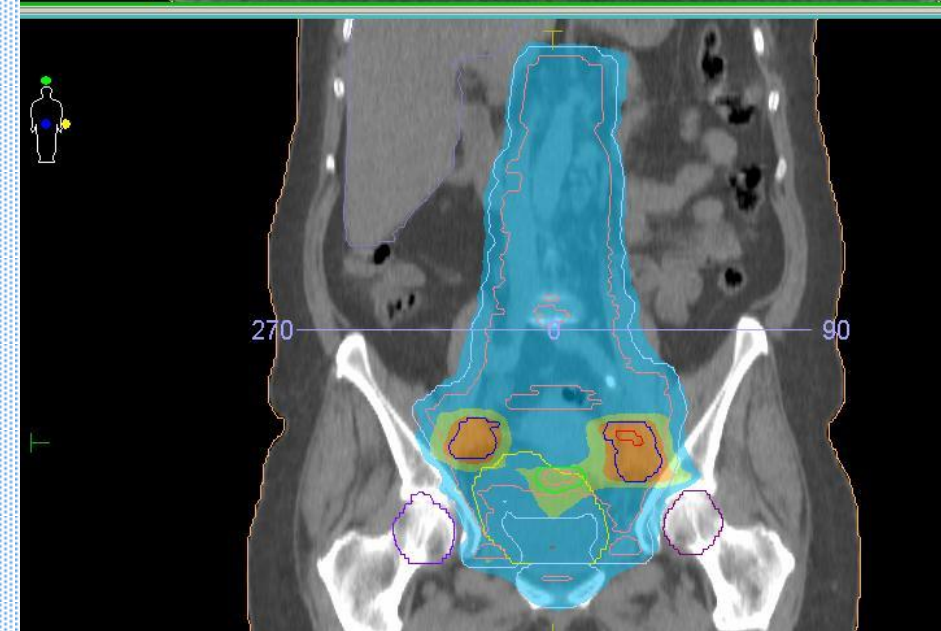


Radiochemioterapia w raku szyjki macicy



Anita Olejek

Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii

Onkologicznej w Bytomiu

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Robert Kwiatkowski

Katowickie Centrum Onkologii, Zakład Radioterapii

Radioterapia w leczeniu raka szyjki macicy

- Samodzielna brachyterapia
- Samodzielna radioterapia
- Radiochemioterapia
- Leczenie uzupełniające radioterapią
- Leczenie uzupełniające radiochemioterapią

Zasady Radioterapii

- Brachyterapia jest integralną częścią radykalnego leczenia wszystkich chorych , którzy nie są kandydatami do leczenia operacyjnego
- W zależności od anatomii (geometrii) aplikatory składają się z owoidów, ringu lub cylindra i tandemu domacicznego.
- W przypadku nieadekwatnego pokrycia targetu stosowane są igły dotkankowe .

Zasady Radioterapii

- Historycznie dawka sumaryczna i BRT była specyfikowana w punkcie A. Obecnie dawka jest specyfikowana (optymalizowana) w HRCTV i GTV , z redukcją dawki w narządach krytycznych (pęcherzu moczowym , odbytnicy i jelicie)
- Dawka z EBRT na obszar ogniska pierwotnego i węzłów chłonnych miednicy 45Gy-50Gy/23-25fr
- W przypadku N+ napromienianie z SIB (równoczesowy boost na zajęte węzły do dawki 60Gy) np. 50,4Gy/a 1,8Gy w28fr na obszar miednicy i 61,6Gy/28fr na obszar przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych

Zasady RT

- Zajęcie węzłów chłonnych miednicy i ujemne węzły chłonne okołoaortalne w biopsji chirurgicznej – obszar do napromieniania węzły chłonne miednicy równoczasowo z CHT i BRT
- Zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych-rozszerzone pola z równoczasową chemioterapią i BRT

Samodzielna Brachyterapia

- W IA2 może być opcją terapeutyczną

Samodzielna Radioterapia

- IA1 z LVSI i IA2
- Radioterapia na obszar miednicy i brachyterapia do dawki całkowitej w pkt A 70-80Gy
- IB1 i IIA1 napromienianie z pól zewnętrznych i BRT do dawki całkowitej 80-85Gy w pkt A.
- Do rozważenie równoczesowa chemioterapia

Radiochemioterapia

- IB2 i IIA2 -napromienianie z pól zewnętrzných z równoczesną chemioterapią i BRT do dawki całkowitej na pkt A >85Gy (kat 1 dla CRT)

Alternatywnie radykalna histerektomia z usunięciem węzłów chłonnych miednicy (kat 2B)

I CRT z BRT z histerektomią (kat 3)

-IIB-IVA-napromienianie z pól zewnętrzných równoczasowo z chemioterapią +BRT (kat 1)

Radioterapia uzupełniająca

- IB1 i IIA1-uzupełniająca RT w przypadku współwystępowania czynników ryzyka: duży guz, naciekanie podścieliska, LVSI (kat 1 i kat2B dla równoczesowej chemioterapii)

Uzupełniająca radiochemioterapia

- Zajęcie węzłów chłonnych miednicy
- Zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych
- Dodatni margines chirurgiczny
- Zajęcie przymacicza

Definicje

- GTV – gross tumor volume

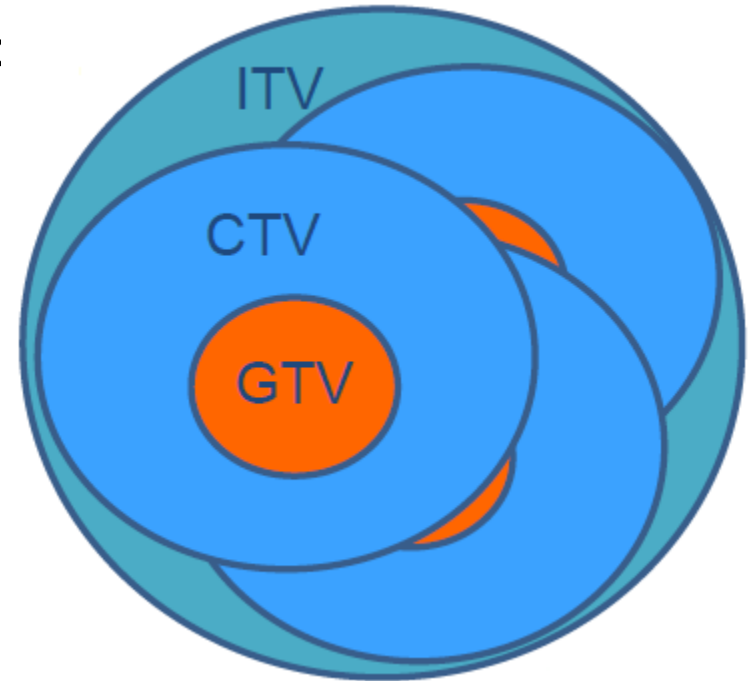
Objętość guza widoczna klinicznie i w badaniach obrazowych

- CTV – clinical target volume

Objętość tkanki, która zawiera GTV oraz mikroskopowe zmiany subkliniczne, które muszą być wyeliminowane

- ITV – internal target volume

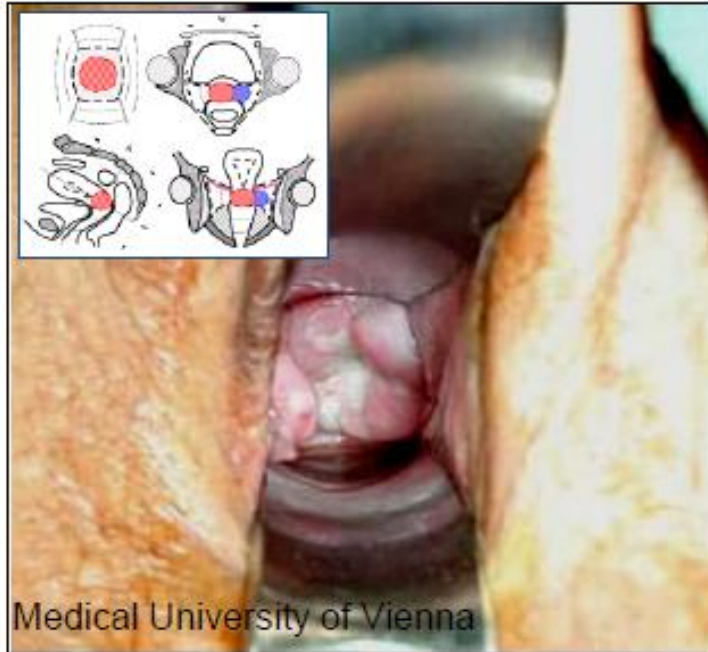
Objętość tkanki, która uwzględnia deformacje CTV oraz jego wewnątrzfrakcyjne i międzyfrakcyjne przesunięcia.



GTV

Składa się z pierwotnego i węzłowego GTV

Badanie kliniczne



Badanie obrazowe



Zabieg



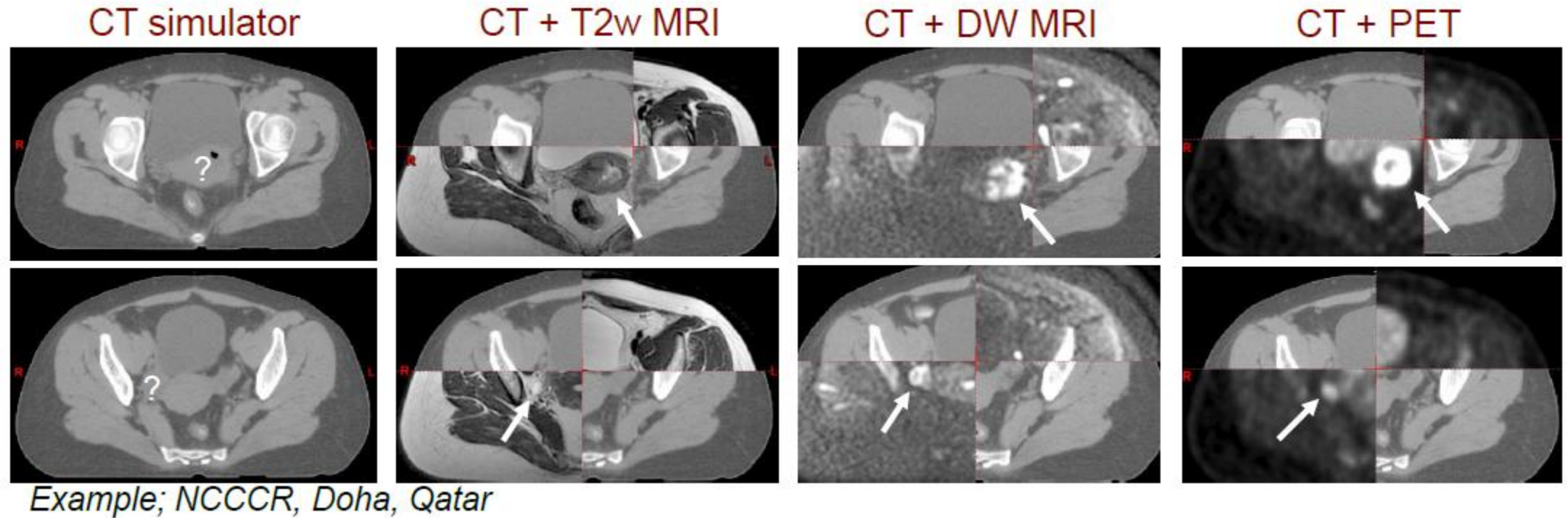
Konturowanie GTV – połączenie informacji z różnych modalności

RAPORTOWANIE PODSTAW WYZNACZENIA GTV

Konturowanie GTV

Fuzja badań obrazowych

Wszystkie badania wykonane w identycznym ułożeniu



- Fuzja badań obrazowych odpowiada na wiele pytań, ale jest także powodem stawiania nowych
- Oprócz badań obrazowych podstawowa i zasadnicza pozostaje ocena kliniczna

Konturowanie CTV

Składa się z pierwotnego i węzłowego CTV

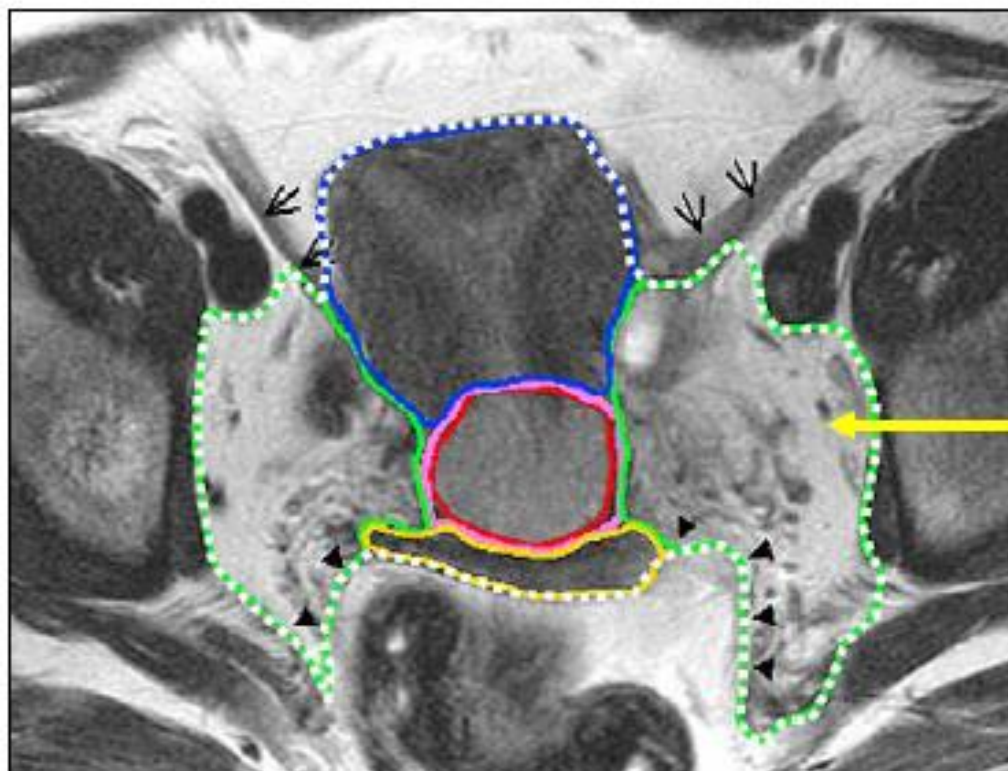
Pierwotne CTV:

- GTV
- Szyjka macicy
- Przymacicza
- Macica
- Pochwa
- Jajniki
- Narządy zajęte/
nacieczone (FIGO IVA)

• Węzłowe CTV:

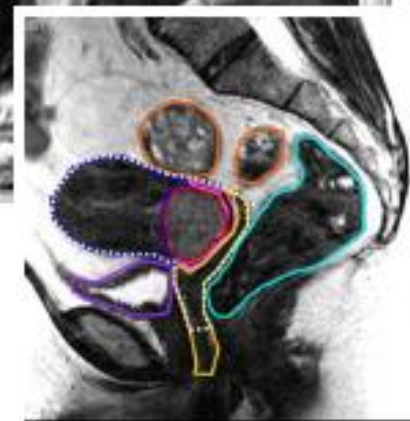
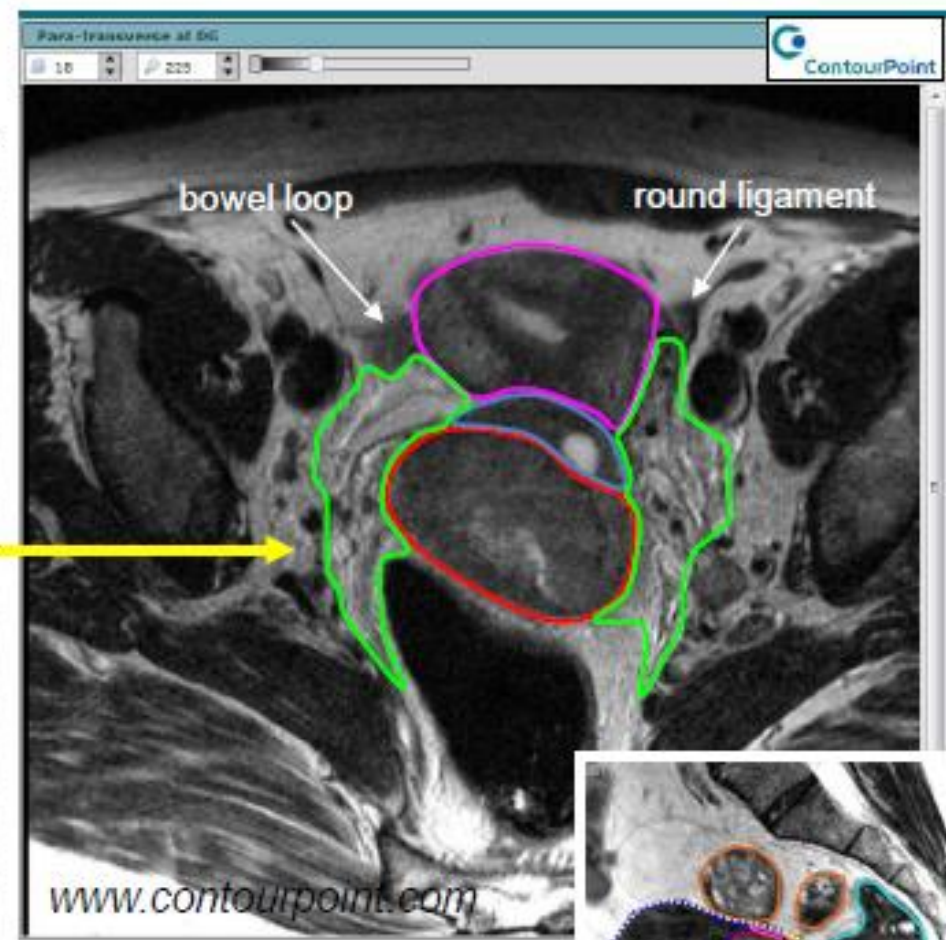
- zajęte węzły i
obszary spływu

