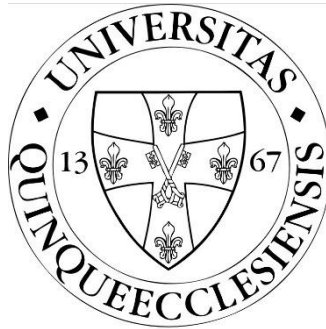


**Modern sugárterápiás technikák elemzése gyermekkori
daganatok kraniospinális és a méhnyak daganatok dózis
eszkalációs SIB kezelésében.**

Doktori (PhD) – Értekezés

Dr. Lőcsei Zoltán



Doktori Iskola Vezető: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Témavezető: Prof. Dr. Mangel László Csaba

Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT Pécs

2021

Motiváció

Magyarországon a Pécsi Tudományegyetem Onkoterápiás Intézetében 2011-ben telepített Varian Novalis Tx besugárzó készüléknek köszönhetően megnyílt a lehetőség a forgómezős sugárterápia használatára. Így lehetőség nyílt a régió betegei számára egy kedvezőbb mellékhatás profilú és reményeink szerint hatékonyabb kezelésre. Az új technológia felhasználásával a rizikószervek védelme jobb lett, és új utak nyíltak a sugárterápiás dóziseszkaláció, illetve a kiegészítő terápiák alkalmazására, keresésére. Más megközelítésből a pontos, rövid időtartamú, kevés mellékhatással járó sugárterápia igénye minden daganatos betegség sugárterápiás kezelése során elsődleges szempont. Jelen dolgozat szerzője az új terápiás lehetőségek bemutatására két daganatos betegcsoportot választott. A gyermekkori központi idegrendszeri daganatok, és a méhnyakdaganatok kiválasztásában a szerzőt többek között az motiválta, hogy az új technológia alkalmazásával, kevesebb rövid és hosszú távú mellékhatásokat remélhettünk, a hagyományos sugárkezelésekhez képest. Továbbá, akár életminőség javulást is elérhetünk, mely szempont itt azért is olyan fontos, hiszen ezek a betegek a megfelelő terápiával hosszú távon túlélőkké válhatnak.

A gyermekkori központi idegrendszeri daganatok speciális ellátása a teljes gerincvelői és koponya besugárzás. A betegek életkora és a terápia sajátosságai miatt pontos, gyors és csökkentett mellékhatású sugárterápiára van szükség, mely a modern technikák segítségével elérhetővé vált. Kérdés lehet azonban hogy az új technológia minden szempontból szolgálja-e a kis betegek gyógyulását, vagy esetleg nem okoz eddig nem ismert mellékhatásokat, sugárterápiás szövődményeket.

Az előrehaladott méhnyakdaganatok gyógyítása során hagyományosan fontos szerepe van a brachyterápiás kezelésnek. Az elmúlt 2 évtizedben kialakult, rutinná vált protokoll szerint a külső sugárkezelés után végezzük a brachyterápiát, azonban anatómiai okok, vagy a külső sugárkezelés fokozta hegesedés emiatt nehézségek támadhatnak a kezelés kivitelezésében, de néha akár az is előfordulhat, hogy a beteg visszautasítja a kisműtétit. A brachyterápia adott esetekben történő esetleges kiváltására az új teleterápiás technológia használatával lehetőség nyílhat a méhnyak daganatos beteg kezelésének leegyszerűsítésére, illetve lerövidítésére.

1. Fejezet

A 3D Konformális és az IMRT/ARC kezelés értékelése gyermekkori daganatok kraniospinális besugárzásánál a heveny hematológiai toxicitás és az 5 éves túlélési adatok tükrében

1.2 Bevezetés

1.2.1 Célkitűzés

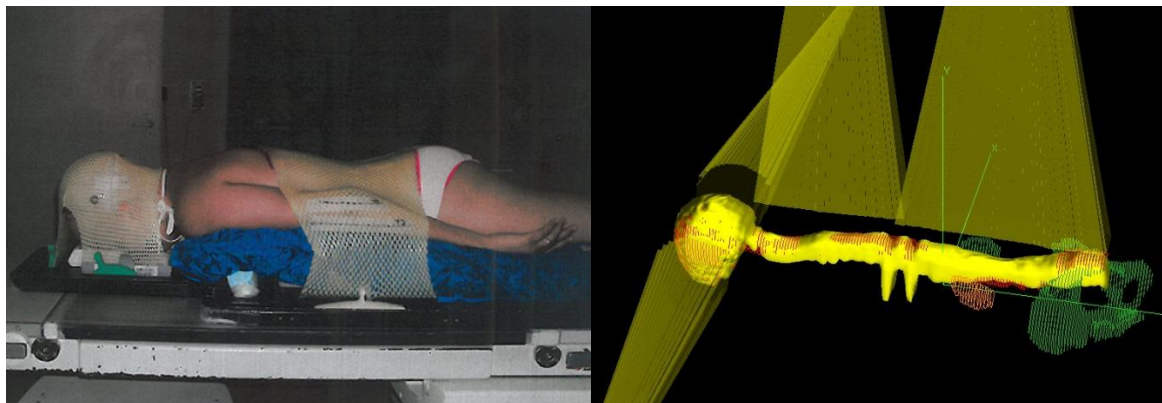
A primer idegrendszeri gyermekkori daganatok (medulloblasztoma, PNET/embrionális tumor,ependimoma) speciális kezelése a teljes kraniospinális axis besugárzása. A sugárterápiás technológia fejlődésével az amúgy nehezen kivitelezhető és tervezési szempontból is kihívásokban gazdag kezelési forma új lehetőségekkel bővült. Az intenzitás modulált- (IMRT) és kép vezérelt (IGRT) sugárkezelések megjelenésével optimalizálható dóziseloszlás illetve akár milliméter pontosságú beállítás vált lehetővé. Ez a technológia a forgómezős besugárzással (VMAT, Rapidarc®/Varian/) kiegészülve tovább javította a dózis homogenitását a célterületen belül és a gyors dózisesést eredményezett azon kívül. A gyermekkori idegrendszeri daganatok egyik kezelési nehézsége a páciensek életkorából fakadó együttműködési bizonytalanság, ezért fontos a pontos, gyors sugárterápiás kezelés, a rendszerint kemoterápiával már előkezelt betegek számára. A Varian Novalis TX gyorsító 2011-es telepítésével a PTE KK Onkoterápiás Intézetében lehetőségünk nyílt a Rapidarc® technikával történő kezelések kivitelezéséhez, ezen időponttól kezdve betegeinket az új technikával kezeltük. A betegek pozicionálási nehézségeit sikeresen megoldottuk a kényelmesebb háton fekvő technika alkalmazásával, amire a 3D-konformális (3D-CRT) sugárkezeléseknél kevésbé volt lehetőségünk. Az új metodika bevezetésével és adott esetben az altatás nélküli besugárzás végzésével növeltük betegeink komfortérzetét.

Retrospektíven megvizsgáltuk, hogy a hematológiai eltérések szignifikáns, sugárkezelési technikával összefüggő eltérést mutatnak-e ha a betegeknél 3D-CRT versus az IGRT/ARC kezelést alkalmazzuk. Továbbá prospektíven nyomon követtük betegeink életútját, a terápiát követően, a gyermek onkológiai gondozási adatokat feldolgozva, hogy mennyire befolyásolta a két különböző kezelési technika alkalmazása a túlélésüket.

1.3 Betegek és módszer

Intézetünkben 2007 és 2014 között 14 gyermek és fiatalkorú felnőtt betegnél történt teljes kraniospinális besugárzás. Az életkori átlag 14,64 év (3-33 év) volt. A beválasztási időablakban folyamatos beteg beválasztás történt. A kezelések előtt kötelezően standard betegtájékoztatót és tudományos célra történő adatgyűjtéshez történő beleegyező nyilatkozatot írt alá minden betegünk, vagy törvényes képviselőjük. A magyar törvényi szabályozásnak megfelelően, mivel a beteget hátrányosan érintő terápia-módosítás a rutin ellátási algoritmus mellett nem történt,

etikai bizottsági engedélyezést nem kértünk. A 2011 előtt kezelt betegek (7 beteg) kezelése 3D konformális technikával, mezőillesztéssel történt, hason fekvő pozícióban (I/2. ábra).



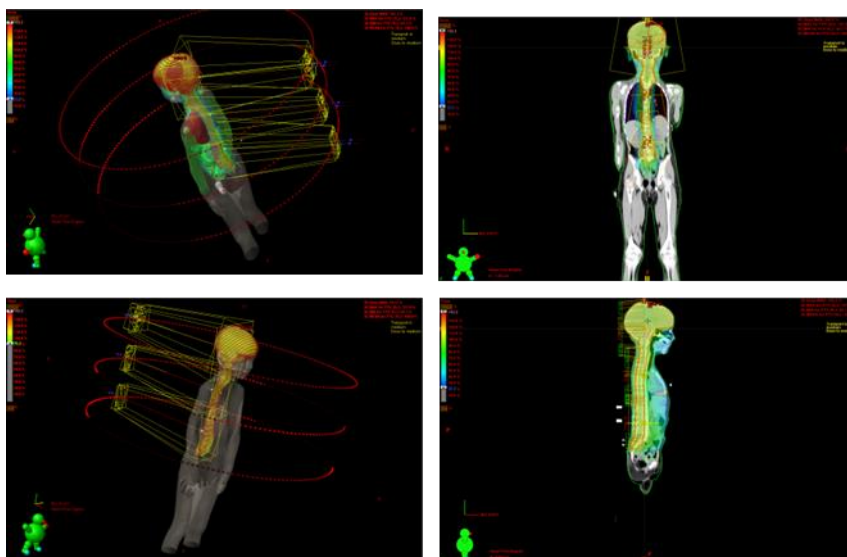
I/2. ábra 3D konformális kezelés hason fekvő helyzetben

2011-től (7 beteg) IGRT, Rapidarc technika használatával és háton fekvő helyzetben láttuk el a pácienseket. A 3D konformális kezelések az Elekta, Eclipse PreciseTs-, míg a Rapidarc kezelések a Varian Novalis TX lineáris gyorsítón történtek. Így végül mindkét csoportba 7-7 beteg került (3D konformális vs. IMRT/ARC). A sugárkezelés befejezése után utólagos adatgyűjtéssel követtük betegeinket. A hematológiai akut toxicitás vizsgálata céljából elemeztük a sugárkezelés alatt vett vérminták adatait. Az utólagos adatgyűjtés során a gyermekonkológiai, illetve területi onkológiai gondozó dokumentumait elemeztük a betegségmentes túlélés és a teljes túlélés szempontjából. A szövettani típus alapján a kezelések során döntően a medulloblasztoma szövettani entitással (11 eset), illetve ezen kívül PNET/embrionális tumor (1), atípusos rhabdoid tumor (1), glioblasztoma (1) esetekkel találkoztunk. A pozicionálás során vákuumágyat és koponyamaszket használtunk. Háton fekvő kezelés során a nyitott koponyamaszket használata mellett döntöttünk, és a teljes test pozíciójának reprodukálhatása céljából a beteg kezét a test mellett rögzítettük (I/3. ábra).



I/3. ábra Háton fekvő kezelés vákuumágyban rögzítést követően

A sugárterápia során a teljes gerinc és a koponya medián 35,2 Gy-t (30,4-36,8 Gy) irradiációt kapott, amit további medián 19,8 Gy (19,2-24 Gy) hátsó skála boost követett. A klinikai céltérfogat (CTV) kijelölése a teljes gerinc esetében a C1-es csigolyától a S2-es csigolyáig történt. Anterior és poszterior vetületben a csigolyatest hátsó szélei és a processus spinosusok tövei képezték a célterület határait, míg oldal irányban foramen transzverzumok. A teljes koponya célterületének meghatározásánál az agyat, mint normál szöveti struktúrát használva, 4-5 mm kiterjesztést használtunk a CTV kialakításához. A gerinc és a koponya CTV összeadásával generáltuk a teljes kraniospinalis célterületet. Ennek a CTV-nek a tervezési céltérfogatra (PTV) kiterjesztésére 4 mm-es margó felvételével történt. A hátsóskála boost kezelésénél a primer, műtét előtti MR használatával makroszkópos tumor céltérfogatot (GTV) jelöltünk ki, képregisztrálással, a T1 súlyozott kontrasztos képet használva. Továbbá a CTV kialakítása során 1 cm-es biztonsági margót jelöltünk ki, illetve a posztoperatív MR képeket T1, T2-es szekvenvencián értékelt műteti üreg vonatkozásában is figyelembe vettük. Végül a boost PTV megjelölésénél 3 mm-es biztonsági margó kijelölése is megtörtént. A besugárzás tervezés során a PTV-re előírt dózis 95 illetve 107%-os közötti lefedettségével számoltunk. A rizikószervek tekintetében a QUANTEC és a gyermek-sugárterápiában használatos dózis korlátokat vettük számításba. A 3D-CRT kezelések során EPID ellenőrzés, míg az IMRT/ARC sugárterápiánál CBCT napi ellenőrzés történt. Az EPID és CBCT képalkotás során speciális dózisbeállítás nem történt. Szupportív kezelés részeként alacsony dózisu szteroid készítményeket alkalmaztunk amennyiben betegeink panaszai agnyomás fokozódásra utaltak. A gyermek onkológiai kezelési protokoll alapján betegeink a sugárterápia előtt és után kombinált kemoterápiás kezelésben, illetve a sugárterápiás kurzus alatt szimultán vinkrisztin adásában részesültek.



