiologists' audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 22:590–601, 2010
20. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 83:148–155, 2007
21. Wiswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:491–498, 2007
22. Pötter R, Federico M, Sturdza A, et al. Value of magnetic resonance imaging without or with applicator in place for target definition in cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 94:588–597, 2016
23. Koh V, Choo BA, Lee KM, et al. Feasibility study of toxicity outcomes using GEC-ESTRO contouring guidelines on CT based instead of MRI-based planning in locally advanced cervical cancer patients. *Brachytherapy* 16:126–132, 2017
24. Mazon R, Fokdal L, Kirchheiner K, et al. Dose-volume effect relationship for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol* 120:412–419, 2016
25. Tanderup K, Fokdal L, Sturdza A. Effect of tumor dose, volume, and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 120:441–446, 2016