Pierwotne CTV



From original publication: Lim K, et al. IJROBP 2010:

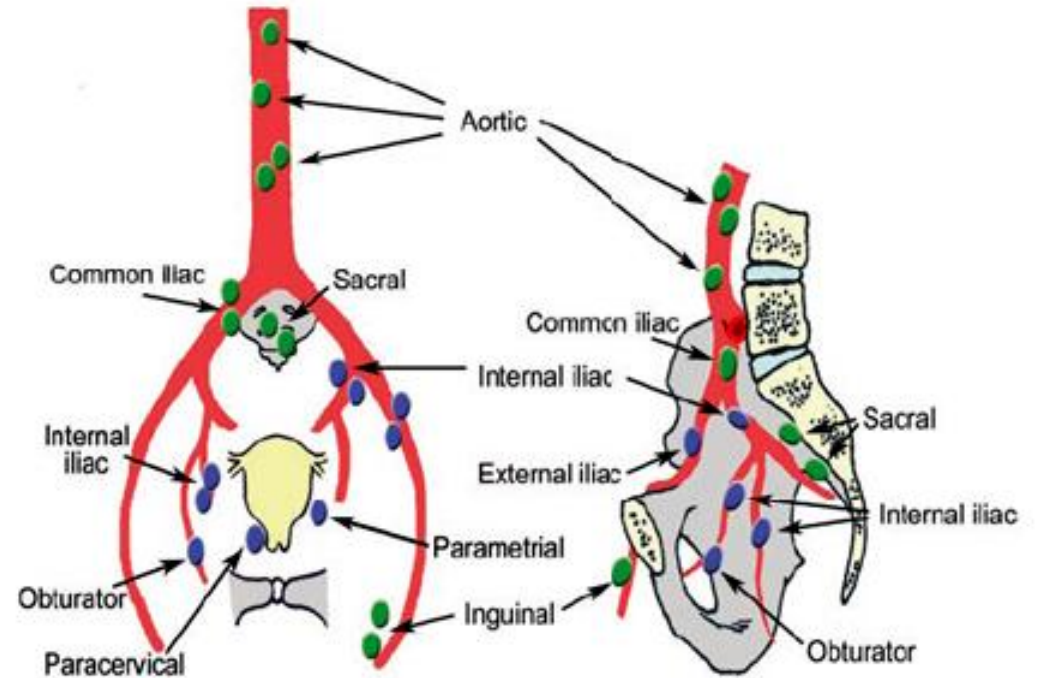
metrial volume. Laterally, the parametrial volume should extend to the pelvic sidewall (excluding bone and muscle). It is acknowledged that there would be some overlap of this volume with the nodal CTV, particularly along the obturator strip. The pelvic sidewall was considered a more consistent



Lim K, et al. IJROBP 2010

Węzłowe CTV

- Węzły chłonne zlokalizowane są wokół naczyń:
 - ✓ Okołoaortalne
 - ✓ Biodrowe wspólne
 - ✓ Biodrowe zewnętrzne
 - ✓ Biodrowe wewnętrzne
 - ✓ Zasłonowych
 - ✓ Przedkrzyżowe
 - ✓ Pachwinowe (w zaawansowaniu IIIA)



Konturowanie węzłowego CTV = konturowanie naczyń z marginesem

Jak duży powinien być margines???

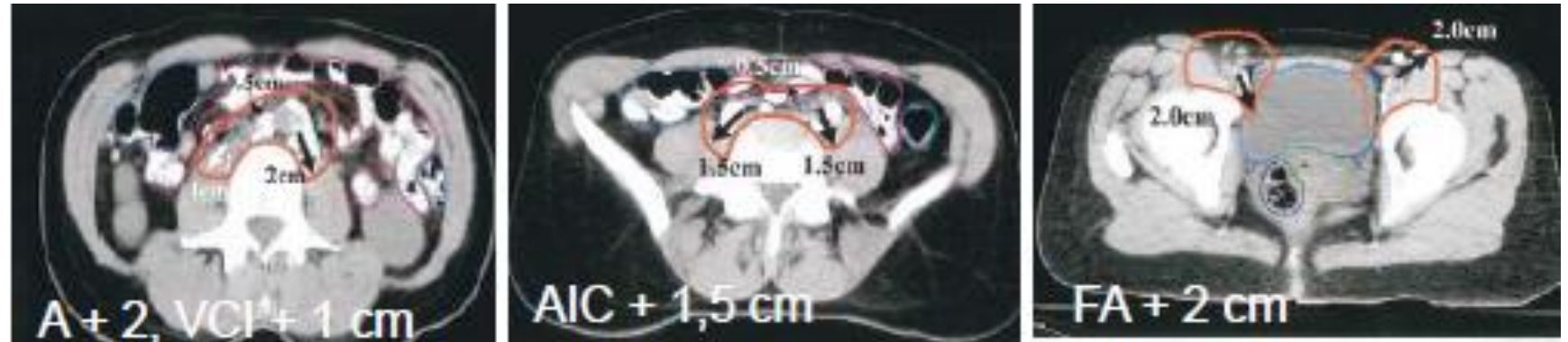
Węzłowe CTV

Dane Limfangiograficzne

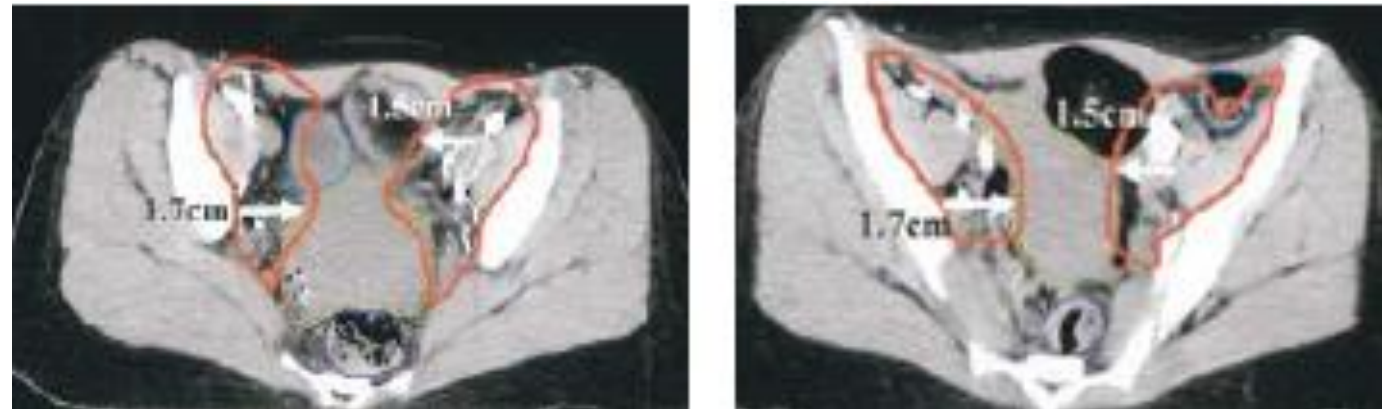
Chao et al. , IJROBP 2002

- 16 pacjentek
- Węzły chłonne lokalizowane w badaniu limfanograficznym
- Zalecenia proponują konturowanie 100% węzłów widocznych w LAG???? (LAG visible nodes)

Krok1: margines wokół naczyń pokrywa 88% węzłów



Krok2: dodatkowy margines pokrywa 100% węzłów



TELERADIOTERAPIA

- Stanowi podstawę leczenia
- Dotyczy: choroba miejscowa + regionalna (local + regional disease)
- Cele:
 - ✓ Kontrola miejscowa:
 - Węzły chłonne
 - Rozsiew mikroskopowy
 - ✓ Optymalne miejscowe ograniczenie choroby

Każdy krok w łańcuchu planowania radioterapii jest istotny

KONWENCJONALNE TECHNIKI RADIOTERAPII

- Leczenie 2D – konwencjonalna teleterapia
- AP/PA lub box (4pola) – (granice radiologiczne)
- Zapewnia, że nie pominiemy niczego w miednicy:
 - guz, target, PTV
- Jednak skutkuje otrzymaniem znaczącej dawki przez tkankę niezmienioną chorobowo:
 - Odbytnica
 - Pęcherz
 - Esica
 - Jelito cienkie
 - Szpik kostny

Konwencjonalna RT – Skutki kliniczne

Table 1. Carcinoma of the uterine cervix: Disease-free survival and incidence of tumor recurrence

Stage	No. of patients	10-year disease-free survival rate	Site of recurrence		
			Pelvic only	Pelvic and distant metastases	Total pelvic failures
IA	43	98%	0	1 (2)	1 (2)
IB	493	82%	18 (4)	40 (8)	58 (12)
IIA	151	65%	7 (5)	23 (15)	30 (20)
IIB	433	65%	45 (10)	47 (11)	92 (21)
III	350	40%	59 (17)	84 (24)	143 (41)
IVA	29	4%	11 (38)	10 (34)	21 (72)

Perez et al; IJROBP 1998, 307-317

Acute toxicities Wczesne skutki uboczne XRT i chemioterapii

Acute toxicity grades for each trial specified in standard versus chemoradiation status

	Chemoradiation				Radiotherapy			
	1 and 2		3 and 4		1 and 2		3 and 4	
	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%
Haemoglobin [21,28,32,42,44,45]	448/1141	39.3	78/1201	6.5	231/796	29.0	35/858	4.1
WCC [15,21,28,31,32,42,44,45]	656/1328	49.4	227/1388	16.4	393/982	40	82/1044	7.9
Platelets [15,21,28,31,32,42,44,45]	251/1223	20.5	22/1283	1.7	87/874	10	4/936	0.4
Haematology' NOS [17,20,23]	104/195	53.3	112/378	27.6	34/198	17.2	5/379	1.3
Genitourinary [17,23,28,32,42]	198/1133	17.5	21/1358	1.5	165/966	17.1	19/1191	1.6
Gastrointestinal [17,23,28,32,42]	530/1172	45.2	112/1397	8	404/991	40.8	51/1216	4.2
Neurological [23,28,32,42]	52/836	6.2	5/836	0.6	18/670	2.7	3/670	0.5
Skin [17,23,28,32,42]	161/1028	15.7	23/1223	1.9	113/858	13.2	13/1051	1.2

Combined grades of toxicity at each ranking, 1 and 2, 3 and 4 added together, with combined denominator shown with grading as adopted by individual authors. References for included trials are shown in parentheses.

Późne skutki XRT i chemioterapii

Trial	Chronic toxicity	Genitourinary	Gastrointestinal	Neurological	Fistula	Other	Overall	Comments	Follow-up		
									Minimum	Maximum	Median
Keys [17]	Yes	-	-	-	-	-	No diff	Same number of fistula and bowel	11 ^a	61 ^a	36
Morris [23]	Yes	Bladder/ureters	Small/large bowel and rectum	-	-	34	No diff	-	0 ^a	86	13 ^a
Peters [28]	Yes	1234	1234	-	-	-	-	-	12 ^a	72 ^a	42
Pras	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rose [32]	No	-	-	-	-	-	-	-	5 ^a	65 ^a	35
Tseng [39]	Yes	Radical cystitis	Radical proctitis	3 + 4	3 + 4	Intestinal obstruction	3 + 4	CRT 23.3% RT 12.9%	12	69	46.8
Whitney [42]	Yes	-	-	-	-	-	No diff	CRT 16.2% RT 16.5%	2 ^b	66 ^b	-
Pearcey [27]	No	-	-	-	-	-	-	CRT 6% RT 12%	6.6	102.6	65
Hongwei [15]	Yes	1	2 + 3	-	-	-	No diff	-	-	-	-
Wong 89 [44]	No	-	-	-	-	-	-	-	42	72	-
Lim Puerto [20]	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fernandez [10]	No	-	-	-	-	-	-	-	17	48	25
Hernandez [14]	No	-	-	-	-	-	-	-	2	49	27
Lorvidhaya [21]	No	-	-	-	-	-	-	-	15	59	25
Roberts [31]	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Singh [35]	No	-	-	-	-	-	-	-	12?	?	?
Thomas [37]	Yes	-	-	-	-	-	No diff	-	?	?	59
Wong 99 [45]	Yes	-	-	2	1234	-	No diff	-	12	130	66/96
Leborgne	Yes	-	-	-	-	-	No diff	-	3	51	27

^a Estimated from median and recruitment.

^b From censoring or numbers at risk on survival curve.

Skutki późne zwłaszcza dla pęcherza, odbytnicy większe dla leczenia CRT

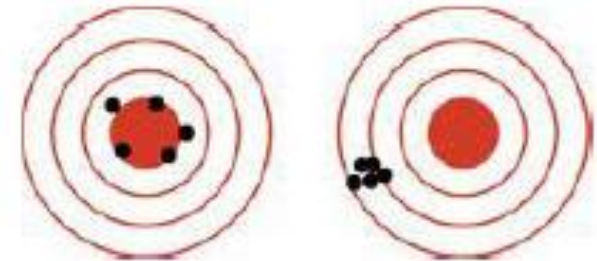
Nowsze techniki radioterapii

Optymalne identyfikacja i konturowanie targetu



Nowsze techniki obrazowania:
MRI, PET-CT, SPECT-CT, itd...

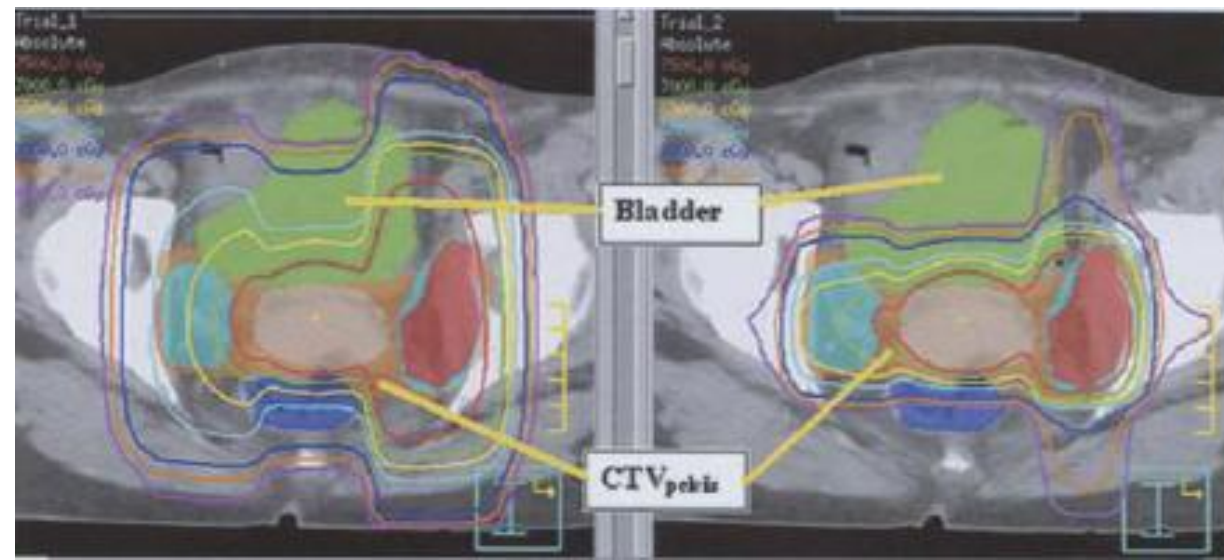
Optymalne leczenie



Nowsze techniki napromieniania:
IMRT, VMAT, rotacyjne.....