Az akut toxicitás retrospektív elemzése során a kezelés alatti heti laborkontrollokat értékeltük. A fehérvérsejt-, vérlemezke-, vörösvértest, hemoglobin, hematokrit értékeket elemeztük a kezelés alatt. A hematológiai mellékhatásokat a CTCAE protokoll szerint értékeltük. Adataink számításában az SPSS 25 verziójú szoftvert használtuk. Ismétléses ANOVA teszt történt minden érték összevetésnél, kivéve az életkor közti különbség és a Hgb-szint számítása esetén, ahol független mintás T-próbával számoltunk. Továbbá értékelésre került a rizikószervek dózisterhelése annak a meghatározása érdekében, hogy az IMRT/ARC terápia esetleg magasabb dóziszvolumen-, illetve magasabb dózisterheléssel járhat, elsősorban a hemopoetikus szervekre tekintettel. A teljes csontos gerincet három szakaszra osztottuk, így a nyaki-, háti-, ágyéki gerincszakasz került kontúrozásra. Ezen kívül kontúrozásra került a szegycsont, a medencecsont, a lép és a máj. Késői életminőséget befolyásoló dózisterhelések értékelése céljából a szív, a bal kamra, a vesék, és a tüdők dózisait is meghatároztuk. Azt is felmértük, hogy hányszor kellett a kezeléseket 1 hétnél tovább felfüggeszteni a kezelés okozta akut mellékhatások miatt. A vizsgálat kiegészítéseként, a sugárkezelés befejezése után a vizsgálat lezárásáig eltelt időben keletkezett adatokat is értékeltük, a helyi gyermek onkológiai gondozó adatait használva, a progressziómentes és a teljes túlélési adatok vonatkozásában. A gondozási adatokat felhasználva azt is ellenőriztük, hogy bármelyik gyermeknél történt-e olyan súlyos késői szervi toxicitás, ami a sugárkezeléssel összefüggésbe hozható lett volna.

1.4 Eredmények

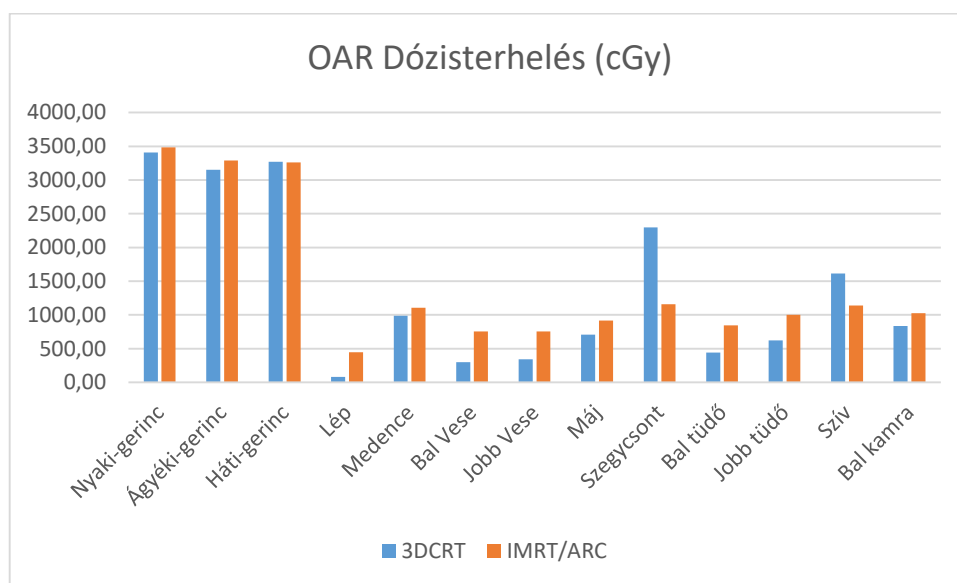
Betegeink átlagéletkora a 3D konformális populációban 15,71 év ($\pm 9,69$ év), míg az IMRT/ARC karon 13,57 év ($\pm 11,77$ év) volt. A független mintás T-próbát használva az életkor átlaga szignifikánsan nem tért el ($p=0,710$).

A sugárterápia okozta mellékhatások első elemzési szempontja a dózisterhelés alakulása a normál szövetekben. A hemopoetikus mellékhatásokért felelős rizikószervek átlag dózisterhelése a következően alakultak a 3D konformális versus az IMRT/ARC kezelések összehasonlításában: nyaki-gerinc: 3408/3484 cGy, háti-gerinc 3271/3261 cGy, ágyéki-gerinc 3152/3288 cGy, szegycsont 2299/1156 cGy, medence-csont 987/1104 cGy, lép 81/460 cGy, máj 708/917 cGy. Megállapítható, hogy míg a célterülethez közel lévő csontokban érdemi eltérés nem látható a kétféle sugárterápia alkalmazása esetén, figyelemreméltó azonban, hogy

a szegycsont átlag dózisterhelése az IMRT/ARC kezelés során csökkent, míg a lép dózisterhelése nőtt.

A nem hemopoetikus rizikószervek átlag dózisterhelése a következőképpen alakult: szív 1612/1140 cGy, bal kamra 827/1025 cGy, jobb vese 343/757 cGy, bal vese 298/755 cGy, jobb tüdő fél 623/1003 cGy, bal tüdőfél 441/845 cGy. Itt az IMRT/ARC terápia mellett emelkedés tapasztalható a rizikószervek esetében, azonban ez az elfogadott tolerábilis kritériumokon jóval belül esik a QUANTEC dózistáblázatok szerint.

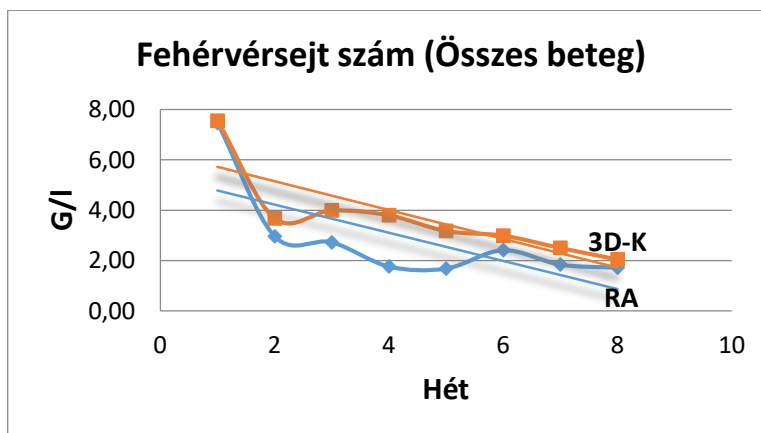
Mivel a 3D konformális technikánál bizonyos a rizikószervek (gerinc, sternum) dózisterhelését a gerinccsatornára irányított direkt mező okozza, ugyanakkor az IMRT/ARC terápiánál, az ívbesugárzás kivitelezésénél a forgó mező tulajdonságai miatt alacsony dózis több rizikószervet is érhet, így ezekben enyhe dózisznövekedés tapasztalható a 3D konformális technikával szemben, azonban ez méréseink alapján tolerálható értékeken belül marad (I/5. ábra).



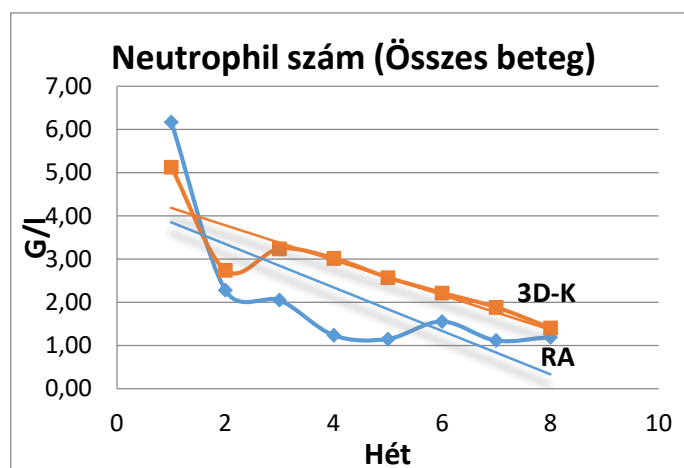
I/5. ábra: OAR dózisterhelése a két sugárterápiás modalitással végzett kezelések alatt

A laborértékek heti változását elemezve az alacsony esetszám mellett is figyelemre méltó következtetések vonhatók le. A vizsgált laborértékekben „repeated measure” ANOVA teszttel a következőket lehetett detektálni. Teljes fehérvérsejt szám a hetek alatt szignifikánsan csökkent ($p=0,0029$), a neutrofil érték először nőtt, majd szintén csökkent ($p=0,007$). A vérlemezkek számában ($p=0,000$) a folyamatos és szignifikáns csökkenés volt látható. Vörösvértest ($p=0,107$) és hematokrit ($p=0,140$) értékekben nem volt érdemi csökkenés, azonban a hemoglobin ($p=0,045$) értékben már némi tendenciaszerű eltérés felfedezhető volt. A két kezelési csoport között azonban nincs szignifikáns különbség a hematológiai paramétereket

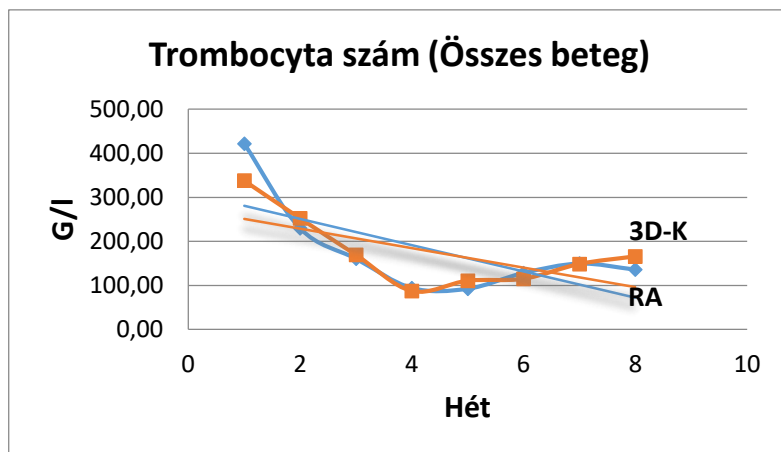
illetően, sem az abszolút, sem a relatív értékekben, ld. teljes fehérvérsejtszám ($p=0,449$), neutrofilok ($p=0,754$), vérlemezkék ($p=0,815$), vörösvértest ($p=0,506$), hematokrit ($p=0,489$), és hemoglobin ($p=0,360$).