Konformalne a IMRT

- Optymalizacja wyższa dawka w guzie (symultaniczny boost)
wzrost współczynnika kontroli guza
- Optymalizacja dawki w tkankach niezmiennych chorobowo
spadek powikłań w tkankach zdrowych
- Inne zalety:
 - ✓ Możliwość eskalacji dawki u pacjentów nie kwalifikujących się do brachyterapii.



Optymalna dawka w targecie/ symultaniczny boost węzłowy

Optimal Target Doses / Simultaneous Nodal Boost

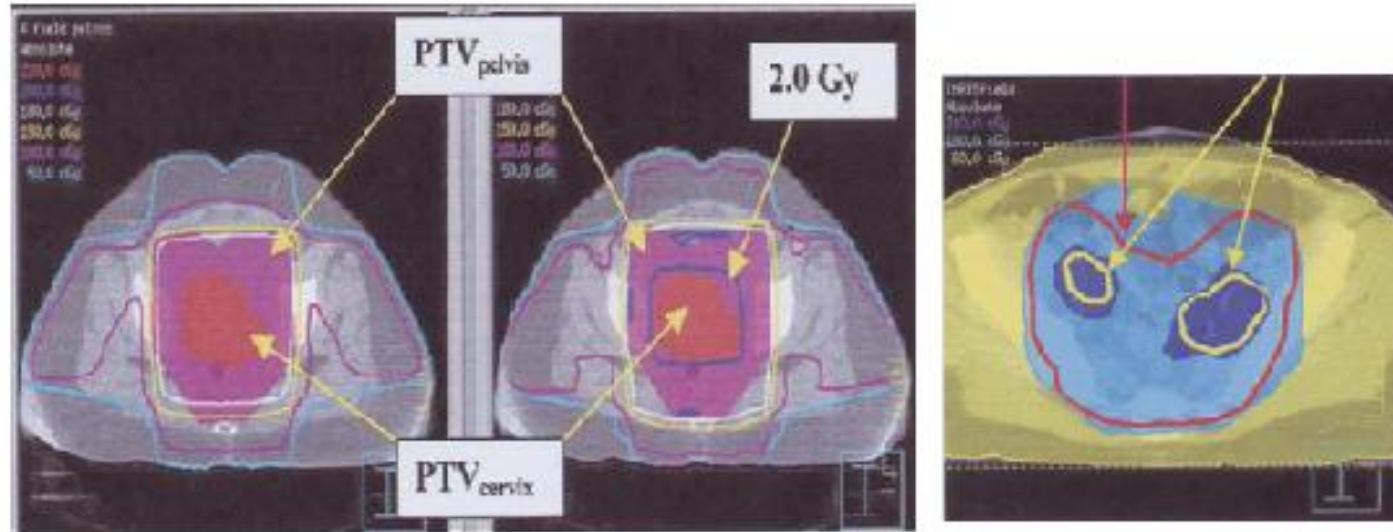


Table 1. Dosimetric Comparisons, Cases 1 and 2, CXRT+BRT Versus IMRT+BRT

Case FIGO Stage Weight (kg)	1 IIB 42		2 IIB 85	
	CXRT+BRT	IMRT+BRT	CXRT+BRT	IMRT+BRT
60 Gy isodose volume (mL)	566	553	604	547
Mean bladder dose (Gy)	57.3	38.8	55.0	44.1
% bladder ≥ 60 Gy	44	18	35	16
Mean rectal dose (Gy)	62.2	49.2	60.2	52.5
% rectum ≥ 60 Gy	52	15	42	19

Summary of the literature of studies using FDG-PET/CT in the evaluation of lymph node metastases of cervical cancer

Authors	Year	n ^a	FIGO stage	LN	Reference	Analysis	Sen (%)	Spe (%)	Acc (%)	Imaging method
Choi et al. ²³	2006	22	IB-IVA	Pel + Para	His	Patient-based	77	56	68	PET/CT
							39	44	41	MRI
						Region-based	58	93	85	PET/CT
							30	93	73	MRI
Sironi et al. ²⁵	2006	47	IA-IB	Pel	His	Patient-based	73	97	89	PET/CT
						Node-based	72	99	99	
Amit et al. ²⁶	2006	75	I-IV	Pel	His/follow-up	Patient-based	60	94		PET/CT
Loft et al. ²⁷	2007	27	IB-IVA	Pel	His	Patient-based	75	96	93	PET/CT
				Para	His/follow-up	Patient-based	100	99	99	PET/CT
Yildirim et al. ²⁸	2008	16	IIB-IVA	Para	His	Patient-based	50	84	75	PET/CT
Chung et al. ²⁹	2009	34	IA2-IIB	Pel	His	Patient-based	41	94	68	PET/CT
						Region-based	36	99	89	

LN, lymph node; Pel, pelvic lymph node; Para, para-aortic lymph node; His, histological examination after surgery; Sen, sensitivity; Spe, specificity; Acc, accuracy.

^a Number of patients.

FDG- PET/CT has High Specificity and accuracy

- Belhocine et al.. – FDG-PET staging znacząco wpływa na decyzję o leczeniu – wykonywany u 18% pacjentów
 - ✓ Dodatnie węzły miednicy i ujemne okołoaortalne
 - węzły okołoaortalne decyzja za i przeciw
 - Biopsja pod kontrolą PET/CT
 - Ujemny PET/CT eliminuje potrzebę potwierdzenia histologicznego
- Chao et al.: PA, pachwinowe i/lub przerzuty SCN w CT/MR
 - ✓ Leczenie oparte na zaawansowaniu
 - ✓ Dodatkowe FDE-PET lub PET/CT
 - Dodatni wpływ kliniczny (positive clinical impact)na decyzje o leczeniu w 21 przypadkach (44.7%)
 - W 23 przypadkach brak wpływu
 - W 3 przypadkach wpływ negatywny

Częstotliwość występowania węzłów przed leczeniem obrazowanie konwencjonalne vs PET-CT

	Obrazowanie konwencjonalne	PET CT
Miednicze + ive PA + ive	11	19
Miednicze + ive PA - ive	41	45
Miednicze - ive PA + ive	5	8
Miednicze - ive PA - ive	35	28

- Obrazowanie PET CT identyfikuje większą liczbę węzłów zarówno w miednicy jak i okołoaortalnych
- PET Based Nodal disease (choroba węzłowa oparta o PET????): jako czynnik wpływający na wyniki : trwa analiza

Częstotliwość wykrywania węzłów w obrazowaniu MRI vs PET-CT

n = 103

	U/L węzły miednicy	B/L węzły miednicy	Brak węzłów
Obrazowanie MRI	21	21	51
Obrazowanie PET CT	28	37	38

W PET CT wykrywalność liczby jednostronnych i obustronnych węzłów miednicy jest większa

Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study.

Gandhi AK¹, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, Manigandan D, Laviraj MA, Kumar S, Thulkar S.

⊕ Author information

Abstract

PURPOSE: To evaluate the toxicity and clinical outcome in patients with locally advanced cervical cancer (LACC) treated with whole pelvic conventional radiation therapy (WP-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (WP-IMRT).

METHODS AND MATERIALS: Between January 2010 and January 2012, 44 patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO 2009) stage IIB-IIIB squamous cell carcinoma of the cervix were randomized to receive 50.4 Gy in 28 fractions delivered via either WP-CRT or WP-IMRT with concurrent weekly cisplatin 40 mg/m². Acute toxicity was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0, and late toxicity was graded according to the Radiation Therapy Oncology Group system. The primary and secondary endpoints were acute gastrointestinal toxicity and disease-free survival, respectively.

RESULTS: Of 44 patients, 22 patients received WP-CRT and 22 received WP-IMRT. In the WP-CRT arm, 13 patients had stage IIB disease and 9 had stage IIIB disease; in the IMRT arm, 12 patients had stage IIB disease and 10 had stage IIIB disease. The median follow-up time in the WP-CRT arm was 21.7 months (range, 10.7-37.4 months), and in the WP-IMRT arm it was 21.6 months (range, 7.7-34.4 months). At 27 months, disease-free survival was 79.4% in the WP-CRT group versus 60% in the WP-IMRT group ($P=.651$), and overall survival was 76% in the WP-CRT group versus 85.7% in the WP-IMRT group ($P=.645$). Patients in the WP-IMRT arm experienced significantly fewer grade ≥ 2 acute gastrointestinal toxicities (31.8% vs 63.6%, $P=.034$) and grade ≥ 3 gastrointestinal toxicities (4.5% vs 27.3%, $P=.047$) than did patients receiving WP-CRT and had less chronic gastrointestinal toxicity (13.6% vs 50%, $P=.011$).

CONCLUSION: WP-IMRT is associated with significantly less toxicity compared with WP-CRT and has a comparable clinical outcome. Further studies with larger sample sizes and longer follow-up times are warranted to justify its use in routine clinical practice.

IMRT oparte o PET CT: Wyniki

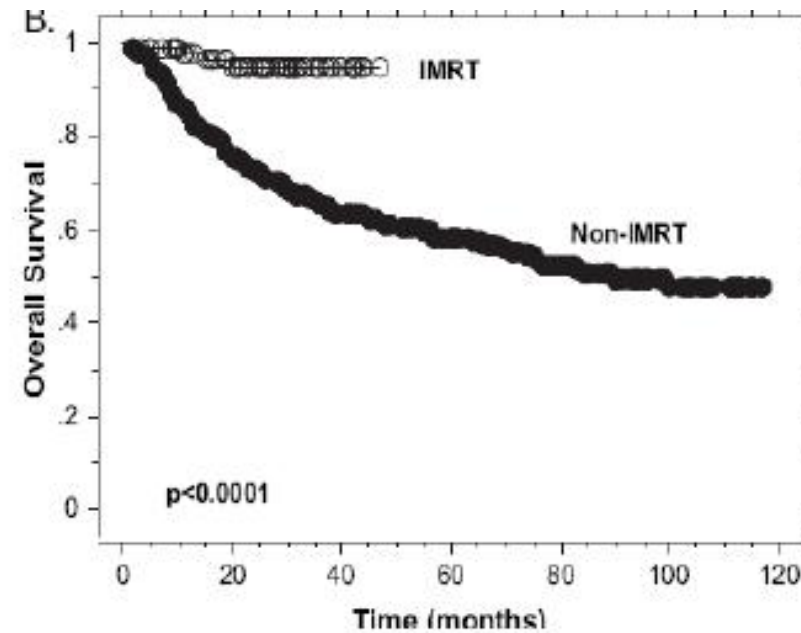
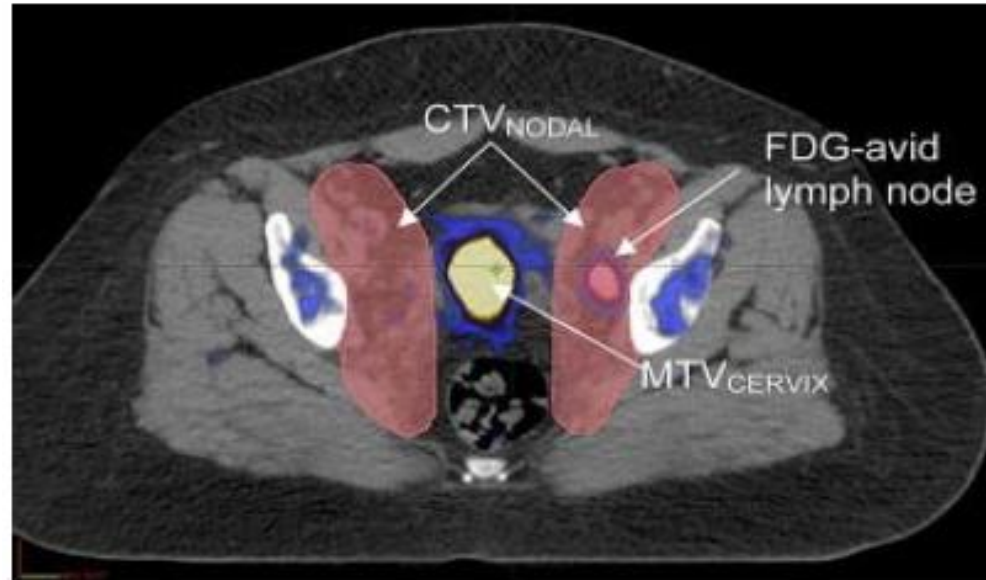


Table 2. Distribution of recurrences for the IMRT, non-IMRT, and total groups

Recurrence	IMRT	Non-IMRT	Total	<i>p</i> Value
Overall	39 (28.9%)	139 (43.8%)	178	0.036
Pelvic	11 (8.1%)	33 (10.4%)	44	
Distant	21 (15.6%)	78 (24.6%)	99	
Both	7 (5.2%)	28 (8.8%)	35	

IMRT oparte o PET CT: toksyczność

ACUTE toxicities

Toxicity	G1	G2	G3	G4
GI	8 (38.1%)	2 (9.5%)	0	0
GU	5 (23.8%)	2 (9.5%)	0	0
Skin	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0	0
Hematologic toxicity	6 (28.6%)	3 (14.3%)	4 (19.0%)	0

LATE toxicities: Grade 3 or more GI and GU toxicities

Complication	IMRT group	Non-IMRT group	Total
Rectovaginal fistula	2	12	14
Vesicovaginal fistula	0	11	11
Small bowel obstruction	2	7	9
Large bowel obstruction	2	5	7
Cystitis, Grade 4	1	5	6
Rectal ulcer	1	5	6
Ureteral stricture	0	4	4
Rectal stricture	0	2	2
Proctitis, Grade 4	0	2	2
Ischemic colitis	0	1	1

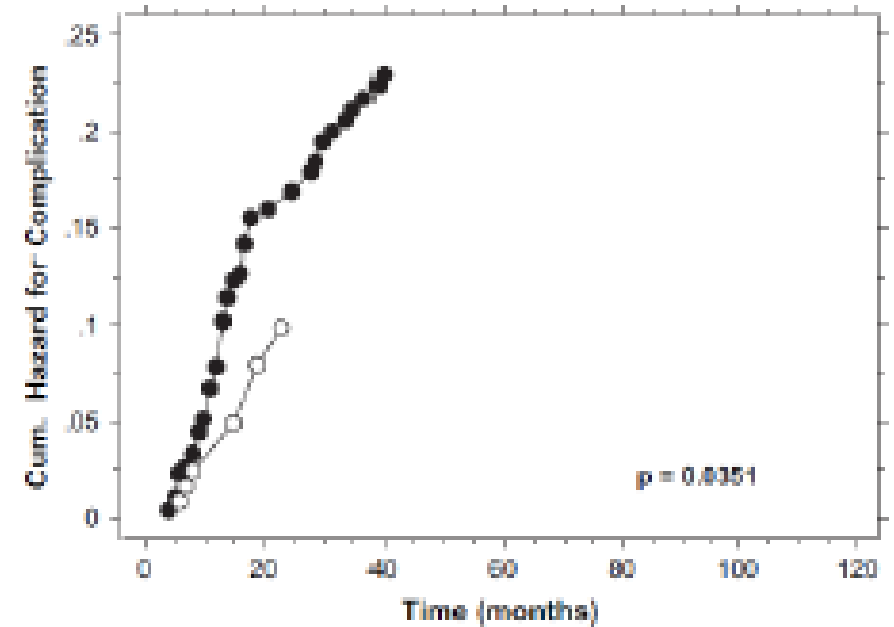


Fig. 4. Cumulative hazard function rates of bowel or bladder complication for the intensity-modulated radiation therapy (IMRT) (○) and non-IMRT (●) groups.