I/6. ábra: Fehérvérsejt szám heti átlag értékének csökkenése a kezelés ideje alatt. A kezelés hetei alatt szignifikáns csökkenés van, de a két csoport között nincs különbség. (3D-K: 3D-konformális terav, RA: IMRT/ARC terav)



I/7. ábra: Neutrophil granulocyták heti átlag értékének csökkenése a kezelés ideje alatt. A kezelés hetei alatt szignifikáns csökkenés van, de a két csoport között nincs különbség. (3D-K: 3D-konformális terav, RA: IMRT/ARC terav)

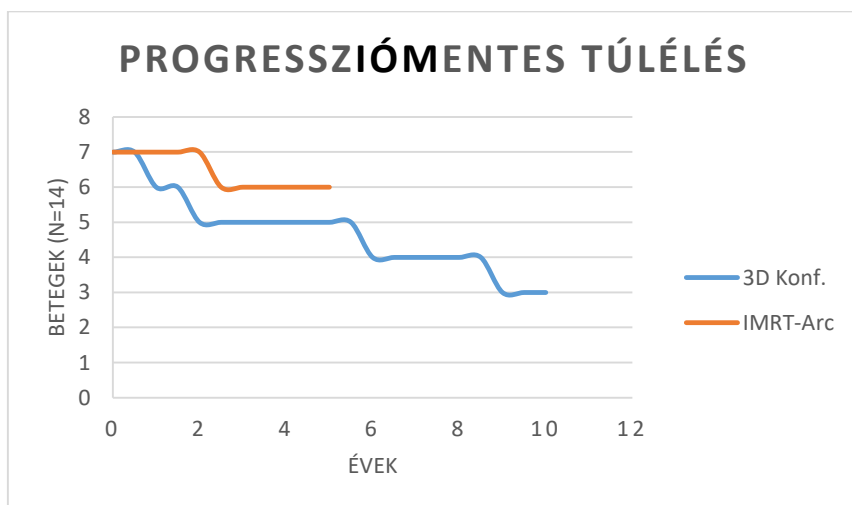


I/8. ábra: Vérlemezkek heti átlag értékének csökkenése a kezelés alatt. A kezelés hetei alatt szignifikáns csökkenés van, de a két csoport között nincs különbség. (3D-K: 3D-konformális terv, RA: IMRT/ARC terv)

Vizsgálatunk során a 3D konformális karon 2 betegnél fordult elő Gr 3-as leukopénia, éppúgy, mint az IMRT/ARC karon. Az IMRT/ARC karon 2 betegben jelent meg Gr 2-es trombocitopenia ami az adott hétre vonatkoztatott alakos elem szám átlag értéket nem befolyásolták. Mindkét karon 2-2 esetben kényszerültünk egy-egy rövidebb, hetes terápiás szünetre a leukopénia vagy a trombocitopénia miatt.

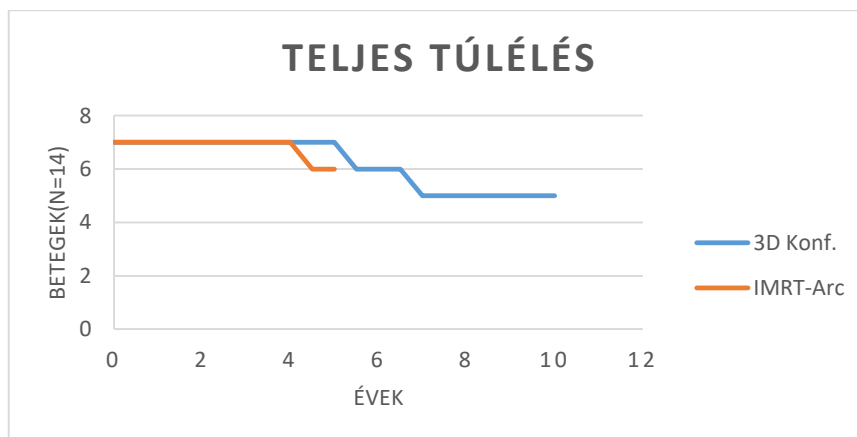
A kezelések befejezése után, a követési adatok elemzésekor érdemi késői szervi toxicitást nem detektáltunk.

Betegeinket több mint 12 éve kezdtük el követni. A 3D konformális csoportban a medián követési idő 10 év, míg a Rapidarc csoport esetén 5 év.



I/9. ábra: Progressziómentes túlélés

Értelemszerűen a progressziómentes túlélésben a rosszabb prognózisú kórképekben szenvedő betegeink lokál recidíváinak vagy új szervi manifesztációinak a megjelenése befolyásolta a görbék lefutását.



I/10. ábra Teljes túlélési adatok

A két vizsgált betegpopuláció között a túlélési görbék lefutásában szignifikáns eltérés nem volt kimutatható. Tekintettel az alacsony betegszámra és főleg az IMRT/ARC karon még igen rövid követési időre, ezen adatokból komoly következtetés nem vonható.

1.5 Diszkusszió

A CSI besugárzás nem csak a betegek általában fiatal kora miatt, de a technikai kivitelezés tekintetében is nagy kihívásokat tartogat a sugárterapeuta számára. A 3D konformális sugárkezelés tervezésekor és kivitelezésekor a teljes koponyabesugárzási mezők illesztése a gerincet ellátó mezőhöz, illetve gerincmezők egymáshoz illesztése nehéz feladat. A koponyamezőt általában két oldalsó mező fedi le, a gerincmezők hagyományosan egy hátsó mezőből állnak. Az illesztéseknél nőhet az úgynevezett „hot spot”-ok, dózis inhomogenitások kialakulás, így a túldozálás veszélye²⁰⁻²³. Sebestyén és munkatársai 8 betegen mutatták be a túldozálás elkerülésére alkalmazott technikát. A mezőn belüli szegmensek használatával a mezőillesztéseknél nem jelentek meg túldozított területek²⁴. Az intenzitás modulált technika (IMRT) alkalmazásával az illesztésekből keletkező esetleges „hot spot-ok” kialakulása hasonló módon csökkenthető²⁵. Kuster és munkatársai az IMRT technikai használatával az inhomogén dóziseloszlást csökkenteni tudták, növelték a célterület lefedettségét és a rizikószervek védelmét²⁶.

A sugárterápiás technológia illetve tervezési lehetőségek további fejlődésével illetve a volumetric arc therapy (VMAT) elterjedésével felmerült az igény annak a vizsgálatára, mennyivel kíméletesebb ez a kezelési modalitás a hagyományos, állómezős IMRT kezeléshez képest ebben az indikációban. Al-Wassia és munkatársai 10 beteg terveit elemezték. A VMAT technikával javítani lehetett a célterület lefedettségét, azonban ez nem jelentett szignifikáns különbséget. A rizikószervek dózisterhelésénél komoly különbség nem volt a két technika között²⁷. Az eredményeket más intézetekben végzett kutatások is alátámasztották²⁸⁻³⁰. A SIOP-E-BTG csoport kutatásában 15 intézetnek küldték el ugyanazokat az eseteket tervezés céljából, hogy a legjobb 3D-CRT, IMRT, VMAT és proton terápiás terveket készítsék el. A modern sugárterápiás technikák a dózis konformitásának és homogenitásának javulását eredményezték a 3D-CRT-hoz képest. A rizikószervek dózisterhelése is javult, azonban szignifikáns különbséget csak a protonterápia volt képes elérni³¹.

Hideghéty és munkatársai 12 betegen vizsgálták a hason vagy háton való fektetésből származó előnyöket és hátrányokat. A dózis homogenításban és lefedettségben nem találtak különbséget. Azonban a beteg kényelmi szempontjait és így a könnyebb kezelés kivitelezhetőséget a háton fekvő pozíció jelentette³². Ezen pozicionálás alkalmazása során vizsgálatunkban el tudtuk kerülni betegeink altatását, illetve a pozíció stabilitása miatt jobb reprodukálhatóságot értünk el az online ellenőrzés során, mint a hason fekvő pozíció esetén.

A kezelés mellékhatásai lehetnek koraiak és későiek. Jelen vizsgálatban elsősorban az akut mellékhatásokkal foglalkoztunk, illetve kerestük a választ kialakulásukra. St. Claire vizsgálatában az IMRT és más modern technikák alkalmazása során a rizikószervek dózis határait nem közelítették meg a 3D-CRT alkalmazása során észleltekhöz képest, így véleményük szerint a mellékhatások előfordulásai hosszú távon csökkenhetnek³³. Cox prospektív vizsgálata során 2010 és 2014 között 10 betegnél vizsgálták az akut mellékhatásokat. A kezelés során elsősorban a gastrointesztinális mellékhatások domináltak, mint a hányás, hasmenés. Azonban ezek megfelelő szupportáció mellett jól tolerálhatók voltak, nem úgy, mint a sokkal inkább terápia rezisztens alopecia és a fejfájás³⁴. Az IMRT kezelés során a dózis moduláció hatására a hasi szervek dózisa is jól kontrollálható, így a mellékhatások is jobban viselhetők. A HIT-91-es vizsgálatban Kortman és munkatársai leírása szerint az általuk kezelt betegeknél mieloszuppresszív mellékhatások miatt gyakran kezelési szünetet kellett beiktatni. Azon betegeknél, akik a sugárterápia előtt és után kapták a kemoterápiás kezelést 35 %-ban, míg azoknál a betegeknél, akik kizárólag fenntartó kezelésben részesültek 19,3%-ban volt érdemi (grade III-t elérő) mieloszuppresszió tapasztalható. Különösen fiatal felnőtteknél volt a

hematológiai mellékhatás elhúzódó. Az IMRT kezeléssel, a direkt mező kiiktatásával, a sternum mint hematológiai rizikószerv dózisa 57 %-al volt csökkenthető³⁵. Ezt eredményeinkkel is alátámasztottuk, hiszen a sternum dózisa vizsgálatunkban 2299/1156 cGy volt az IMRT-vel kezelt betegek kisebb terhelését mutatva. Vizsgálatunkban a forgómezős ívterápia biztonságosságát igazoltuk, és érdemi mieloszupresszív mellékhatásokat nem tapasztaltunk.

A csontvelődeplécio, mint akut mellékhatás a kezelés alatt jellemző, jól ismert. Sung Zong-wen munkájában rámutatott arra, hogy a VMAT kezelés során nagy szöveti terület részesül alacsony dózisban. Vizsgálatában a fő mellékhatás a hematológiai toxicitás volt, ami általában nem érte el a Gr 3-s szintet³⁶. Ezzel szemben Wong és munkatársai 14 betegnél a VMAT kezelés során a következő mértékben tapasztaltak hematológiai toxicitást: leukopenia Gr 2 11%, Gr 3 26%, Gr 4 63%, anémia Gr 2 89%, trombocitopenia Gr 1-2 16%, Gr 3 26 %, Gr 4 37%³⁷. Kumar és munkatársai 2011 és 2014 között négy intézetet vontak be a vizsgálatukba, melynek során 52 betegnél elemezték a kezelés megszakításának hematológiai okait. Amennyiben a mellékhatás Gr 2-nek bizonyult, a kezelés megszakításra került, majd Gr 1 esetén folytatódott. A gerincbesugárzást a betegek 73,1%-ánál meg kellett szakítaniuk. Ennek oka 92%-ban a leukopénia, 2,6%-ban a trombocitopenia volt, 5,3%-ban pedig mindkettő³⁸. Vizsgálatunkban mind a 3D konformális karon és mind az IMRT/ARC karon enyhébb mellékhatásokkal találkoztunk.

Fossati és munkatársai szerint a késői kardiális és hipotireodismussal járó mellékhatások csökkenése figyelhető meg az IMRT kezelés esetén. Azt is megfigyelték, hogy dózisznövekedés ellenére sem jelentkezett késői toxicitás a tüdők, vesék, herék, méhtest, petefészkek részéről³⁹. Az IMRT kezelés késői mellékhatásainak végleges megítéléséhez saját anyagunkban még nincs elég adatunk, tekintettel a relatíve rövid követési időszakra. Itt lehet még megemlíteni, hogy az ívbesugárzással végzett IMRT során a hipotalamus és hipokampus védelmében a kezelés előnyt élvezhet a 3D konformális technikával szemben. Az IMRT kezelések során, és az inverz tervezéssel a védendő régiók egyedi dózis terhelése előnyösebb lehet. Azonban további megfigyelés szükséges Bernier és munkatársai szerint⁴⁰. Természetesen a mi adataink további értékelése szükséges a késői mellékhatások detektálásához.

Három évtizedet felölelő mortalitási és morbiditási adatokat dolgoztak fel Salloum és munkatársai medulloblasztomával kezelt betegeknél 1970 és 1999 között. A diagnózistól eltelt medián idő 21 év volt a 1311 követett betegnél. A 15 éves halálozási arány 23,2% és 12,8%

volt a 70-es és 90-es években kezelt betegek között. A kiújulás miatti halálozás 17,7% és 9,6% volt. Azonban a második daganat aránya magasabb volt a 90-es években multimodális terápiával kezelt betegeknél (56,5% vs. 39,9%). Azt is jelezték, hogy azok a betegek, akik magas rizikójú medulloblasztoma miatt kaptak sugárkezelést, jobban rászorultak a tanulást segítő szolgáltatásokra³². Összességében ezek a vizsgálatok is fejlettebb technika előnyét hangsúlyozták, vizsgálatunkban hasonló célt tűztünk ki mi magunk is. A korszerű technika alkalmazása mellett hasonló jó eredményeket tudtunk felmutatni betegeink követése során. Tekintettel az alacsony betegszámra, minden vizsgálati szempontból csak trendek valószínűsíthetők, azonban az eredmények mindenképpen biztatóak.