Wniosek: Pacjentki z nowotworem szyjki macicy leczone IMRT w oparciu FDG-PET/CT mają dłuższe przeżycia a toksyczność związana z leczeniem jest niższa w porównaniu z pacjentkami nie leczonymi IMRT

Powikłania hematologiczne RTOG0418

II faza badań – pooperacyjne IMRT w nowotworach ginekologicznych

- 83 pacjentki (43 endometrium, 40 szyjka macicy)
- RT 50.4Gy z cotygodniową CDDP (40mg/m²)
- 90% pacjentek otrzymuje 4 cykle CDDP
- IMRT miednicy z naciskiem na ochronę jelita cienkiego i szpiku kostnego

Całkowita liczba pacjentów oceniona do czerwca 2013: 200 przypadków
Okres obserwacji 9 – 96 miesięcy

Liczba pacjentów	100	100
Skończone RT	95	97
RT nieukończone/ przerwane	05	03
Odpowiedź		
Całkowite	92	90
Częściowa	02	05
Brak odpowiedzi/ progresja choroby	01	02
Pacjenci utraceni z obserwacji	02	04
Wznowa		
Progresja choroby	01	NIL
Progresja miejscowa	04	01
Progresja w węzłach	01	02
Przerzuty odległe	03	02
Śmierć z powodu choroby	11	08
Śmierć z powodu komplikacji po Rx		
nieznana	03	04

TOKSYCZNOŚĆ

	Conventional Arm	IMRT Arm
Pts randomized	100	100
Compliance to Rx	95	97
Acute toxicities		
Acute GI		
Gr II	17	16
Gr III	09	06
Acute GU		
Gr I	21	23
Gr II/ Gr III	06	05
Acute hematological		
Thrombocytopenia (Gr II/III)	05	03
Neutropenia (Gr II/III)	08	03
Anemia Gr I	16	22
Anemia Gr II/ III	04	04
Late Toxicities		
RT Proctitis		
Gr II	02	06
Gr III / IV	02	02
RT Cystitis		
Gr II/III	01	02

SK Shrivastava et. al. ICARO & ASTRO 2009

PODSUMOWANIE i WNIOSKI:

- Wykorzystanie konformalnych technik XRT powoduje spadek toksyczności leczenia
- IMRT – porównywalny współczynnik kontroli i obniżenie toksyczności (GI)
- zastosowanie nowych technik obrazowania MR PET pomaga w stosowaniu technik konformalnych
- Zastosowanie IMRT jest korzystne zarówno pod względem możliwości eskalacji dawki w guzie jak i możliwości redukcji dawki dla jelita cienkiego i szpiku kostnego
- Nieliczne badanie kliniczne skutków IMRT
- Potrzeba przeprowadzenia większych badań

Całkowita liczba pacjentów oceniona do czerwca 2013: 200 przypadków
Okres obserwacji 9 – 96 miesięcy

Liczba pacjentów	100	100
Skończone RT	95	97
RT niukończone/ przerwane	05	03
Odpowiedź		
Całkowite	92	90
Częściowa	02	05
Brak odpowiedzi/ progresja choroby	01	02
Pacjenci utraceni z obserwacji	02	04
Wznowa		
Progresja choroby	01	NIL
Progresja miejscowa	04	01
Progresja w węzłach	01	02
Przerzuty odległe	03	02
Śmierć z powodu choroby	11	08
Śmierć z powodu komplikacji po Rx		
nieznana	03	04

TOKSYCZNOŚĆ

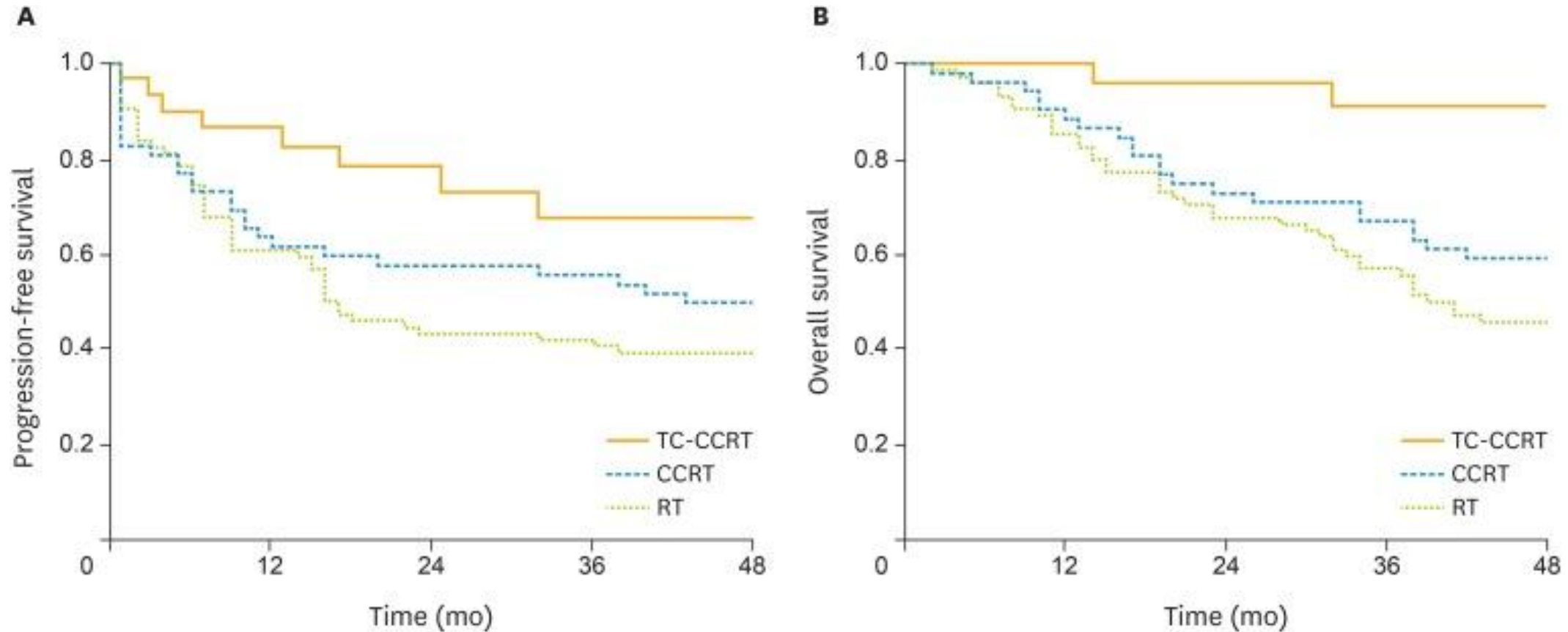
	Conventional Arm	IMRT Arm
Pts randomized	100	100
Compliance to Rx	95	97
Acute toxicities		
Acute GI		
Gr II	17	16
Gr III	09	06
Acute GU		
Gr I	21	23
Gr II/ Gr III	06	05
Acute hematological		
Thrombocytopenia (Gr II/III)	05	03
Neutropenia (Gr II/III)	08	03
Anemia Gr I	16	22
Anemia Gr II/ III	04	04
Late Toxicities		
RT Proctitis		
Gr II	02	06
Gr III / IV	02	02
RT Cystitis		
Gr II/III	01	02

SK Shrivastava et. al. ICARO & ASTRO 2009

Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer

A network meta-analysis [Zhan-Zhao Fu](#) et al. [Medicine \(Baltimore\)](#). 2017 Jan;

- In conclusion, our study demonstrated that
- CCRT (cisplatin + docetaxel) might be the best choice of CCRT regimens in the treatment of CC;
- moreover, the 5-year OS rate of CCRT (cisplatin + FU + hydroxyurea) might be the highest among these different regimens,
- CCRT (cisplatin) might have the lowest toxicity among all the CCRT regimens



Survival estimates according to treatment type. (A) Kaplan-Meier estimates of PFS according to treatment type (log-rank: TC-CCRT vs. RT, $p=0.009$; TC-CCRT vs. CCRT, $p=0.100$; CCRT vs. RT, $p=0.180$); (B) Kaplan-Meier estimates of OS according to treatment type (log-rank: TC-CCRT vs. RT, $p<0.001$; TC-CCRT vs. CCRT, $p=0.011$; CCRT vs. RT, $p=0.066$). CCRT, concurrent chemoradiotherapy; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RT, definitive radiotherapy alone; TC, paclitaxel plus carboplatin

Barra F et al.. Expert Opin Investig Drugs. 2017

Agents targeting various molecular pathways including

- epidermal growth factor receptor (EGFR),
- vascular endothelial growth factor (VEGF),
- mammalian target of rapamycin (mTOR),
- poly ADP-ribose polymerase (PARP).
- Amongst such drugs, bevacizumab, an anti-VEGF monoclonal antibody, was the first targeted drug recently approved by the FDA for the treatment of patients with metastatic, recurrent, or persistent CC.
- Another interesting experimental approach is represented by immunotherapy, which is leading to promising results with to the development of therapeutic vaccines and immune checkpoints inhibitors.

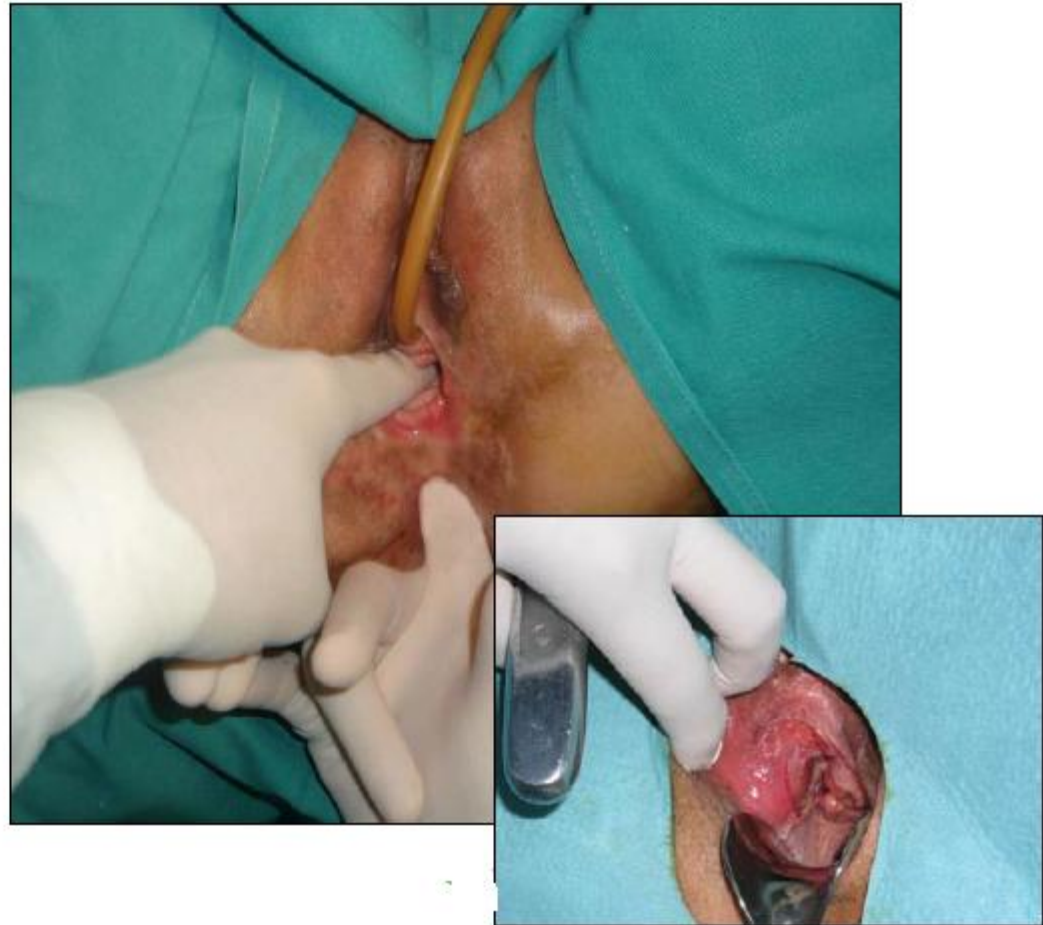
PODSUMOWANIE i WNIOSKI:

- Wykorzystanie konformalnych technik XRT powoduje spadek toksyczności leczenia
- IMRT – porównywalny współczynnik kontroli i obniżenie toksyczności (GI)
- zastosowanie nowych technik obrazowania MR PET pomaga stosowaniu technik konformalnych
- Zastosowanie IMRT jest korzystne zarówno pod względem możliwości eskalacji dawki w guzie jak i możliwości redukcji dawki dla jelita cienkiego i szpiku kostnego
- Nieliczne badanie kliniczne skutków IMRT
- Potrzeba przeprowadzenia większych badań

Podstawowy poziom obrazowania – oględziny i badanie palpacyjne

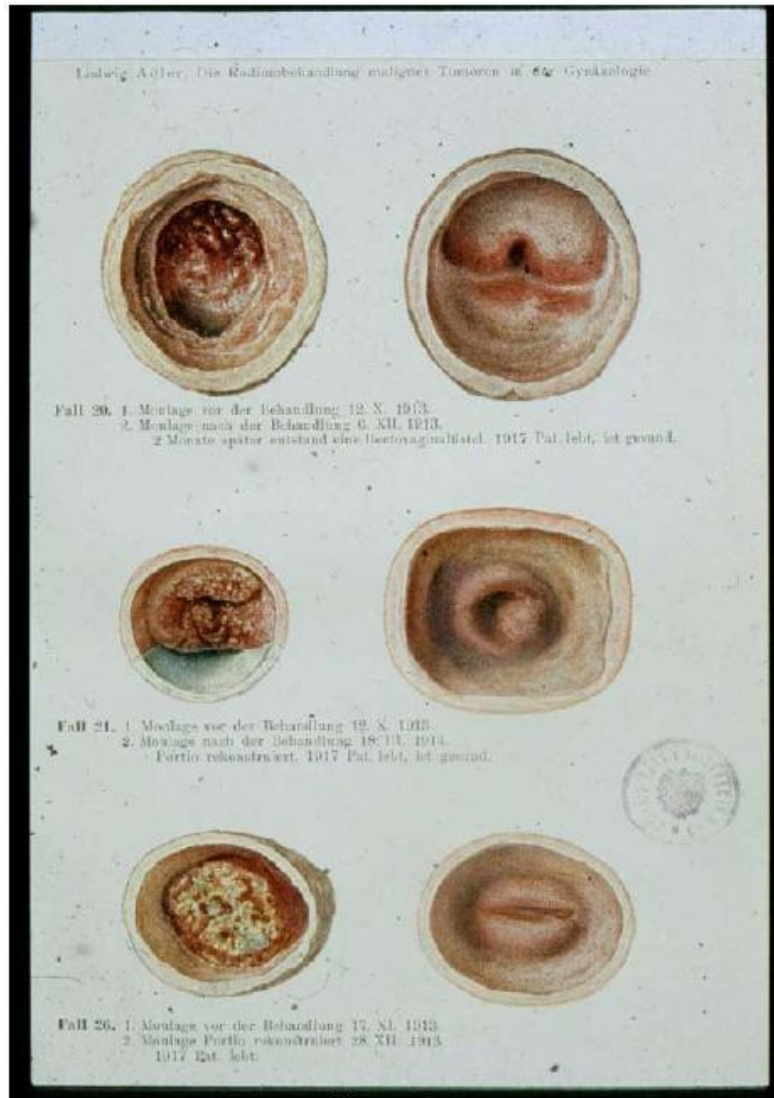
Sprzęt do obrazowania: oko i palec – zalety:

- technologia szeroko dostępna
- niski koszt
- największa ilość zgromadzonego doświadczenia
- przewyższa USG, CT, MRI.....

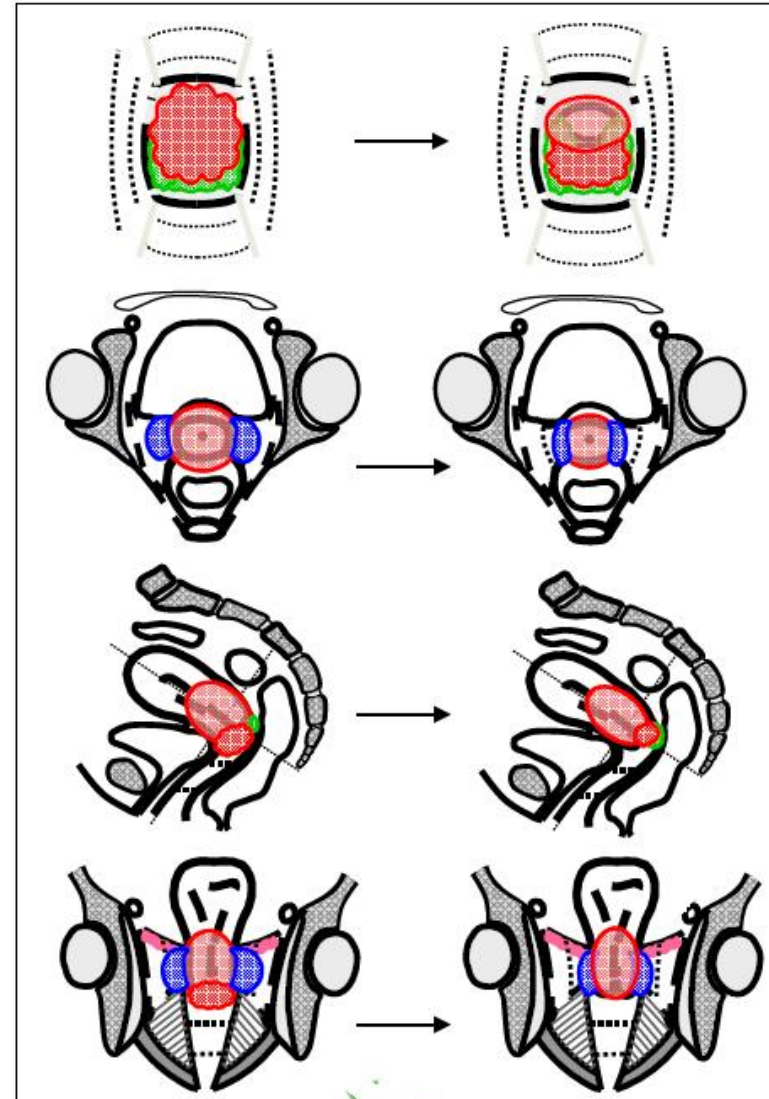


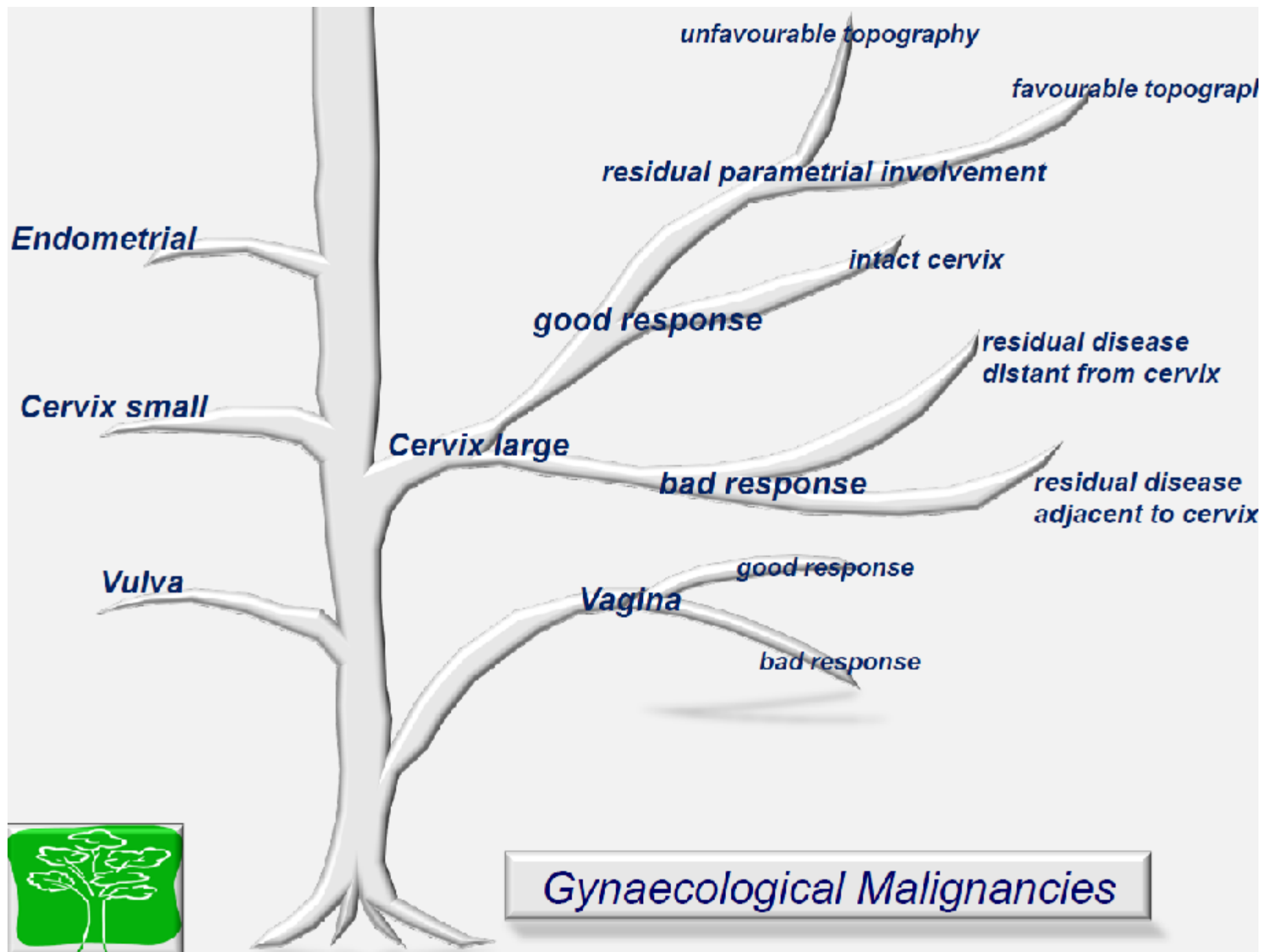
Podstawowy poziom obrazowania – oględziny i badanie palpacyjne

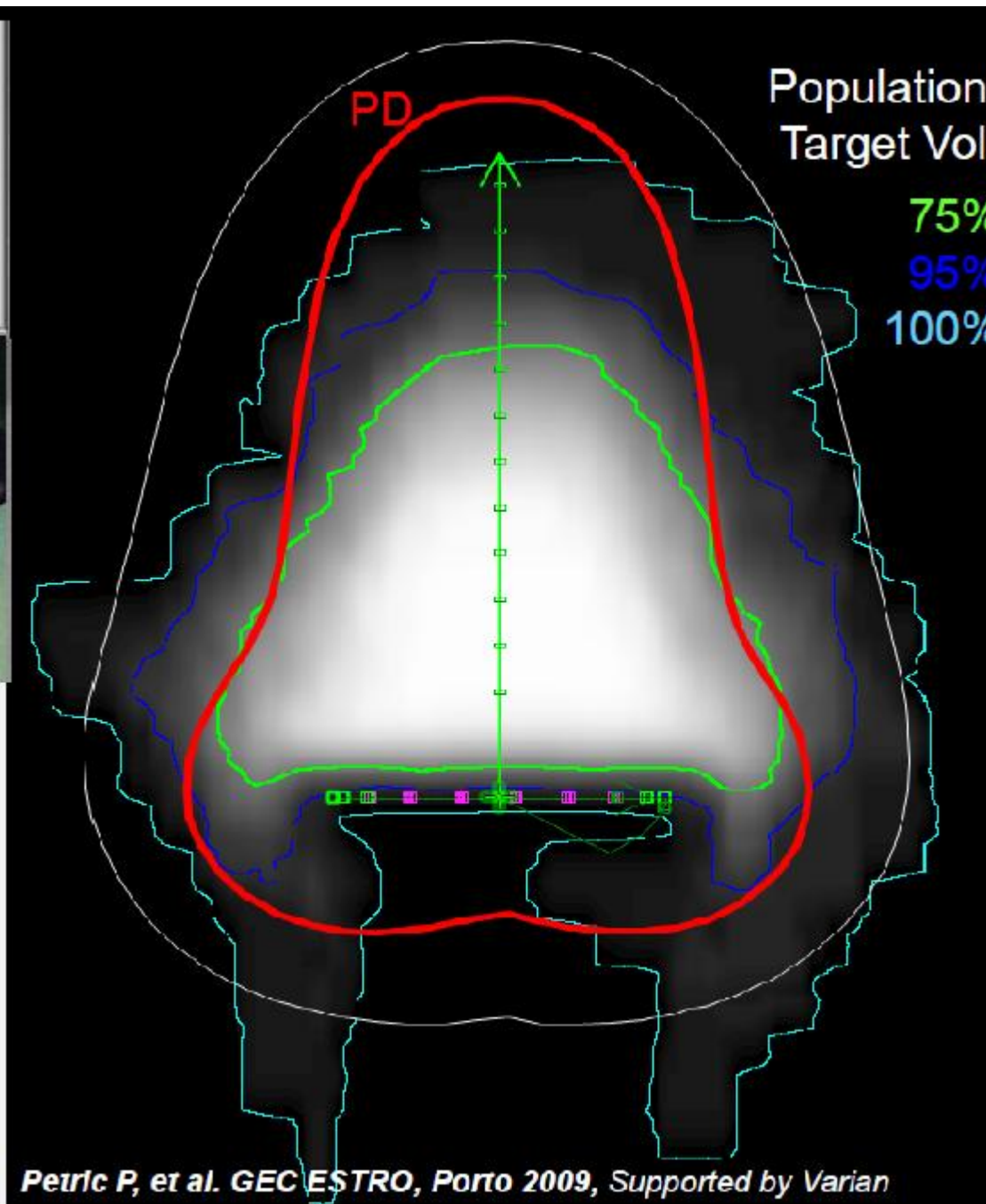
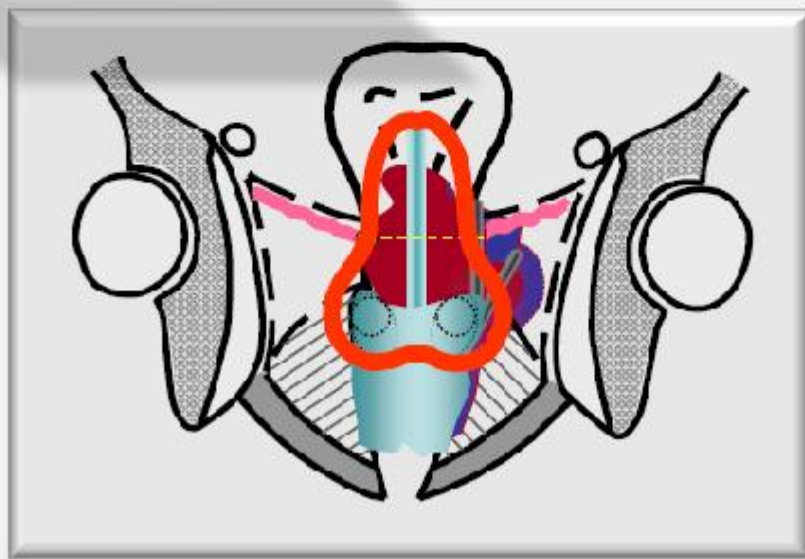
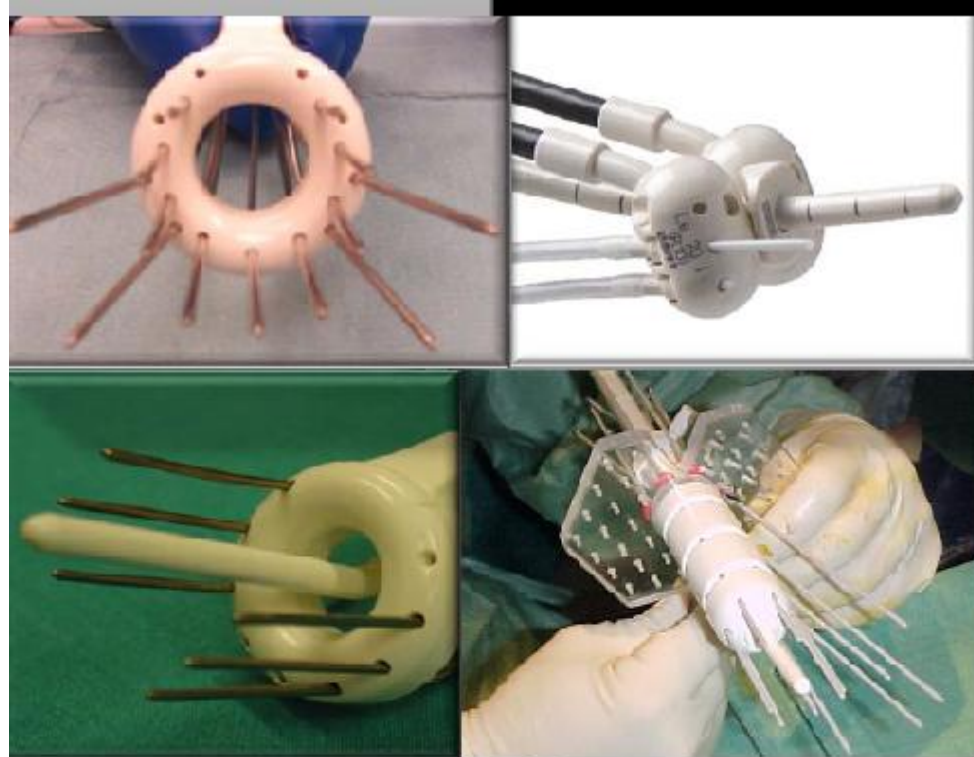
Adler: Strahlentherapie, 1918