1.6 Következtetések

Betegeink kezelésének elemzése során rávilágítottunk, hogy a két kezelési modalitás között érdemi különbség nem volt kimutatható a normál szöveti terhelés szempontjából. Bizonyos szervek, szövetek dózisterhelése jelentősen csökkenthető a modern technológia alkalmazásával. Az IMRT/ARC terápia megbízhatóbban és könnyebben kivitelezhető mind a betegek, mind a kezelő személyzet számára. A laboreltérések csökkenésében nincs érdemi különbség a két csoport között, tehát az IMRT/ARC kezelés is biztonságos hematológiai szempontból. Az eltérő dózisterhelések tapasztalataink szerint a laborértékeket érdemben nem befolyásolják, akut szövödményt nem okoznak. A késői mellékhatások felmérése céljából hosszabb utánkövetési idő szükséges. Vizsgálatunk alapján elmondható, hogy a forgómezős besugárzás biztonsággal alkalmazható a gyermekkori daganatok kezelésénél.

1.7 Irodalom

1. Schuler, D. (2012). Paediatric oncology in Hungary, *Orvosi Hetilap*, 153 (21), 803-810.
2. Garami, M., Schuler, D., & Jakab, Z. (2014). Importance of the National Childhood Cancer Registry in the field of paediatric oncology care, *Orvosi Hetilap*, 155(19), 732-739.
3. Steinmeier T, Schulze Schleithoff S, Timmermann B. Evolving Radiotherapy Techniques in Paediatric Oncology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019 Mar;31(3):142-150.
4. David N. Louis et al, The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Acta Neuropathol* (2016) 131:803–820.
5. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood--a review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Sep 1;199(2):118-31
6. Pollack IF. Pediatric brain tumors. *Semin Surg Oncol*. 1999 Mar;16(2):73-90.
7. Khalil J. et al. Medulloblastoma in childhood: What effects on neurocognitive functions? / *Cancer/Radiothérapie* 23 (2019) 370–377.
8. Padovani L. et al. Radiotherapy Advances in Paediatric Medulloblastoma Treatment *Clinical Oncology* 31 (2019) 171-181.

9. Pizzo, P., Poplack, D., Adamson, P., Blaney, S., & Helman, L. (2015). Principles and practice of pediatric oncology Wolters Kluwer Health. 7th ed., pp. 671-681.
10. Orr BA. Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma. Brain Pathol. 2020 May;30(3):664-678.
11. Sterzing F, Stoiber EM, Nill S, Bauer H, Huber P, Debus J, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of children and adolescents e a single institution's experience and a review of the literature. Radiat Oncol 2009;4:37
12. Greenfield BJ, Okcu MF, Baxter PA, Chintagumpala M, Teh BS, Dauser RC, et al. Long-term disease control and toxicity out comes following surgery and intensity modulated radiation therapy (IMRT) in pediatric craniopharyngioma. Radiother Oncol 2015;114:224e229
13. Paulino AC, Mazloom A, Terashima K, Su J, Adesina AM, Okcu MF, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in pediatric low-grade glioma. Cancer 2013;119:2654e2659.
14. Garami, M., Primer központi idegrendszeri daganatok gyermekkorban. <http://www.gyer2.sote.hu/okt/ea/agyumorGM130304.ppt>, 11.dia]
15. Juhnke, B., Mynarek, M., von Hoff, K., Klagges, S., Kortmann, R., & Rutkowski, S. (2017). HIT-MED Guidance for Patients with newly diagnosed Medulloblastoma Ependymoma CNS Embryonal Tumour* and Pineoblastoma [Ebook] (4th ed., pp. 10-12, 15-16, 39-46)
16. Rutkowski, S., Bode, U., Deinlein, F., Ottensmeier, H., Warmuth-Metz, M., & Soerensen, N. et al. (2005). Treatment of Early Childhood Medulloblastoma by Postoperative Chemotherapy Alone. New England Journal Of Medicine, 352(10), 978-986.
17. Bueren, André Oscar von; Hoff, Katja von; Pietsch, Torsten; Gerber, Nicolas Ulrich; Warmuth-Metz, Monika; Deinlein, Frank et al. (2011): Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone. results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. In Neuro-oncology 13 (6), pp. 669–679.
18. Lannering, B.; Rutkowski, Stefan; Doz, F.; Pizer, B.; Gustafsson, G.; Navajas, A. et al. (2012):Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma. results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. In J. Clin. Oncol. 30 (26), pp. 3187–3193.
19. Hoff, Katja von; Hinkes, B.; Gerber, Nicolas Ulrich; Deinlein, Frank; Mittler, U.; Urban, C. et al. (2009):Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. In European journal of cancer 45 (7), pp. 1209–1217.
20. Mah K, Danjoux CE, Manship S, et al. Computed tomographic simulation of craniospinal fields in pediatric patients:Improved treatment accuracy and patient comfort.Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:997–1003.
21. Hawkins R B. A simple method of radiation treatment of craniospinal fields with patient supine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:261–264.
22. Phillips C, Willis D, Cramb J, et al. A modified technique for craniospinal irradiation in children designed to reduce acute and late radiation toxicity. Australas Radiol 2004;48:188–194.
23. Tatcher M, Glicksman A. Field matching considerations in craniospinal irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17: 865–869.
24. Sebestyén Z, Kovács P, Gulybán Á et al Modern 3D conformal craniospinal radiotherapy planning method. Hungarian Oncology 2011, 55:187–192,.
25. Parker W, Filion E, Roberge D, et al. Intensity-modulated radiotherapy for craniospinal irradiation: Target volume considerations, dose constraints, and competing risks. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:251–257.
26. Kusters J, Louwe R., Kollenburg P. et al Optimal Normal Tissue Sparing in Craniospinal Axis Irradiation Using IMRT With Daily Intrafractionally Modulated Junction(s) International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2011-12-01, Volume 81, Issue 5, Pages 1405-1414.

27. Al-Wassia, Noor M. Ghassal et al., Optimization of Craniospinal Irradiation for Pediatric Medulloblastoma Using VMAT and IMRT, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015;37:e405–e411.
28. Parker W, Brodeur M, Roberge D, et al. Standard and nonstandard craniospinal radiotherapy using helical TomoTherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:926–931.
29. Fogliata A, Bergstrom S, Cafaro I, et al. Cranio-spinal irradiation with volumetric modulated arc therapy: a multiinstitutional treatment experience. *Radiother Oncol*. 2011;99: 79–85.
30. Langner UW, Molloy JA, Gleason JF Jr, et al. A feasibility study using TomoDirect for craniospinal irradiation. *J Appl Clin Med Phys*. 2013;14:104–114.
31. Seravalli Enrica, Bosman Mirjam, Lassen-Ramshad Yasmin, Dosimetric comparison of five different techniques for craniospinal irradiation across 15 European centers: analysis on behalf of the SIOP-E-BTG (radiotherapy working group), *Acta Oncologica*, 57:9, 1240-1249.
32. Hideghéty Katalin, Cserhádi Adrienn, Nagy Zoltán et al A prospective study of supine versus prone positioning and whole-body thermoplastic mask fixation for craniospinal radiotherapy in adult patients *Radiotherapy and Oncology* 102 (2012) 214–218.
33. St. Clair WH, Adams JA, Bues M, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Biol Phys* 2004;58:727–734.
34. Maurice C. Cox, Johannes M. Kusters, Corrie E. Gidding et al. Acute toxicity profile of craniospinal irradiation with intensity-modulated radiation therapy in children with medulloblastoma: A prospective analysis, *Radiation Oncology* (2015) 10:241.
35. Kortmann RD, Ku ¨hl J, Timmermann B, Mittler U, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: Results of the German prospective randomized trial HIT ’91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:269–279.
36. Sun Zong-wen, Yang Shuang-yan, Du Feng-lei, et al., “Radiotherapy for Adult Medulloblastoma: Evaluation of Helical Tomotherapy, Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy, and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and the Results of Helical Tomotherapy Therapy,” *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 9153496, 8 pages.
37. Wong KK, Ragab O, Tran HN, et al Acute toxicity of craniospinal irradiation with volumetric-modulated arc therapy in children with solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jul;65(7):e27050. doi: 10.1002/pbc.27050. Epub 2018 Apr 6
38. Kumar, N., Miriyala, R., Thakur, P. et al. *J Neurooncol* (2017) 134: 309.
39. Fossati P, Ricardi U, Orecchia R. Pediatric medulloblastoma: Toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. *Cancer Treat Rev* 2009;35:79–96.
40. Bernier V, Klein O. Late effects of craniospinal irradiation for medulloblastomas in paediatric patients *Neurochirurgie* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2018.01.006>

2. Fejezet

Brachyterápiás boost kiváltása IMAT-IGRT technikával végzett szimultán integrált boost-tal méhnyak daganatos betegek kezelésében, prospektív, pilot vizsgálat.

2.2 Bevezetés

2.2.1 Célkitűzés

A méhnyakrák a nőgyógyászati rosszindulatú daganatok kb. 7%-át képviseli az egész világban (Globocan 2018). A daganatos megbetegedés kialakulásában közismerten kóroki szerepe van a HPV fertőzésnek. A daganat makroszkópos terjedését, stádiumát a FIGO és TNM 2018 beosztás szerint jellemezzük. Típusosan definitív radiokemoterápiában részesülnek a FIGO Ib2, T1b2 stádium feletti betegek. Ezen stádiumokban a következőképpen zajlik a kezelés: szimultán radiokemoterápia: 45-50,4 Gy perkutan kismencedei sugárkezelés 4 mezős bokszt vagy IMRT technikával, 1,8 Gy napi frakciódózissal + heti 40 mg/m² Cisplatin kemoterápia adásával 4-5 ciklusban. A világon mindenhol elfogadott „gold standard” szerint a kemoradioterápiás kezelés után brachyterápia következik, azaz 3-4x7 Gy intrakavitális HDR-AL boost irradiációt kell végezni.^{1,2}

A betegek egy részénél (pl. alkati tényezők, extrém fokú hegesedés miatt) a brachyterápia nehezen vagy egyáltalán nem kivitelezhető, vagy éppen a betegek a beavatkozást nem fogadják el. A teleterápiás technológia látványos fejlődésével, az IGRT, IMRT, IMAT technikák rutinszerű alkalmazásának a birtokában, felmerülhet egy alternatív teleterápiás külsőmezős dóziseszkalációs módszer alkalmazása. A külső sugárkezelés során az SIB (Szimultán Integrált Boost) technikával ez a típusú radiokemoterápiás, dóziseszkalációs kezelés elméleti megfontolások alapján kivitelezhető. Vizsgálatunk célja egy olyan kezelési alternatíva kialakítása betegeink részére, mely biztonságos, és eredményességében nem különbözik a standardkezeléstől. Jelen munkánkban az ezzel a kezelési alternatívával szerzett első eredményeinkről szeretnénk beszámolni.

2.3 Betegek és módszer

A vizsgálatot ETT TUKEB engedély birtokában (regisztrációs szám: 5620-3/2015/EKU, 2015.01.21) végeztük, melyet a Pécsi Tudományegyetem Regionális Etikai Bizottsága is engedélyezett (regisztrációs szám: 5409). A vizsgálat nemzetközi regisztrációja a Német Klinikai Vizsgálatok Felületén lett abszolválva 2019.11.13-án (regisztrációs szám: DRKS00019044). A beválasztott betegeink daganatos betegségének stádiuma FIGO IIB és IVA között volt. A betegbeválasztás 2015. január és 2018. szeptember között történt, mely alapján 14 beteget kezeltünk klinikai vizsgálatunkban. Betegeink a standard brachyterápiás (BT) kezelést visszautasították pszichológiai tényezők miatt, vagy a húgyhólyagra való terjedés, extrém obezitás miatt nem voltak alkalmasak BT kezelésre. Betegeink medián életkora 57,5 év

(37 és 78 év) volt. A kezelések a vonatkozó szabályok és protokollok betartása mellett zajlottak. Betegeink részletes tájékoztatás birtokában, beleegyező nyilatkozat aláírásával vettek részt a vizsgálatban. TNM beosztás alapján a kezelt betegek tumor mérete T2 és T4 között volt. 9 betegünkönél nyirokcsomó érintettség is jelen volt a diagnóziskor. (Táblázat II/1.)

	SIB-Dózis	TNM	Stádium	Életkor
PT-001	67.2 Gy	T4N0M0	IVA	78
PT-002	67.2 Gy	T2bN0M0	IIB	60
PT-003	67.2 Gy	T2bN0M0	IIB	60
PT-004	67.2 Gy	T2bN1M0	IVA	55
PT-005	79.2 Gy	T4N0M0	IVA	37
PT-006	79.2 Gy	T4N1M0	IVA	44
PT-007	67.2 Gy	T2bN1M0	IVA	40
PT-008	79.2 Gy	T4N1M0	IVA	49
PT-009	79.2 Gy	T3bN1M0	IVA	46
PT-010	79.2 Gy	T4N1M0	IVA	43
PT-011	79.2 Gy	T3bN0M0	IIIB	66
PT-012	79.2 Gy	T3bN1M0	IVA	70
PT-013	67.2 Gy	T2bN1M0	IVA	75
PT-014	67.2 Gy	T4N1M0	IVA	75

II/1. táblázat: Betegek kora, stádiuma és az alkalmazott sugárdózis

2.3.1 Diagnosztika

A stádium meghatározó nőgyógyászati vizsgálatot a kezelést 6 héttel megelőző MR vizsgálattal pontosítottuk. A GTV (teljes tumor térfogat) pontos meghatározás és komplex staging céljából PET/CT vizsgálatot végeztünk a terápiás fektetési pozícióban, annak megkezdése előtt.

2.3.2 Célterület meghatározás

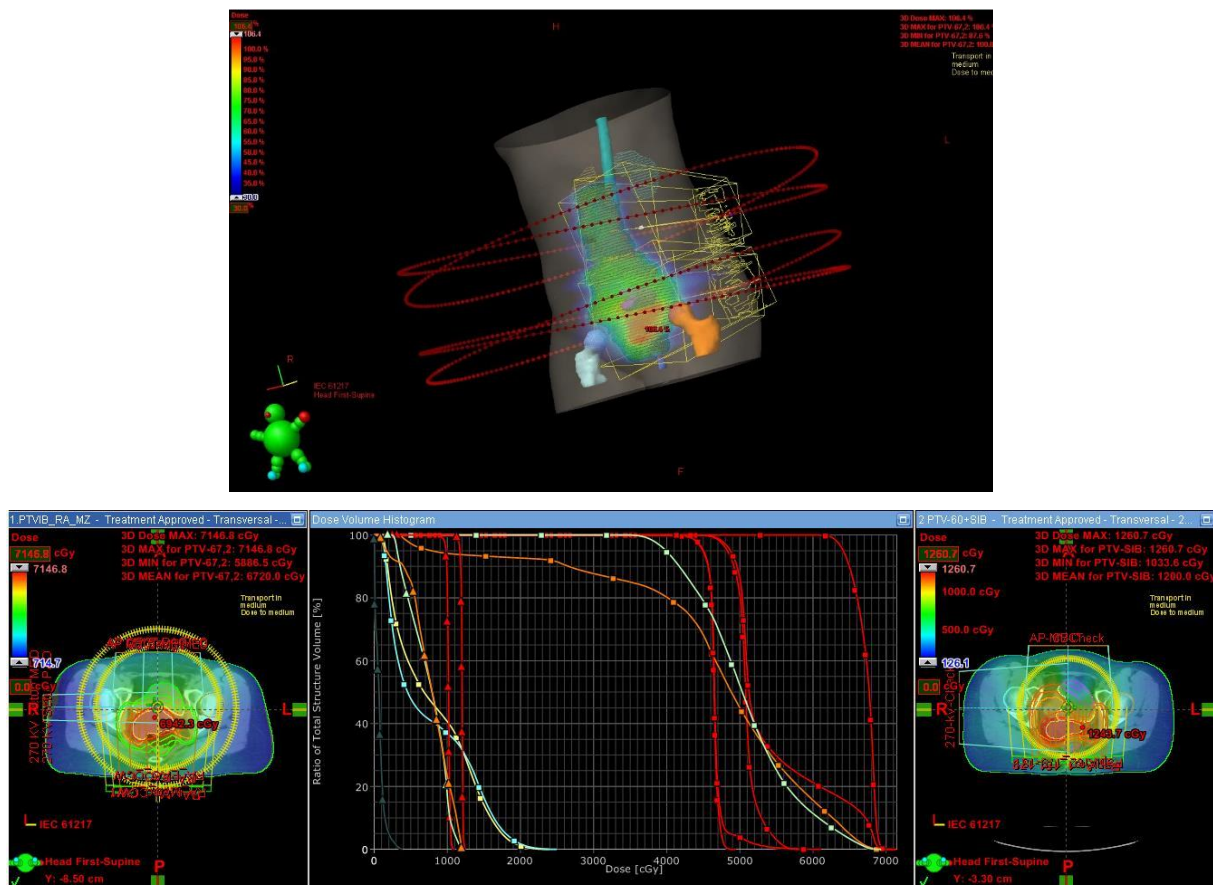
A GTV pontos meghatározása érdekében 3 kontrasztanyag nélküli tervezéses CT készült 3 mm-es szeletvastagsággal. Az első CT felvétel teli hólyaggal történt, míg a második üres hólyaggal. A harmadik CT felvétel kb. fél órával az üres hólyaggal készült felvétel után történt, miután a beteg 300 ml vizet ivott. A méhnyak helyzetének meghatározása céljából jóddal átitatott tampont helyeztünk a beteg hüvelyébe mindhárom CT felvétel alkalmával. A tervezéses CT-hez regisztráltuk a T1, T2 és MPRAGE kontrasztanyagot MRI képeket és a PET/CT-t a kontúrozás előtt. Mindegyik felvételen meghatároztuk a GTV-T (makroszkópos tumor térfogat – primer tumor), melyből egy SIB-GTV-t (szimultán integrált boost tumor célterület)

generáltunk az ITV (köztes céltérfogat) koncepció alapján, mely a három képalkotó modalitás alapján a daganat maximális kiterjedését és elmozdulását jelezte. A SIB-PTV (szimultán integrált boost – tervezési céltérfogat) további 3 mm-es margó használatával lett kialakítva. A kismedencei nyirokcsomó régió (CTV-N) meghatározása az intézeti és RTOG protollok szerint történt. A kismedencei PTV-t egy 5 mm-es margó generálásával hoztuk létre.

2.3.3 Kezelés tervezése

A kezelés tervezése a harmadik tervező CT-re történt. A kezelések RapidArc technikával a Novalis TX lineáris gyorsítón történtek. Annál a 7 betegnél, ahol a diagnosztikus MR-n 5 cm alatti daganat igazolódott a leghosszabb átmérőn mérve, ott a SIB (szimultán integrált boost) kezelés 28 alkalommal történt 2,4 Gy frakciódózissal, míg a teljes kismedencére 50,4/1,8 Gy összdózist szolgáltatunk ki (a PTV-SIB-re leadott összdózis így 67,2 Gy). Ezen frakció- és teljes dózissal a méhnyak daganatra leadott dózis BED (biológiai effektív dózis) értéke 83,33 Gy, amit 10-es α/β hányadossal számoltunk. A rizikószervek (OAR) kezelés alatti dózisterhelései, a BT-nál alkalmazott dóziskritériumok alapján a következők voltak: végbél D2cc 64 Gy, hólyag D2cc 85 Gy, szigmbél D2cc 63 Gy. A SIB kezelés során 3-as α/β -al számolva 120.96 Gy és 142.56 Gy maximális összdózis leadása történt a normál szervekre, szövetekre, illetve azok egy részére, mely a BT-hoz hasonló dózisterhelést jelent, ezért további dózis átszámítás a rizikószervekre nem történt.

A további 7 beteg, akiknél a méhnyak tumor leghosszabb átmérője 5 cm-nél nagyobbnak bizonyult, és a daganat mindkét oldali parametriumot befogta, magasabb végső dózisú besugárzásban részesültek. A kismedencei irradiáció befejezése előtt öt nappal ismételt tervezéses CT vizsgálat történt a kiegészítő 10 Gy parametrán boost megtervezéséhez. A primer tumor kezelése 2,4 Gy frakciódózissal folytatódott a parametrán boost alatt is (a PTV-SIB összdózisa így 79,2 Gy lett). A 33 frakcióval kivitelezett 2,4 Gy SIB leadása 10-es α/β -val számolva 98,21 Gy BED értéket jelentett a primer tumorra számolva. A normál szövetek dózis terhelését a korábban részletezettek szerint értékeltük.



II/5 ábra: IMAT-IGRT kezelés Rapidarc technikával és DVH elemzés a boost kezelésnél

2.3.4 Kezelés menete

A kezelés alatt és azt megelőzően, már a tervezési CT előtt betegeinket szigorú diétás protokoll betartására kértük. A protokollban kiemeltük azon ételeket, melyek puffadást okozhatnak, így azok elkerülésére kértük betegeinket. Ennek köszönhetően a fokozott kontroll alatt lévő végbél- és hólyagteltség miatt a SIB-PTV-ben történő méhnyak elmozdulást csökkenteni tudtuk. Továbbá az ITV koncepció használatával a mozgási bizonytalanságot szintén csökkenteni tudtuk, így a PTV mérete optimálisan szűkíthető, minimalizálható volt. A kezelés alatt offline protokoll szerinti CBCT (Cone beam CT) ellenőrzés használtunk, így az első 5 nap történt képalkotás, melynek átlagával eltoltuk a beteget a megfelelő pozícióba. Ezt a pozíciót 4 naponta ellenőriztük ismételt CBCT-vel. Szimultán kemoterápiás kezelés történt minden betegnél 40 mg/m^2 ciszplatin használatával, így a betegek 5 ciklus kemoterápiás kezelésben részesültek. Négy esetben figyeltünk meg betegeinknél Gr II-es neutropéniát, melyre az intézeti protokoll szerint GCS-F (granulocita stimuláló faktor) kezelést alkalmaztunk. Egyebekben beavatkozást igénylő mellékhatást nem tapasztaltunk.

2.3.5 Életminőség, utánkövetési adatok

Az akut toxicitás és az életminőség vizsgálatok az EORTC-QLQ 30 és CX-24-es kérdőíveket használtuk. Betegeink a kérdőíveket a kezelés első napján, továbbá a kezelés 3. és 5. hetében töltötték ki. Hetente orvosi kontroll történt a mellékhatások CTCAE 4.1 szerinti értékelésére és gradálására, ezen kívül a szükség szerinti szupportív kezelés megadására. A kezelés befejezése után, betegeinket az első 6 hónapban havonta, majd ezt követően 3 havonta felügyeltük, mely során fizikális vizsgálat is történt. Elsősorban a fő mellékhatásokat követtük, mint hasmenés, hányás, hüvelyi vérzés, viszketés. Ezen követési időszakban az életminőségi kérdőívek kitöltése nem történt meg rutinszerűen. A daganatok regressziós mértékét százalékos formában mértük az első után követés MR vizsgálaton, amely vizsgálat a kezelés befejezése után 3-4 hónappal történt meg. A kiértékelés a daganat és a nyirokcsomóáttétek leghosszabb átmérőjére vonatkoztatott változás alapján történt a RECIST 1.1 (Response Evaluation in Solid Tumors) feltételeknek megfelelően. A RECIST 1.1 kiértékelés a primer diagnózist felállító MR készüléken, azonos szekvenciával történt. Másodlagos végpont a betegek után követésének kiértékelése volt a kezelés befejeztét követő 24. hónapban. Amennyiben 2 egymást követő MR vizsgálat maradék tumort igazolt, PET/CT vizsgálat történt a maradék térfogat viabilitásának igazolása céljából.

2.4 Eredmények

Betegeink daganatos megbetegedésének stádiuma 78%-ban IVA, 7%-ban IIIB, és 14%-ban IIB volt. Az átlagos leghosszabb átmérő a kezelés kezdetén 48.7 mm (22-83 mm) volt az MR felvételek alapján. A kezelés alatt CTCAE 4.1 Grade 3-as, 4-es mellékhatást nem tapasztaltunk, ami a kezelés jól tolerálhatóságát és megvalósíthatóságát jelentette. Három napnál hosszabb terápiás szünetet nem kellett beiktatnunk. A két különböző dózizozási séma szerinti SIB kezelés biztonsággal kivitelezhető, és a rizikószervek dózis korlátait tartani tudtuk.

Rizikószervek dózisa

A hólyag átlagos, maximális és D2cc dózis terhelései az irodalmi adatoknak megfelelő szinten voltak tarthatók. A V50-es érték átlagosan magasabbnak bizonyult, azonban a V70-es érték alacsonyabb volt, mint azt vártuk (II/2-es táblázat).