EMBRACE study protocol, 2011







Petric P, et al. GEC ESTRO, Porto 2009, Supported by Varian

Tumour limited to cervix



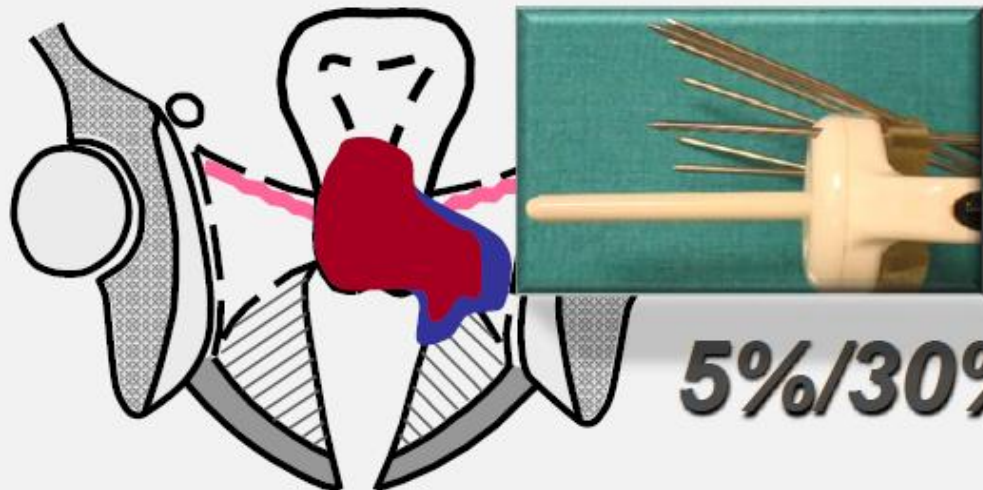
28%/15%

Cervical tumour with parametrial infiltration
inner third – half parametrium



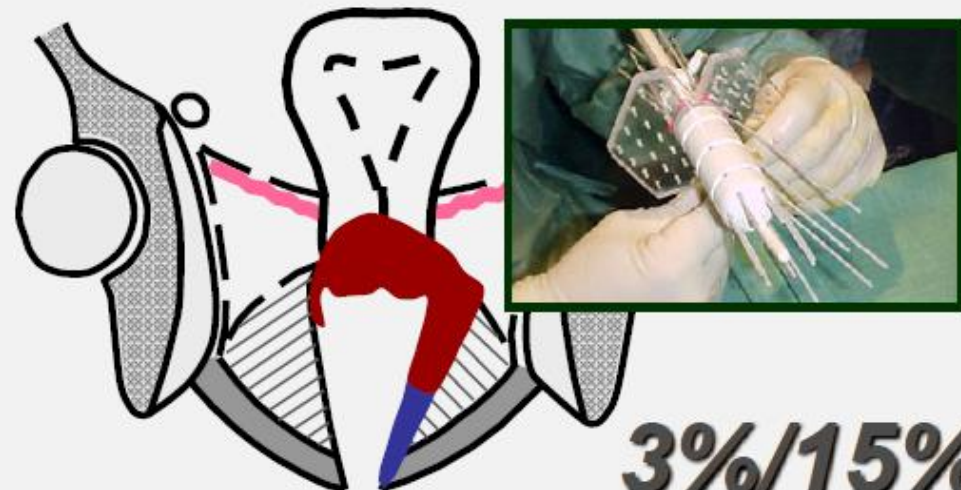
64%/40%

Cervical tumour with parametrial infiltration
half parametrium – pelvic wall



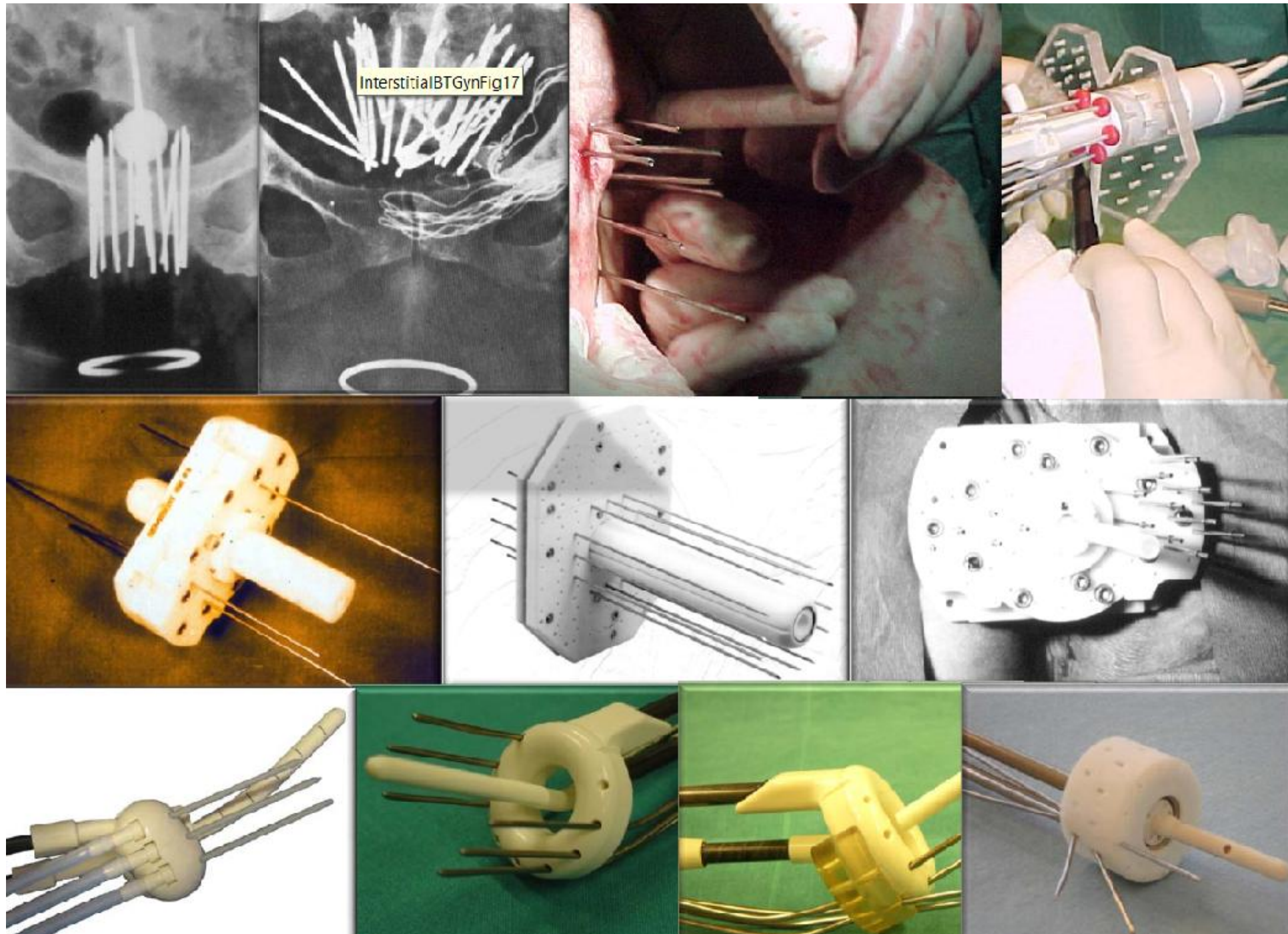
5%/30%

Cervical tumour with vaginal infiltration
upper half parametrium – distal vagina



3%/15%

Frequency of tumor seen at BT for Europe/India



Techniki Śródtkankowe

Cele - miejscowe zaawansowanie choroby

- Dokładne i powtarzalne ułożenie igieł
- Dostosowanie pozycji igieł do objętości tarczowej
- Dostosowanie rozkładu dawki do objętości tarczowej i narządów krytycznych
 - ✓ Odpowiednie pokrycie objętości tarczowej
 - ✓ Ochrona narządów krytycznych

Klasyczne techniki śródtkankowe

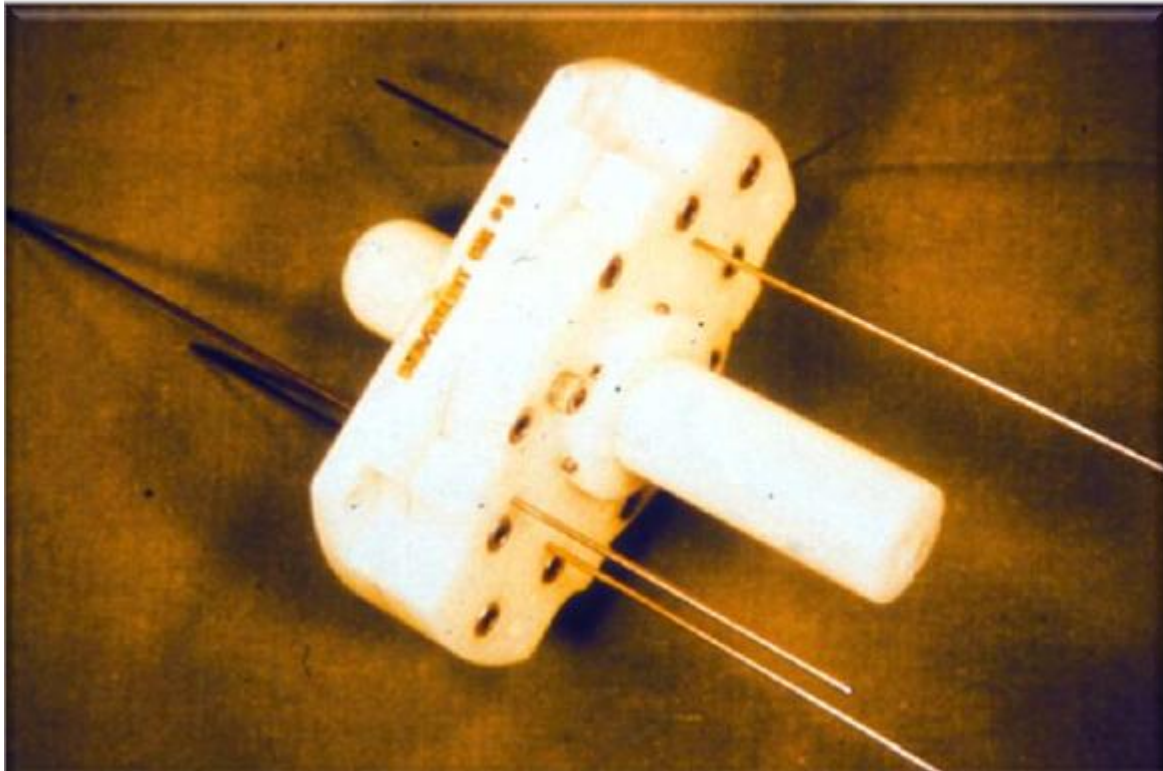
Umieszczanie igieł z wolnej ręki



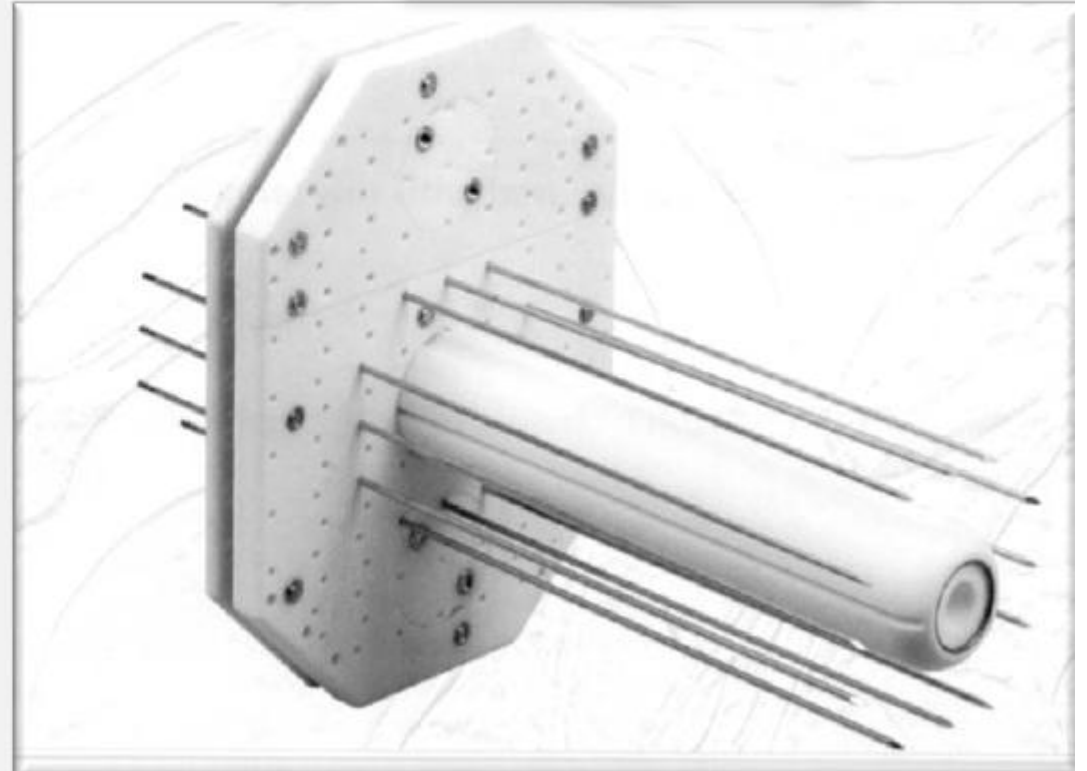
Klasyczne techniki śródtkankowe

Szablony

SYED



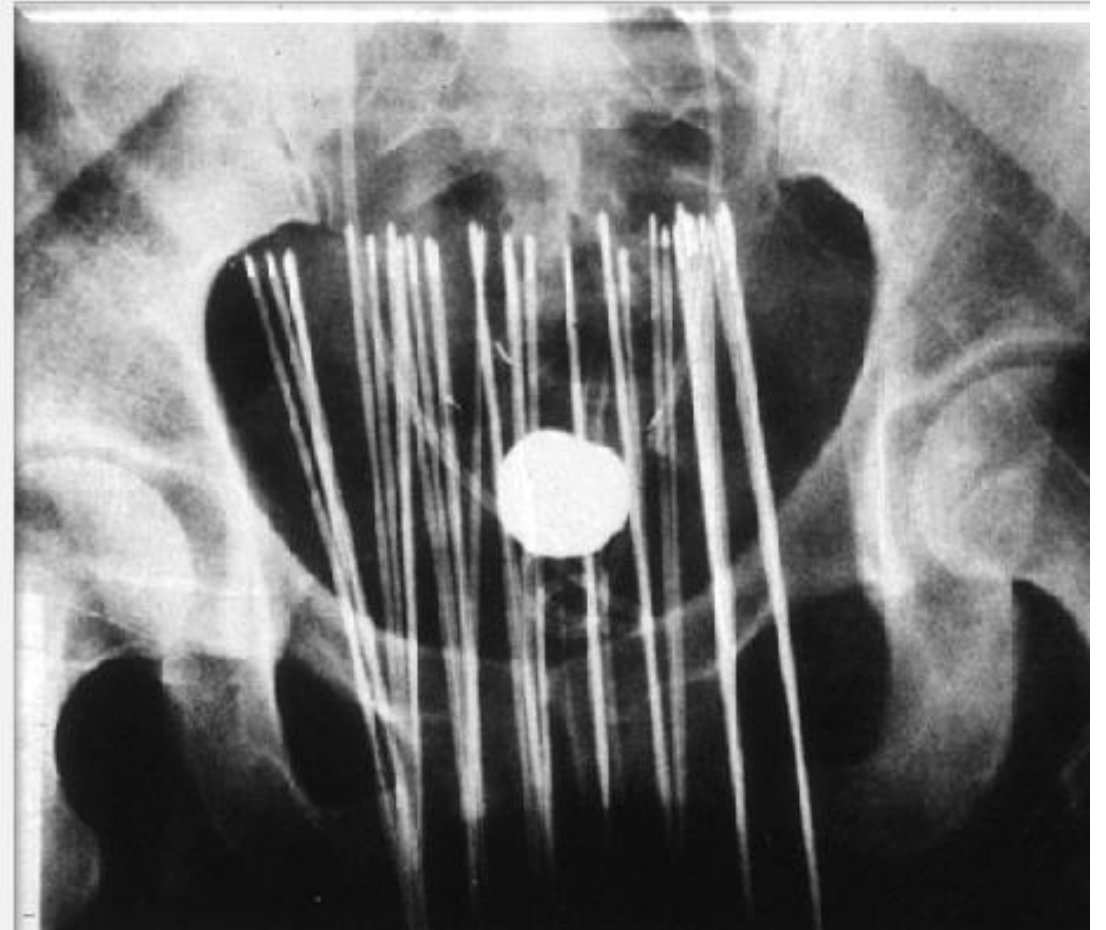
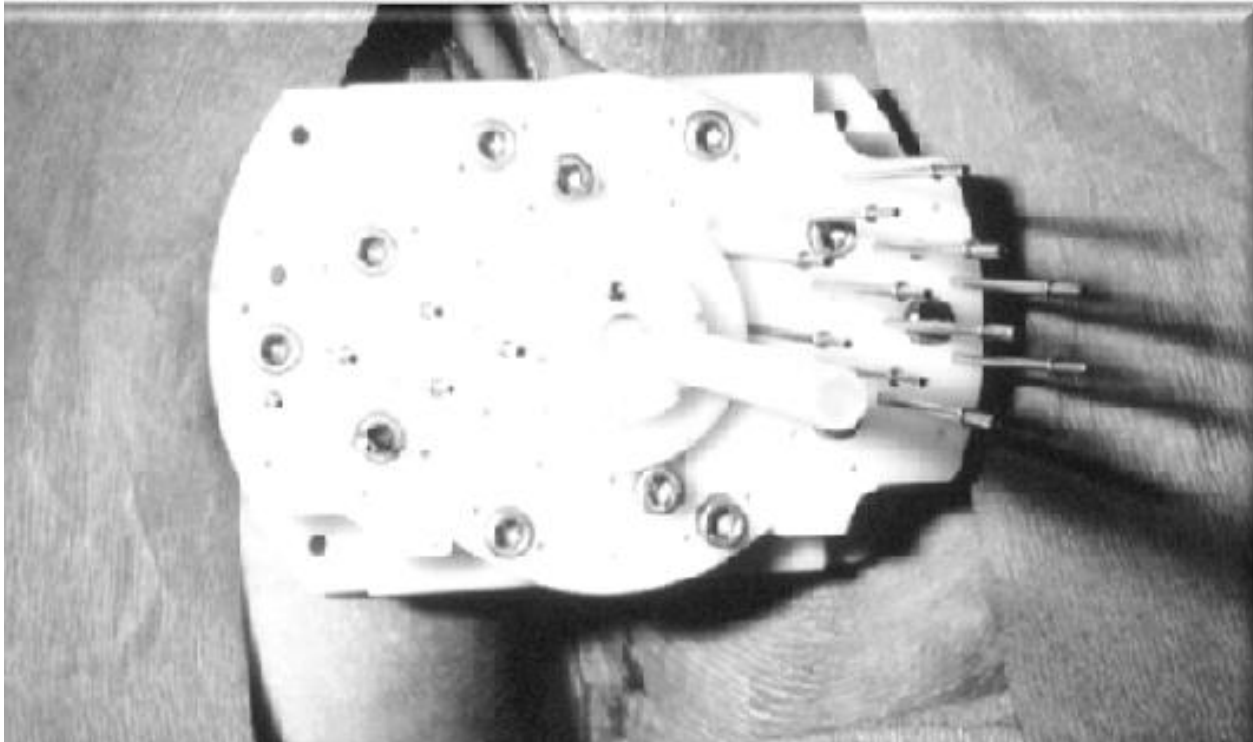
MUPIT