Húgyhólyag	Átlag (Gy)	MAX (Gy)	D2cc(Gy)	V50(%)	V70 (%)
Összbeteg	48.09	72.00	67.30	46.20	10.84
67.2 Gy	44.08	68.34	64.39	27.87	0.00
79.2 Gy	52.11	75.66	70.21	64.53	10.84

II/2. táblázat: Húgyhólyag dózisterhelése (átlag)

A végbél maximum és D2cc dózisa nagyobb volt a HDR-AL standardokhoz képest, azonban a V50 és V70 értékek alacsony volta a várható késői szövődmény kockázatot valószínűsíthetően csökkentette (II/3-as táblázat).

Végbél	Átlag (Gy)	MAX (Gy)	D2cc(Gy)	V50 (%)	V70 (%)
Összbeteg	49.77	72.89	68.25	42.29	10.34
67.2 Gy	46.09	68.99	64.17	32.17	0.00
79.2Gy	53.44	76.78	72.33	52.41	10.34

II/3. táblázat: Végbél dózisterhelése (átlag)

A vastagbél szigma szakaszán olyan jellegű dózis terhelését, ami a mellékhatások növekedését eredményezte volna, nem tapasztaltunk, és az átlag D2cc dózisok 62 és 67 Gy voltak, ami teljesen elfogadható (II/4-es táblázat).

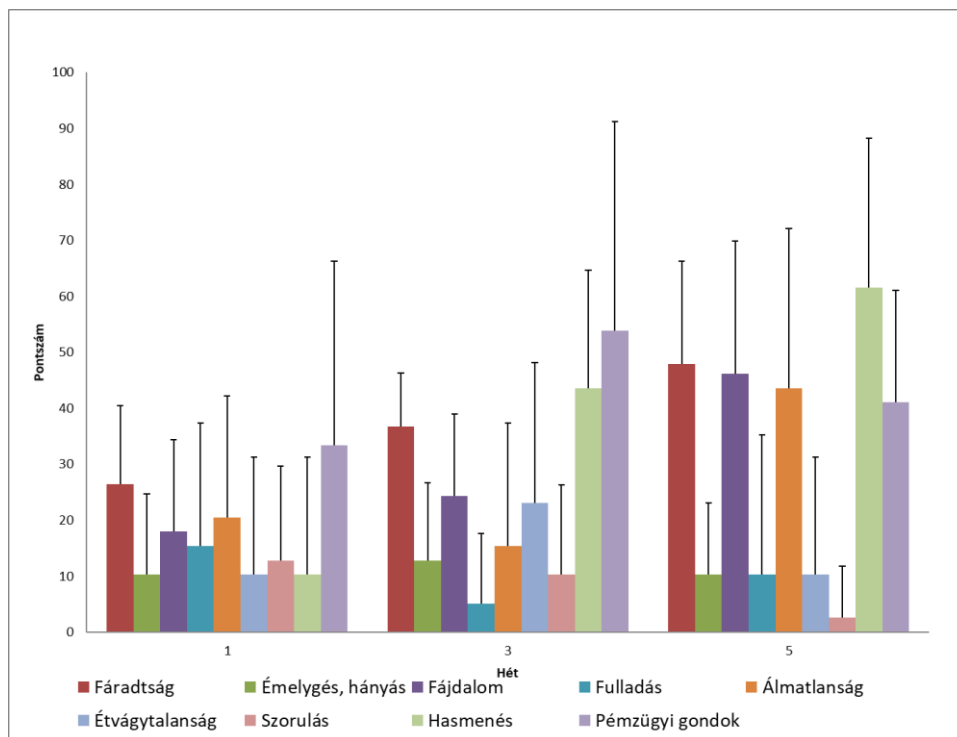
Sigma	Átlag (Gy)	MAX (Gy)	D2cc(Gy)
Összbeteg	52.57	70.29	62.90
67.2 Gy	47.30	63.03	54.52
79.2 Gy	55.73	74.65	67.92

II/4. táblázat: Sigma dózisterhelése (átlag)

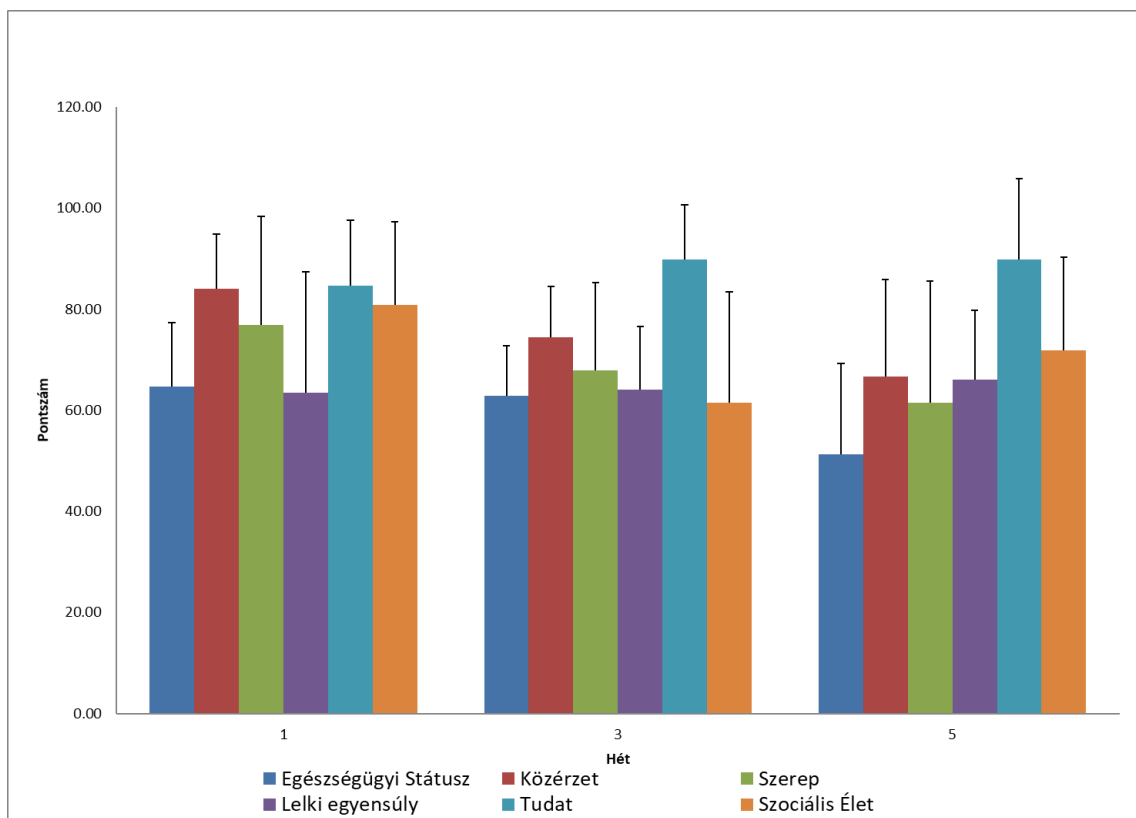
Mellékhatások és életminőség

A kezelés során a mellékhatásokat a heti orvosi kontrollok során és az EORTC kérdőívekkel mértük. Ezen vizsgálati eredmények alapján elmondható, hogy a standard kezeléshez hasonló erősségű mellékhatások jelentkeztek, mint az enyhe-közepes fokú hasmenés, húgyhólyaggyulladás, émelygés. Az EORTC QLQ-C30 általános közérzeti kérdőívének értékelése kapcsán a szociális élet rosszabbodását lehetett tapasztalni, a kezeléssel megjelenő mellékhatásoknak köszönhetően (II/6-os és II/7-es ábra). A különböző jellegzetes tünetek, mint a hasmenés, fáradtság, álmatlanság és fájdalom súlyosbodása volt tapasztalható a tüneti kérdőívek kiértékelésénél. Azonban ezeket a mellékhatásokat a standard kezelés során is tapasztaljuk. Grade 2 meghaladó akut mellékhatást nem tapasztaltunk. A kétéves utánkövetési időben nem tapasztaltunk sem krónikus proktitist, sem hólyag striktúrákat.

A betegség specifikus EORTC QLQ CX 24 kérdőívek értékelésénél a menopauza-szerű tünetek fokozódását tapasztaltuk, ami a kismencedei sugárkezeléseknél normálisnak tekintendő. Sajnálatosan a betegek nagyon kis százaléka nyilatkozott saját testképéről és szexualitásáról szemérmesség miatt, így ezek a válaszok nehezen értékelhetők (II/8-as és II/9-es ábra).



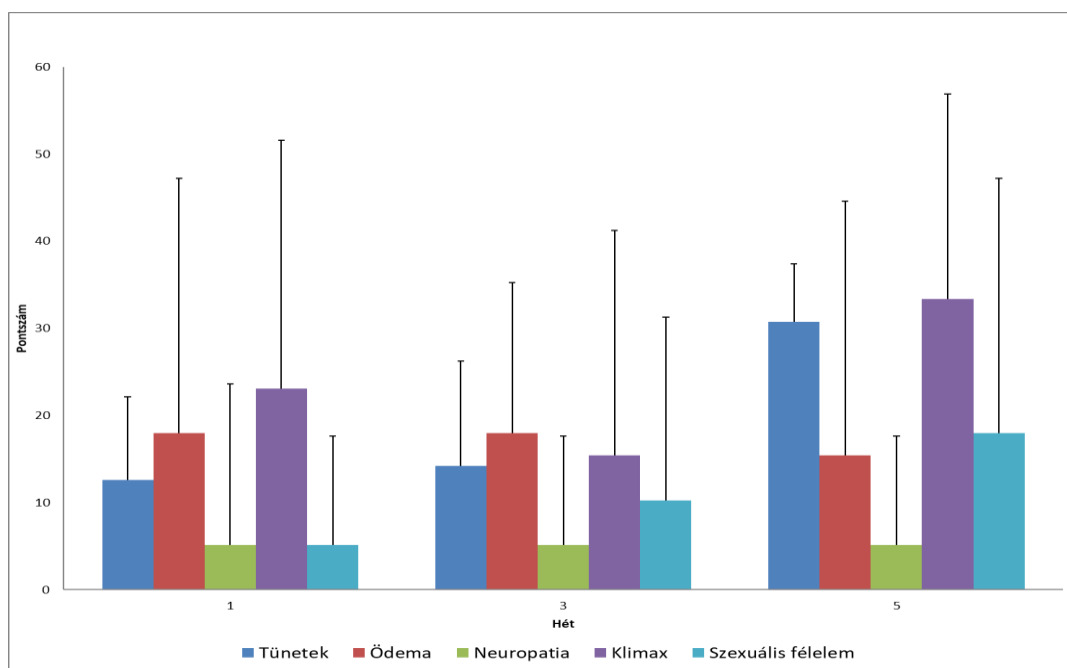
II/6. ábra: A teljes betegpopuláció (n=14) EORTC QLQ-C30 Tünetek kérdőívek kiértékelése során kapott átlagértékek és SD (+)



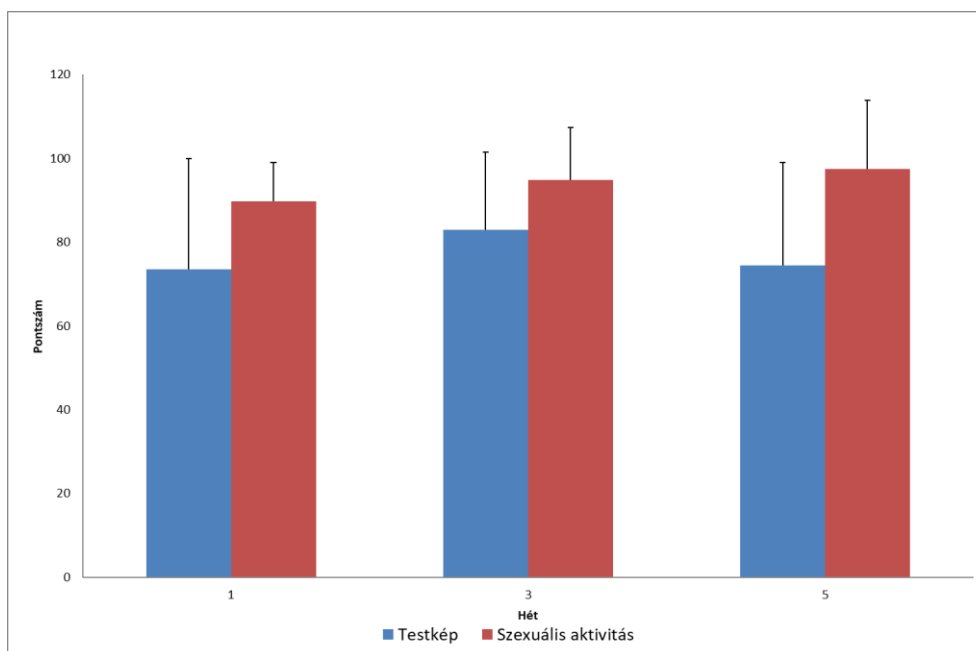
II/7. ábra: A teljes betegpopuláció (n=14) EORTC QLQ-C30 Közérzeti Skála kérdőívek kiértékelése során kapott átlagértékek és SD (+)

Az EORTC QLQ-C30-as kérdőívek kiértékelésénél az általános tüneteknél a mellékhatások növekedését tapasztaltuk a kezelés alatt. A mindössze minimális étvágytalanság és a hányinger

csökkenése a helyesen alkalmazott szupportív kezelésünknek volt köszönhető. A szociális kapcsolatokban bekövetkezett negatív változás a daganattal való küzdelem következményének tartható.



II/8. ábra: A teljes betegpopuláció (n=14) EORTC QLQ-CX24 Tünetek kérdőívek kiértékelése során kapott átlagértékek és SD (+).



II/9. ábra: A válaszadó betegpopuláció (n=6) EORTC QLQ-CX24 Közérzeti Skála kérdőívek kiértékelése során kapott átlagértékek és SD (+)

Az EORTC QLQ-CX24-es kérdőív funkcionális skálájának értékelése azért is volt nehézkes, mivel alacsony kitöltöttségi számot tapasztaltunk betegeink részéről. Így vizsgálatunkban a szexuális aktivitás és testkép változás nehezen értékelhető.

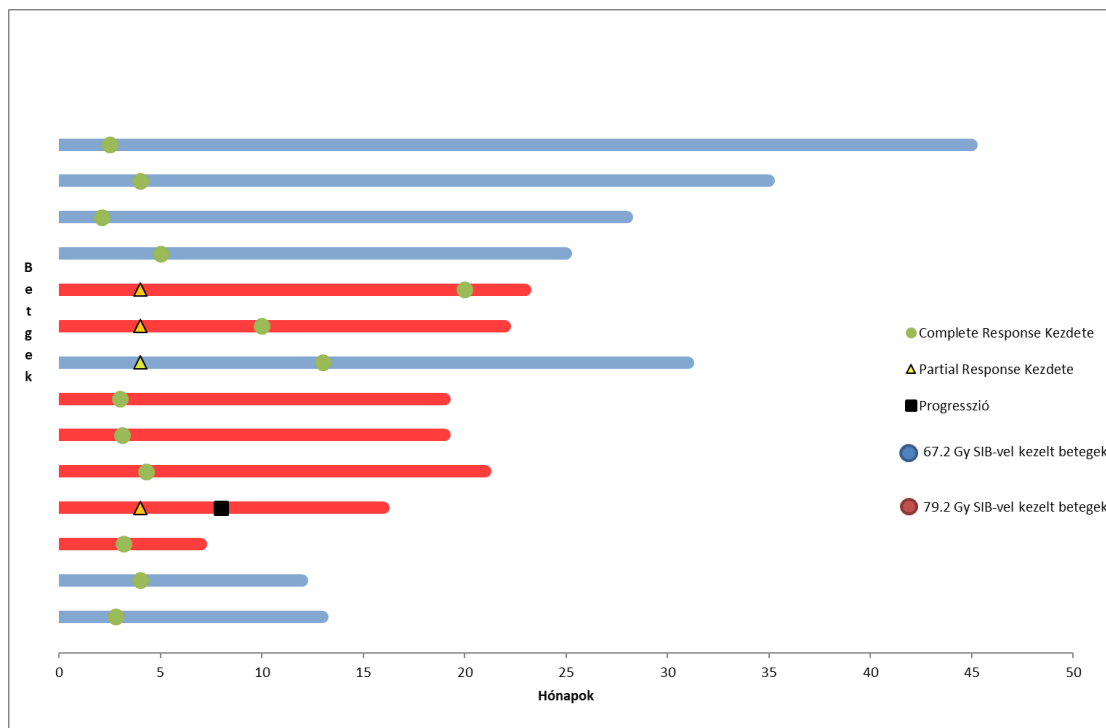
A daganatspecifikus kérdőívben tapasztalt kezelés alatti mellékhatások növekedése a QLQ-C30-as kérdőív eredményeit támasztja alá. Úgy gondoljuk, hogy a sugárterápia okozta iatrogén petefészek működési elégtelenség tehető felelőssé a menopauza-szerű tünetek növekedésében, mely így annak normál következménye, és nincs összefüggésben az SIB kezeléssel.

Utánkövetés

Adatainkat 24.5 (9 és 45 hónap) hónapos medián utánkövetési időnél összegeztük. A kezelést követő 3.-4. hónapban elvégzett MR felvételek alapján a daganatok méretbeni csökkenése átlagosan 95.31 %-os regressziós rátát mutatott. Teljes remissziót 10 esetben és parciális remissziót 4 esetben értünk el. (II/5-ös táblázat).

	Kezelés előtti MR méret (mm)	Kezelés utáni MR méret (mm)	RECIST	Regressziós Ráta (%)
PT-001	25	0	CR	100%
PT-002	22	0	CR	100%
PT-003	47	0	CR	100%
PT-004	42	0	CR	100%
PT-005	80	3	PR	96%
PT-006	59	4	PR	91%
PT-007	49	30	PR	67%
PT-008	85	0	CR	100%
PT-009	52	0	CR	100%
PT-010	60	0	CR	100%
PT-011	82	18	PR	65%
PT-012	67	0	CR	100%
PT-013	35	0	CR	100%
PT-014	38	0	CR	100%

II/5. táblázat: Regressziós Ráta



II/10. ábra: Túlélési adatok alakulása a 24 hónapos után követési időben (Swimmer Plot)

A betegségmentes túlélést (DFS) a daganatmentes betegek százalékos arányából számoltuk. További statisztikai elemzést nem végeztünk, tekintettel az alacsony betegszámra. A 24 hónapos medián utánkövetési időben a betegpopuláció DFS értéke 92.86 % volt. Betegeink panasz- és tünetmentesek voltak a követési idő végéig. (II/10. ábra) A teljes vagy parciális remissziót már az első, kezelést követő 3-4. hónapban elvégzett MR képeken igazoltuk, ami betegeink döntő többségénél tapasztalható volt. Azon betegeinknél, akiknél a daganat kiinduló mérete nagyobb volt (és magasabb dózist kaptak), a remisszió lassabban következett be. Ennél a csoportnál az első MR-kontroll 42%-ban mutatott csak parciális remissziót. Két egymást követő pozitív MR-leletet követően PET/CT vizsgálatot végeztünk, így biológiai információt nyertünk a daganat státuszáról. A PET vizsgálat és ezen stratégia alapján 3 betegünknek volt komplett remisszió igazolható, és csak egy esetben jelzett pozitivitást a PET/CT. Az utánkövetési periódusunk végén minden betegünk életben volt, és az egy progressziót mutató betegünk kemoterápiás kezelésben részesült.

2.5 Diszkusszió

A korszerű, képvezérelt sugárterápia, illetve az ultra precíziós, ultrakonformális irradiációs kezelések elvégzésének az alapfeltétele a pontos céltérfogat meghatározás. Értelemszerűen igen nagy a jelentősége ennek a megállapításnak a méhnyakrák definitív sugárkezelése, illetve egy dózis eszkalációs radioterápiás vizsgálat során. Az MRI és PET/CT előnyét számos klinikai

vizsgálat bizonyította a lokális státusz megítélésében és a nyirokcsomó, valamint a távoli áttétek diagnosztikájában, észlelésében¹⁶⁻¹⁷. Ezen vizsgálatokra alapozva az MR-hez viszonyítva a PET/CT szenzitivitása a nyirokcsomóáttétek detektálásában 50% versus 83% volt. Több vizsgálat alapján a szövettanilag kórosnak igazolt, de PET negatív nyirokcsomók általában 1 cm alattiak voltak¹⁸.

A méhnyakdaganatok sugárkezelését a következő irányelvek alapján végezzük. A daganatok definitív kezelésében az 1960-as évek óta fejlődő, változó, és egyre szofisztikáltabbá váló standard kezelés a külső besugárzás és a brachyterápiás boost volt. Az elfogadott teljes kismedencei kezelés során 45-50 Gy teljes dózist szolgáltatunk ki. A külső sugárkezelést a brachyterápia követi általában 3-4 alkalommal 7 Gy egyszeri dózisban a maradék tumorra HDR technikával. A maradék tumor ellátásához a legoptimálisabb módszer az MR vezérelt brachyterápia, melyet Pötter és munkatársai ajánlása szerint végzünk. Az így kijelölt célterületekre a következő kumulatív dózisokat javasolt kiszolgáltatni: 85-90 Gy EQD2 (D90) a CTV-T-HR-re (magas rizikójú CTV), 60 Gy (D98) CTV-T-IR-re (közepes rizikójú CTV), és 90 Gy (D98) GTVRES-T-ra (maradék tumor GTV). Mindig szem előtt kell tartani az anatómiailag meghatározott "A" pont lefedettségét, mely dózisa 75 Gy (EQD2) kell, hogy legyen. Ezen dóziselőírások mellett érhetjük el a daganat kezelésében a maximális sikert². Mivel a daganatokat normál szövetek veszik körül, így ezek dóziskorlátait is szem előtt kell tartanunk a maradandó sérülések elkerülése érdekében. A HDR brachyterápia esetén is általában nem teljes szervre vonatkozó dózis korlátokat tartunk szem előtt, hanem a 2cc-re vonatkoztatott értékeket: így rektum fal D2cc: 64 Gy, hólyag fal D2cc: 85, szigmbél fal D2cc: 63 Gy¹⁹. Az előbb említetteknek megfelelően az MR alapú képvezérelt BT klinikai előnyét és részleteit Pötter és munkatársai írták le. A 2001 és 2008 között kezelt 156 beteg adatai alapján a 3 éves lokális kontroll (LC) a korai IB – IIB stádiumokban 95-100 % - nak bizonyult. Az előrehaladott stádiumokban (IIB/III/IV) ez az érték 85-90 százalék volt. Klinikai vizsgálatuk során mindössze enyhe kezelési mellékhatásokat tapasztaltak²⁰.

A RetroEMBRACE multicentrikus vizsgálatban 700 méhnyak tumoros beteget kezeltek IGABT-vel (képvezérelt adaptív brachyterápia). A 3/5 éves LC-értékek IB, IIB, és IIIB stádiumokban 98/98 %, 93/91 %, és 79/75 % voltak. A kezelés kapcsán kialakult hólyag-, gasztrointesztinális és hüvelyi mellékhatások 5-, 7-, és 5%-ban jelentkeztek²¹. További fontos része volt a vizsgálatnak a beteg QoL-k kiértékelése. A korai 24 hónapos mellékhatások értékelésénél nem tapasztaltak lényeges, G3-s hüvelyi mellékhatásokat, ez csupán 3,6 %-ban jelentkezett. Ezzel szemben grade 1 (89%) és grade 2 (29%) hüvelyi panasz gyakrabban volt

észlelhető. A 2015-ben a vizsgálat életminőségről szóló részében a 744 betegek által kitöltött EORTC QLQ – C30 és CX24 instrumentumokat használták. A kérdőíveket a betegek a kezelés kezdetén és azt követően 3 havonta töltötték ki az első évben, majd félévente a második és harmadik évben. Kezdetben a funkcionális és általános panaszok rosszabbak voltak, ezek a kezelés végére enyhültek²²⁻²³.

A külső sugárterápia fejlődésével megjelentek új terápiás lehetőségek is. Az IMRT technika alkalmazása mellett több sztereotaxiás kezelési kísérlet is történt a cervix daganatok gyógyítására. Kilic és munkatársai a Pubmed adatbázist áttekintve foglalták össze az ez irányú kutatásokat. Elsősorban retrospektív vizsgálatokat találtak, de 3 prospektív vizsgálat azonosítása is megtörtént. Avizsgálatokban alacsony betegszámokat és különböző besugárzási technikákat használtak. Sztereotaxiás boost vagy IMRT boost kezelések történtek azon betegeknél, akik a kezelést visszautasították, vagy a BT anatómiai okok miatt nem volt kivitelezhető. A kezelések során 16 és 36 Gy összdózis kiszolgáltatása történt 1,8 és 6 Gy frakciókkal¹. Egyes szerzők a BT teljes IMRT kezeléssel történő kiváltását vizsgálták, tekintettel a konvencionális külső terápiánál jobb rizikószerv védelemre és a homogén dózis lefedettségre²⁴⁻²⁵.