Klasyczne techniki śródtkankowe

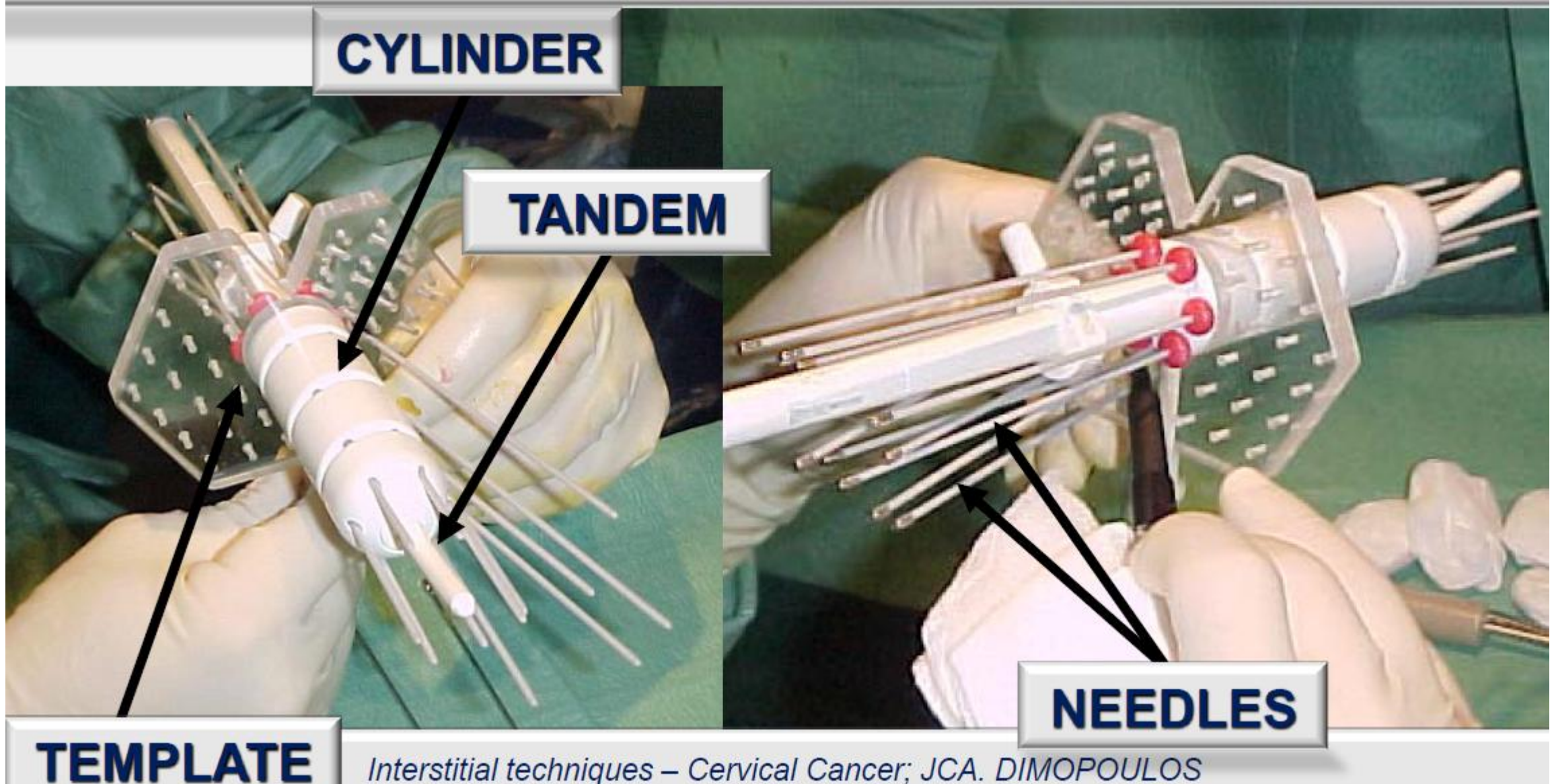
Szablony

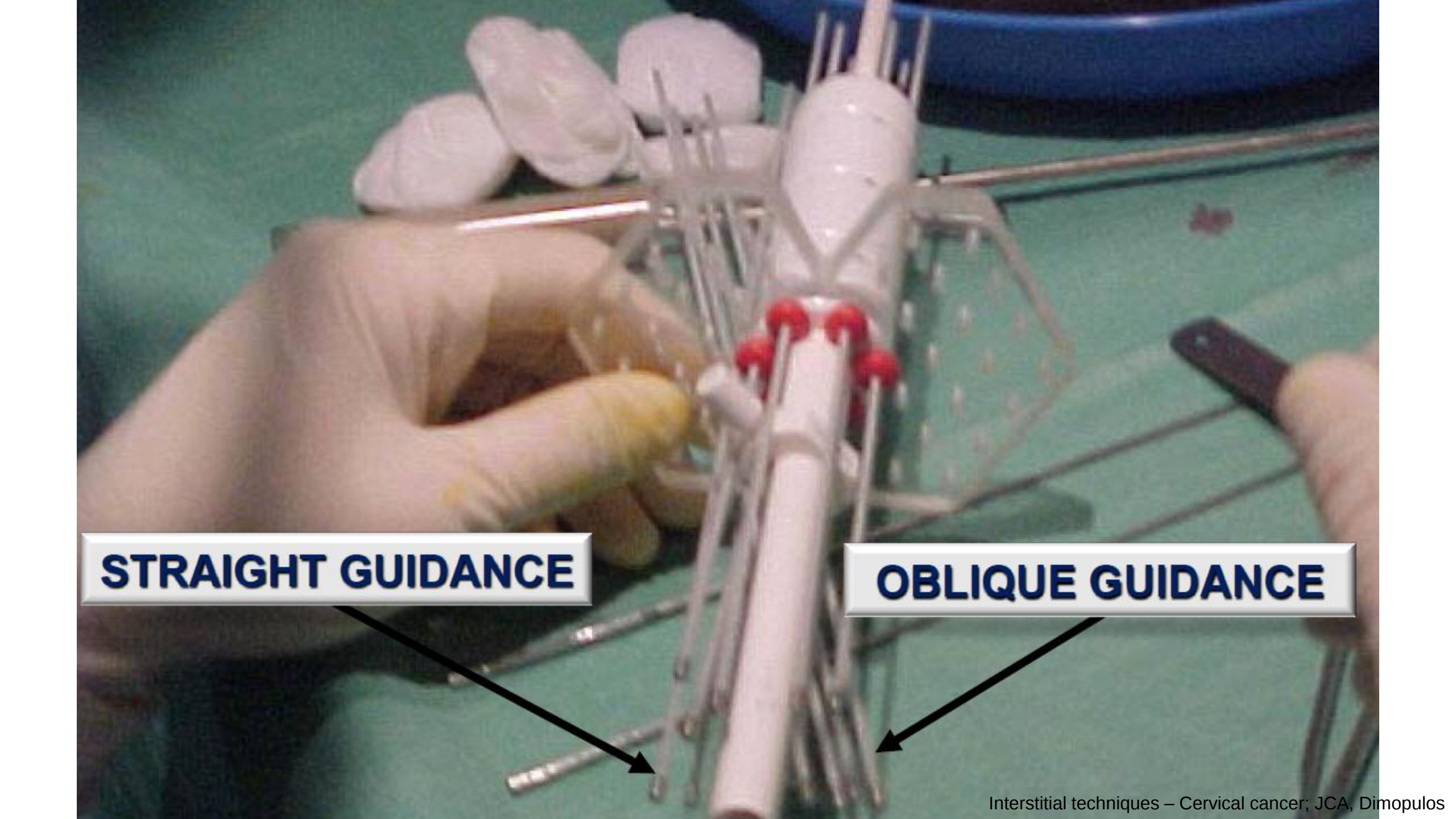
SYED



Zmodyfikowane klasyczne techniki śródtkankowe

Możliwe do zastosowania w MRI – cylinder, sonda, szablon

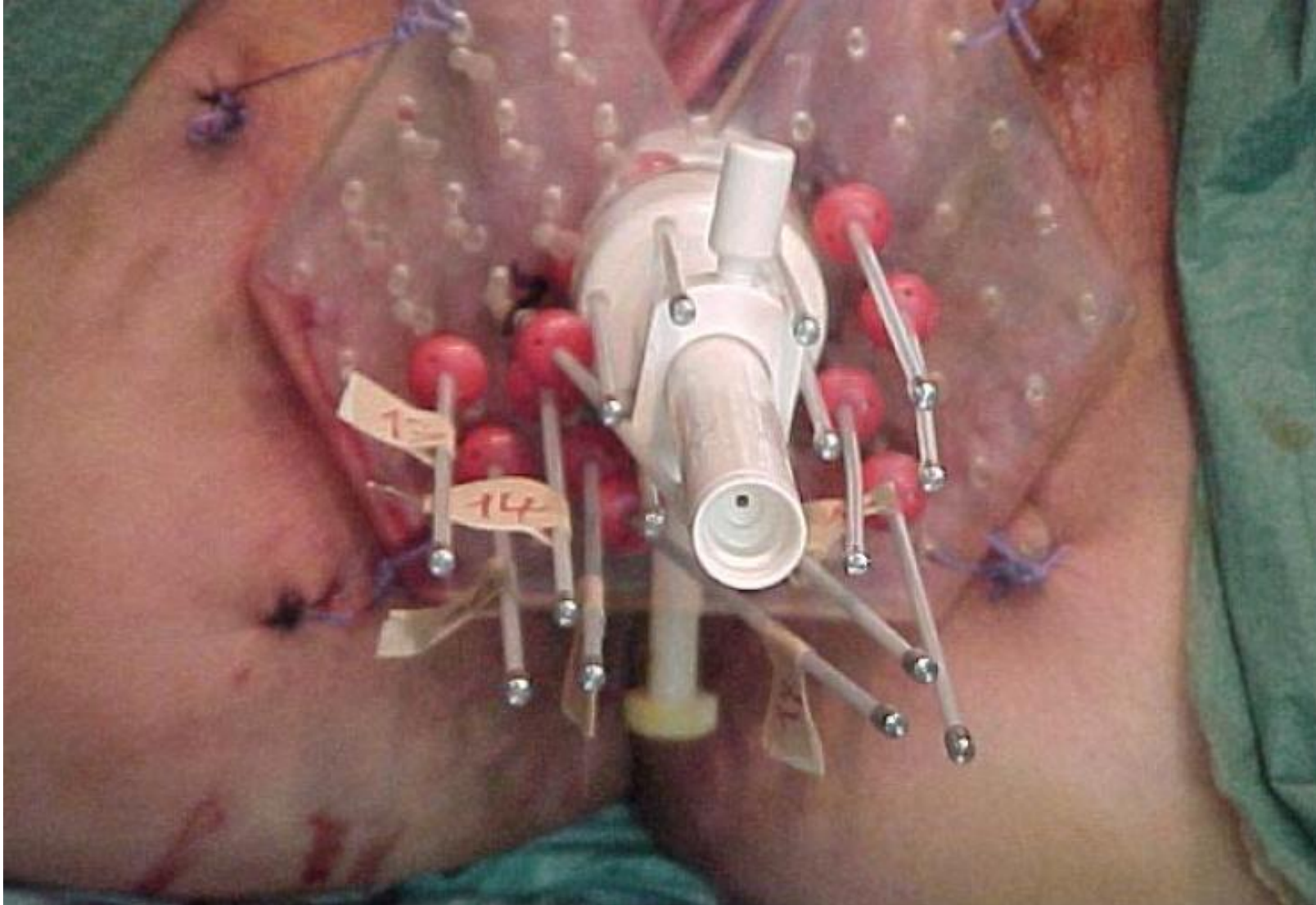




STRAIGHT GUIDANCE

OBLIQUE GUIDANCE

Zmodyfikowane klasyczne techniki śródtkankowe ukończona implantacja



Klasyczne i zmodyfikowane techniki śródtkankowe

WADY

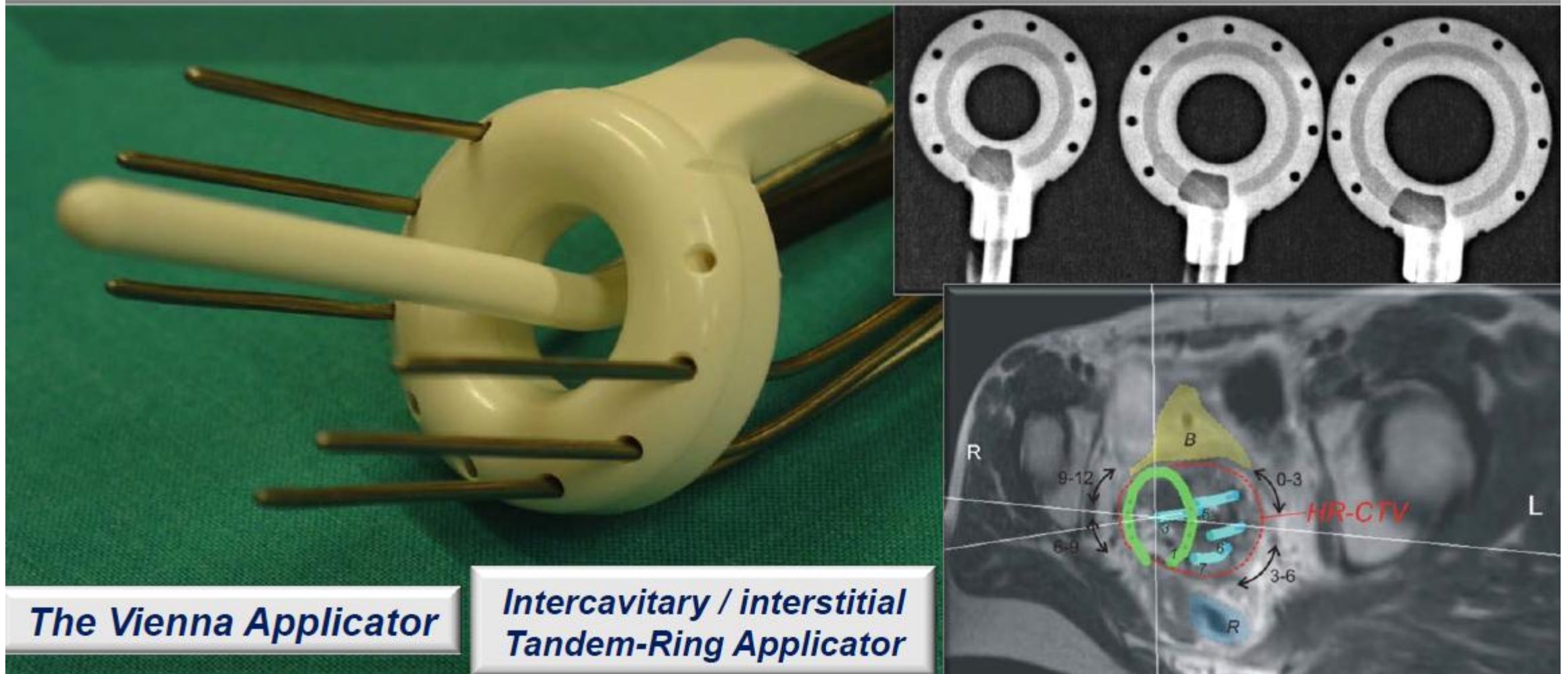
- Dokładna implantacja igieł z wolnej ręki jest trudna:
 - pozycja igieł często niedokładna
 - utrata równoległości
 - brak powtarzalności
- Szablony (Syed, MUPID, inne...):
 - Duża liczba używanych igieł
 - Duża odległość między szablonem a targetem (utrata równoległości, niedokładność pozycji)
 - Utrudnienie do ogólnej akceptacji:
znaczące ryzyko powikłań wczesnych i późnych

Nowatorskie techniki śródtkankowe

Zadania

- Poprawa kontroli implantacji
(odległość między szablonem a celem mała)
implantacja dokładna i powtarzalna
- **Mniejsza liczba igieł** w celu osiągnięcia odpowiednie pokrycia objętości
- Igły z indywidualizacją planowania na MRI daje poprawę rozkładu dawki
(wzrost kontroli miejscowej bez zwiększenia skutków ubocznych)

Nowatorskie techniki śródtkankowe



Zmodyfikowany aplikator: wywiercone w ringu otwory pozwalają na umieszczenie igieł równoległe do sondy

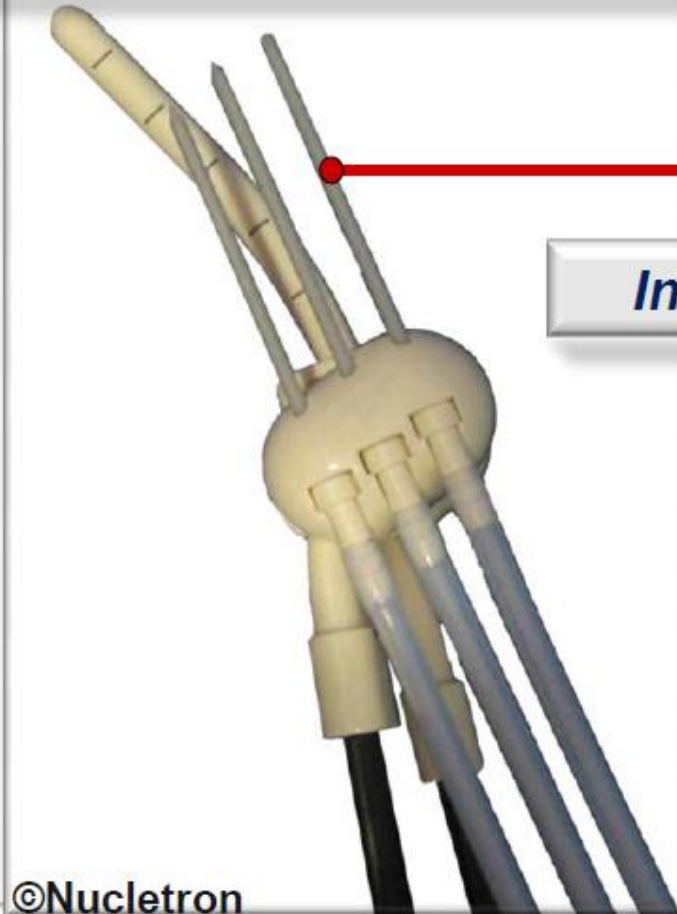
Nowatorskie techniki śródtkankowe

Aplikator – sytuacje specjalne

Cervical cancer with moderate lateral expansion: modified principles of treatment