A SIB technika alkalmazása már más szerzők esetében is felmerült külsőmezős dóziseszkalációs lehetőségként. Guerrero és munkatársai olyan méhnyak tumoros eseteket vizsgáltak, ahol a tumor mérete miatt nem volt megfelelő lefedettségű brachyterápiás kezelés elvégezhető. Ilyen esetben a szimultán integrált boost (SIB) technika elméletben megfelelő alternatívát biztosíthat. A sugárterápiában használt lineáris quadratikus modell és a biológiaiilag effektív dózis számítás alapján a brachyterápiával kiegészített külső kismencedei sugárterápia dózisa az SIB technika dóziséval megegyező lehet. Munkájukban a következő dózisokat használták: 25 x 3,1 Gy, - 2,8 Gy, - 2,4 Gy. Így a hólyag- és a vastagbélterhelés nem lépte át a 60- illetve 70 Gy átlag dózist. A kezelési idő 5 hétre volt csökkenthető. Véleményük és így véleményünk szerint, és mindezek alapján megnyugtató alternatívát jelenthet az SIB IMAT kezelési technika a konvencionális ellátáshoz viszonyítva²⁶.

Vandecasteele és munkatársai nem műthető méhnyak tumoros betegeknél vizsgálták az ívterápia kivitelezhetőségét. PET\CT alapú tervezés alapján 62-, 58-, 56 Gy medián dózis (D50) leadását javasolták a primer tumorra és a környezetére. Ugyanebben a vizsgálatban a PET pozitív nyirokcsomók 60 Gy-el történő kezelését javasolták (D98). A 9 vizsgált esetben az

IMAT technika lehetővé tette a SIB-vel történő dózis leadását a primer tumorra és a pozitív nyirokcsomókra²⁷.

Az SIB technika sikeres alkalmazásával kapcsolatban más tanulmányok is megjelentek a közelmúltban. Wang és munkatársai a 28 frakció során leadott 60,2 Gy teljes dózist integrálták az 50,4 Gy összdózisú teljes kismencedei besugárzásba. Az integrált boost kivitelezett technikát így hasonlították össze a konvencionális frakcionálást (25x2 Gy) követő 3 alkalommal leadott 3 Gy boost kezeléssel. Mindkét kezelési alternatívával kiemelkedő lokál kontroll értéket (98% vs. 100%) értek el, és késői toxicitást nem tapasztaltak²⁸.

Vandecasteele és munkatársai neoadjuváns vizsgálatuk során 30 betegnél 25 frakcióba integrálták a 2,48 Gy dózisú boost-ot, melyet a teljes kismencedére kiszolgáltató 45 Gy összdózis mellett adtak le. A kezelés végén, a 2 éves utánkövetés során 96%-os lokál kontrollt értek el. A késői mellékhatások elfogadhatók voltak, mivel csak 4%-ban jelentkezett Grade 4-es beleket érintő toxicitás és 14%-ban Grade 3-as vizeleti mellékhatás²⁹. O'Donnell és munkatársai a Nemzeti Rákregiszterben kerestek méhnyak tumoros betegeket, akik 2004 és 2013 között sugárterápiában részesültek, a boost kezelés lehetett BT, IMRT vagy sztereotaxiás besugárzás (SBRT). 15,905 beteg adatait dolgozták fel Kaplan-Meier algoritmus és a becsült részvételi valószínűség szerint. A becsült részvételi valószínűség alapján a brachyterápia előnyösebbnek bizonyult az IMRT boost-hoz képest, azonban ez a különbség az SBRT kezeléseknél nem jelentkezett. Így a szerzők az SBRT kezelést is egy lehetséges terápiás opciónak értékelték³⁰. Herrera és munkatársai kutatásukban kiemelték, hogy a SIB kezelésnél mindenképpen figyelembe kell venni a tumor mozgását az aluldozírozás és az OAR túlterhelés elkerülése miatt³¹. Morgenthaler és munkatársai kutatásában 31 méhnyak tumoros betegnél, akik IB és IVB stádiumú betegségben szenvedtek, SBRT boost kezelés történt Cyberknife gyorsítóval. Az eredményeket 40 hónap utánkövetési idő után közölték. Súlyos mellékhatást nem tapasztaltak és a lokál kontroll 92 százaléknak bizonyult a 3. és az 5. éves kontroll vizsgálatok alkalmával. Ebben a felmérésben a medián PFS 41 hónap volt³².

A BT szerepe a méhnyak tumorok kezelésében jól ismert. A külső sugárterápiás kezelések fejlődésével azonban lehetőség nyílt egy kuratív dózisú SBRT vagy a SIB/IMRT kezelési algoritmusra, amely a brachyterápiát adott esetben helyettesítheti. Összefoglalóan kijelenthető az elemzett vizsgálatokról, hogy mindenképpen prospektív klinikai vizsgálatok kivitelezése javasolt a helyes dózisok megtalálása, továbbá a brachyterápiával megegyező hatásosság és a biztonságosság bizonyítása érdekében mindkét teleterápiás technikánál.

Vizsgálatunkban kitűnő regressziós rátát értünk el, jól tolerálható mellékhatások és megfelelő életminőség mellett. A betegek számát is figyelembe véve jó DFS-t értünk el, azonban az utánkövetési idő rövideje miatt ez az eredmény még nehezen.

A vizsgálat korlátait az alacsony betegszám és a két különböző dózisú sugárterápia használata jelenti, ami nehezíti más vizsgálatokkal történő összehasonlítását is. Azonban a hasonló kis betegpopulációjú vizsgálatok eredményét erősítve, tapasztalataink alapján a SIB egy új alternatív terápiás technikai lehetőség a méhnyak tumoros betegek definitív kezelésébe.

2.6 Következtetés

Eredményeink alapján azt feltételezhetjük, hogy azon betegeknél, ahol a brachyterápiás boost nem kivitelezhető, ott a külső sugárterápia SIB kezeléssel történő kiegészítése megfelelő terápiás alternatívát jelent. Azonban ezen kezelés mindennapi rutin alkalmazása egyelőre nem javasolt, tekintettel a megerősítő nagy betegszámú klinikai vizsgálatok hiányára. Jelen vizsgálat eredményei alapján további randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálatok lebonyolítása javasolt, tekintettel a standard kezeléssel összehasonlítható kezdeti eredményekre.

2.7 Irodalom

1. Sarah Kilic, BA, MA; Bernadette Cracchiolo, MD, MPH; Omar Mahmoud, MD, PhD, Non-brachytherapy alternatives in cervical cancer radiotherapy: Why not?, Applied Radiation Oncology. 2015 Dec; 11-17.
2. Cibula, Pötter, Planchamp, The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. Radiother Oncol. 2018 Jun;127(3):404-416.
3. Shanta V, Krishnamurthi S, Gajalakshmi CK, Swaminathan R, Ravichandran K. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. J Indian Med Assoc. 2000 Feb;98(2):49-52.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313.
5. Kásler M, Ottó S, Kenessey I. A rák morbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében [The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry]. Orv Hetil. 2017 Jan;158(3):84-89. Hungarian.
6. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Jan;17(1):64-84.
7. Du J, Liao X. Superficial spreading squamous cell carcinoma in situ of the cervix involving the endometrium: a rare case presentation and review of literature. Int J Clin Exp Pathol. 2019;12(11):4162-4166.
8. Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix Int J Cancer. 2016;139(5):1040-1045.
9. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. BMC Cancer. 2018;18(1):530. Published 2018 May 4.

10. Berek JS, Matsuo K, Grubbs BH, et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(2):e40.
11. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Apr;145(1):129-135.
12. Loissele, C., & Koh, W. (2010). The Emerging Use of IMRT for Treatment of Cervical Cancer, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw* 8(12), 1425-1434
13. Otter SJ, Stewart AJ, Devlin PM. Modern Brachytherapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Dec;33(6):1011-1025.
14. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The embrace II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the gecestro gyn working group and the embrace studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48-60
15. Pulay, T ; Polgár, Cs et al. A méhnyak daganatai In: Kásler, M (szerk.) *Az onkológia alapjai: Egyetemi tankönyv* Budapest, Magyarország Medicina Könyvkiadó (2011) 1,173 p. pp. 655-686. 32 p.
16. Follen M., C.F. Levenback, R.B. Iyer et al. Imaging in cervical cancer. *Cancer Suppl* 98 (2003), pp. 2028-2038.
17. Rose PG, L.P. Adler, M. Rodriguez et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastases in locally advanced cervical cancer before surgical staging: surgicopathological study. *J. Clin Oncol.* 17 (1999), pp. 41-45.
18. Narayan K, R. J. Hicks, T. Jobling, et al. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment. *Int J Gynecol Cancer* 11 (2001), pp. 263-271.
19. Christine Haie-Meder, Richard Pötter, Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group* (I): concepts and terms in 3D image based 3D on MRI assessment of GTV and CTV, Radiotherapy and Oncology 74 (2005) 235–245.
20. Pötter R, Georg P, Dimopoulos J.C.A, Grimm M, Berger D, Nesvacil N. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011; 100: 116-123.
21. Sturdza A, Pötter R, Fokdal L.U, Haie-Meder C, Tan L.T, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016; 120: 428-433.
22. Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K, Lindegaard JC, Westerveld H, Haie-Meder C, et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:88–95.
23. Kirchheiner K, Pötter R, Tanderup K, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Petric P, et al. Health-Related Quality of Life in Locally Advanced Cervical Cancer Patients After Definitive Chemoradiation Therapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy: An Analysis From the EMBRACE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:1088–98.
24. Jean-Baptiste Guy, Alexander T. Falk, Pierre Auberdiac, Lysian Cartier, Dosimetric study of volumetric arc modulation with RapidArc and intensity modulated radiotherapy in patients with cervical cancer and comparison with 3-dimensional conformal technique for definitive radiotherapy in patients with cervical cancer. *Medical Dosimetry*, 2016-03-01, Volume 41, Issue 1, Pages 9-14.
25. Mazon R1, Gilmore J Locally advanced cervical cancer: Should intensity-modulated radiotherapy replace brachytherapy, *Cancer Radiother.* 2011 Oct;15(6-7):477-83. doi: 10.1016/j.canrad.2011.07.232. Epub 2011 Aug 30.
26. Guerrero M, Li XA, Ma L, Linder J, Deyoung C, et al. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 1;62(3):933-9.

27. Vandecasteele K, De Neve W, De Gerssem W, et al. Intensity-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost in the treatment of primary irresectable cervical cancer. Treatment planning, quality control, and clinical implementation. *Strahlenther Onkol.* 2009 Dec;185(12):799-807.
28. Wang X, Zhao Y, Shen Y, et al. Long-term follow-up results of simultaneous integrated or late course accelerated boost with external beam radiotherapy to vaginal cuff for high risk cervical cancer patients after radical hysterectomy. *BMC Cancer.* 2015;15:257.
29. Vandecasteele K, Makar A, Van den Broecke R et al. Intensity-modulated arc therapy with cisplatin as neo-adjuvant treatment for primary irresectable cervical cancer. Toxicity, tumour response and outcome. *Strahlenther Onkol.* 2012 Jul;188(7):576-81.
30. O'Donnell B, Shiao JC, Pezzi TA, Waheed N, Sharma S, Bonnen MD, Ludwig MS. Stereotactic Body Radiation Therapy, Intensity-Modulated Radiation Therapy, and Brachytherapy Boost Modalities in Invasive Cervical Cancer: A Study of the National Cancer Data Base. *Int J Gynecol Cancer.* 2018 Mar;28(3):563-574.
31. Herrera FG, Callaway S, Delikgoz-Soykut E, Coskun M, Porta L, Meuwly JY, Soares-Rodrigues J, Heym L, Moeckli R, Ozsahin M. Retrospective feasibility study of simultaneous integrated boost in cervical cancer using Tomotherapy: the impact of organ motion and tumor regression. *Radiat Oncol.* 2013 Jan 3;8:5.
32. Morgenthaler J, Köhler C, Budach V, et al. Long-term results of robotic radiosurgery for non brachytherapy patients with cervical cancer. *Strahlenther Onkol.* 2021;197(6):474-486.