The Utrecht Applicator

*Intercavitary / interstitial
Fletcher Applicator*



Interstitial needles

©Nucletron

Schulz I, et al. Radiother Oncol., with permission

Techniki śródtkankowe

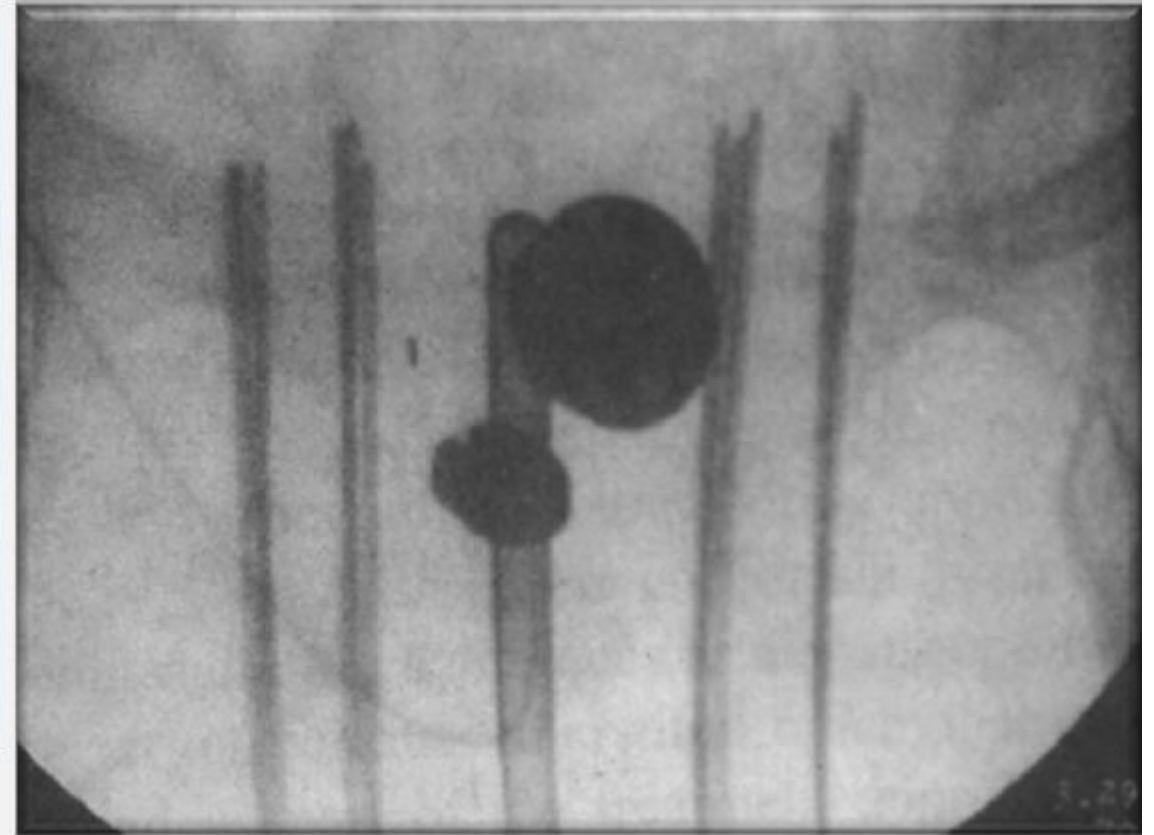
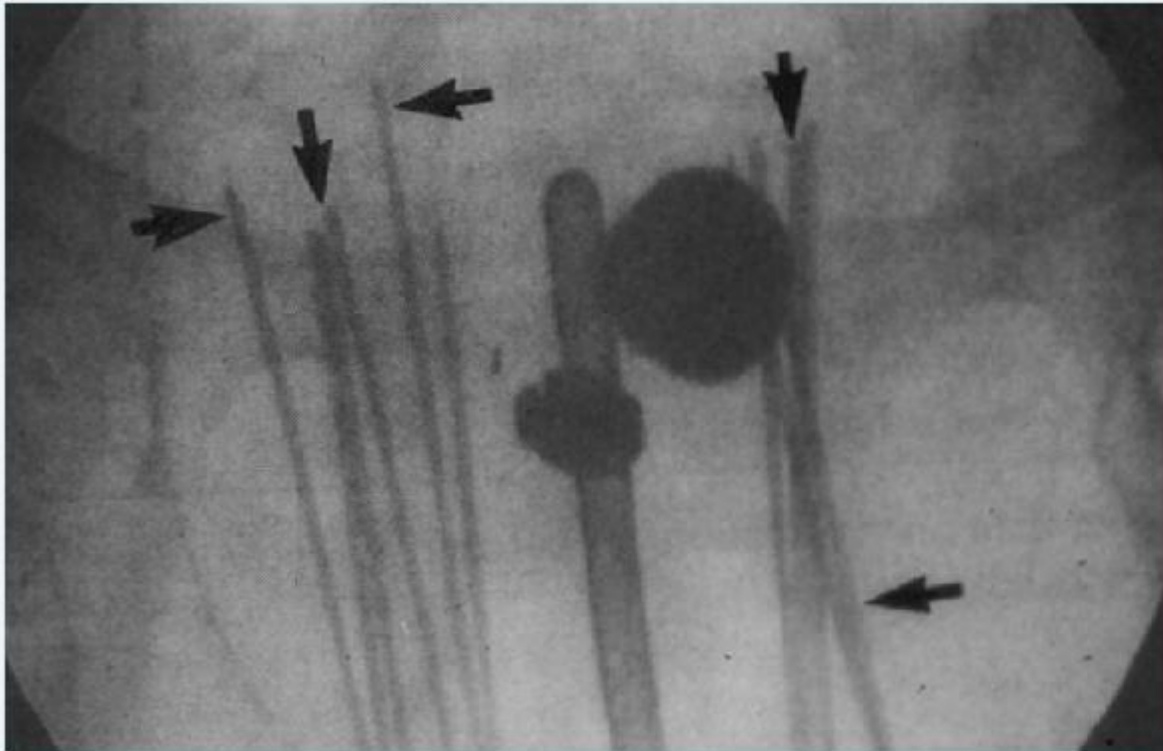
Próba poprawienia jakości implantacji

dokładność umiejscowienia igieł

- ✓ Fluoroscopia
- ✓ TK
- ✓ MRI (otwarte aparaty MRI)
- ✓ Implanty zakładane pod kontrolą laparotomii
- ✓ Laparoscopia
- ✓ USG przezpowłokowe
- ✓ USG doodbytnicze

Techniki śródtkankowe

Próba poprawienia jakości implantacji
dokładność umiejscowienia igieł - FLUOROSKOPIA



Techniki śródtkankowe

Próba poprawienia jakości implantacji

dokładność umiejscowienia igieł FLUOROSKOPIA

Nag IJROBP 40:415-20;1998

71 przypadków aplikacji z szablonem Syed

- ✓ zmiana położenia we wszystkich przypadkach
- ✓ Wyłącznie płaszczyzny AP
- ✓ Możliwa niewspółliniowość w płaszczyźnie strzałkowej
- ✓ Problem pokrycia guz odpowiednią dawką

Techniki śródtkankowe

Próba poprawienia jakości implantacji

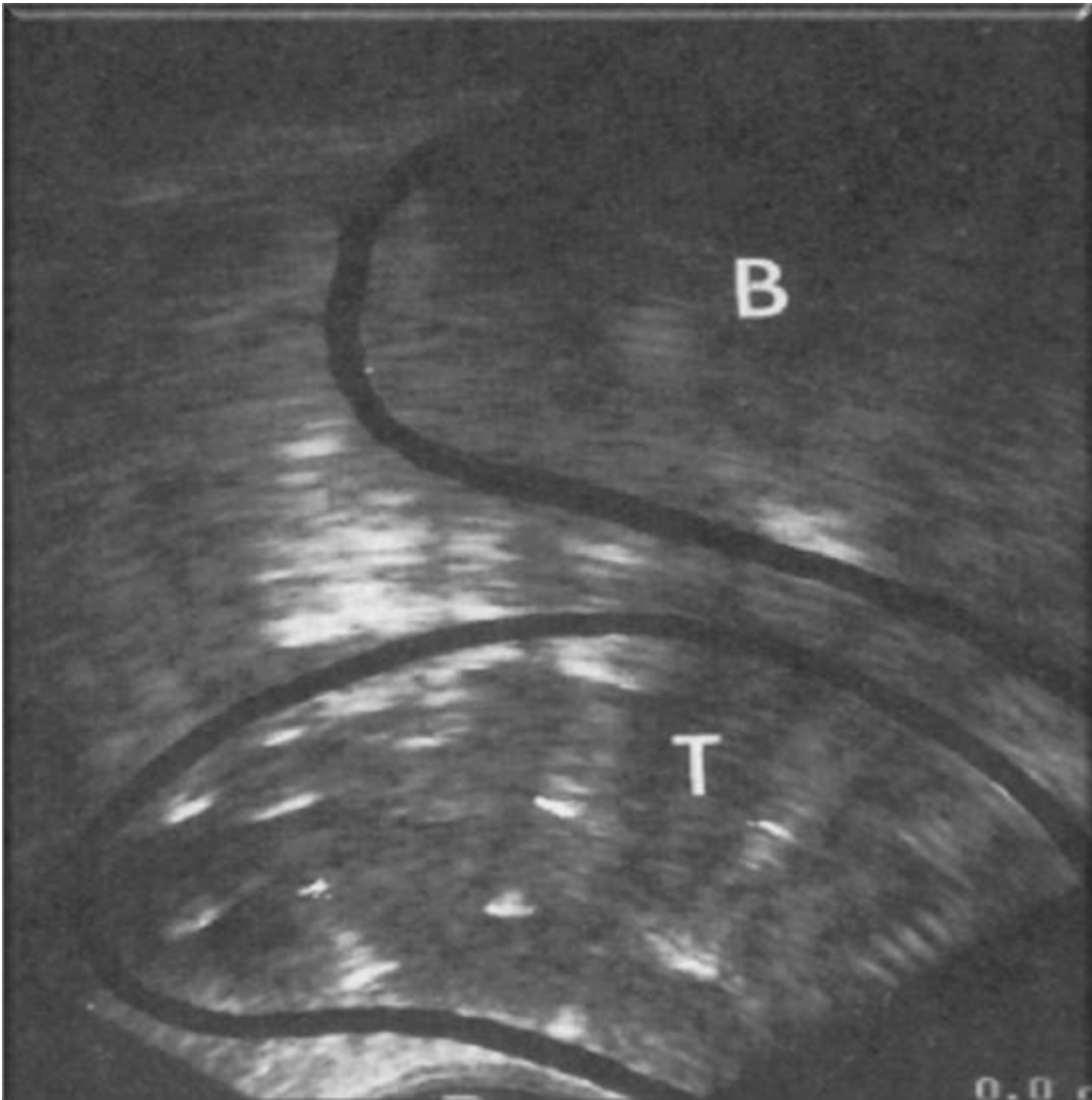
dokładność umiejscowienia igieł OTWARTA LAPAROTOMIA

Disaia, Endocueie/Hypertherm. Oncol. 6:251-6;1990

- ✓ Wizualizacja z punktu widzenia wewnątrzotrzewnowego
- ✓ Struktury zewnątrzotrzewnowe (pęcherz moczowy, szyjka macicy, pochwa) nie uwidocznione
- ✓ Procedura inwazyjna

Techniki śródtkankowe

Próba poprawienia jakości implantacji



dokładność umiejscowienia igieł
USG przez odbytnicze

7 pacjentek – 12 aplikacji
Szablon : Syed – Neblett
Aplikacja w czasie rzeczywistym

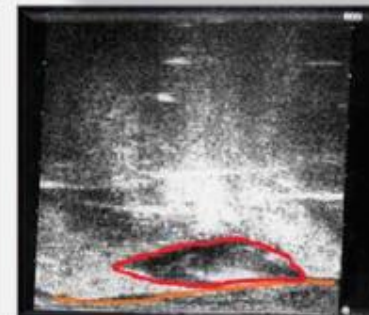
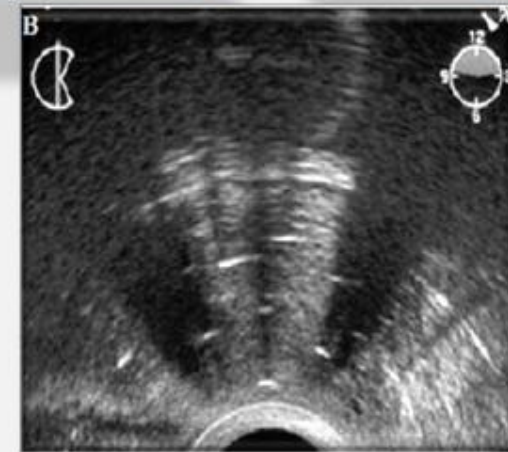
Techniki śródtkankowe

Próba poprawienia jakości implantacji

	Ultrasound	MRI
Accessibility in the operating room	High	Low
Real-time image guidance	High	Low
Catheter visualization	High	High
Target visualization	High	High
Volume based evaluation	Low	High
Treatment planning	Low	High
Experience with technique	Low	High
Clinical evidence	Low	High

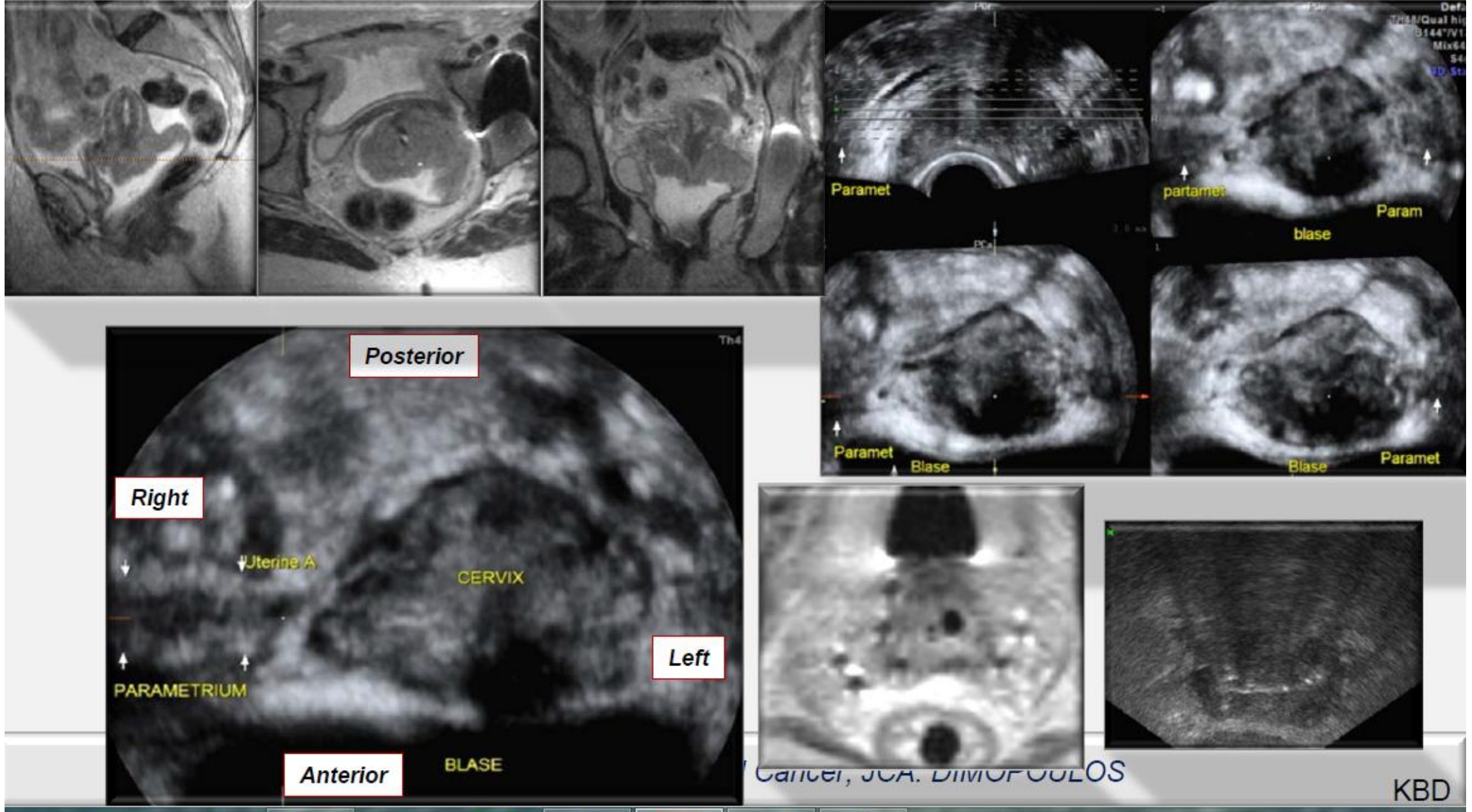
Kamrava M. J Contemp Brachytherapy 2014

Weitmann HD et al. Strahlenther Onkol 2006; 182: 86-95.
Wenzel W. J Clin Ultrasound 1975; 3: 311-312.
Brascho DJ et al. Radiology 1978; 129: 163-167.
Stock RG et al. IJROBP 1997; 37: 819-825.
Sharma DN et al. J Gynecol Oncol 2010; 21: 12-17.



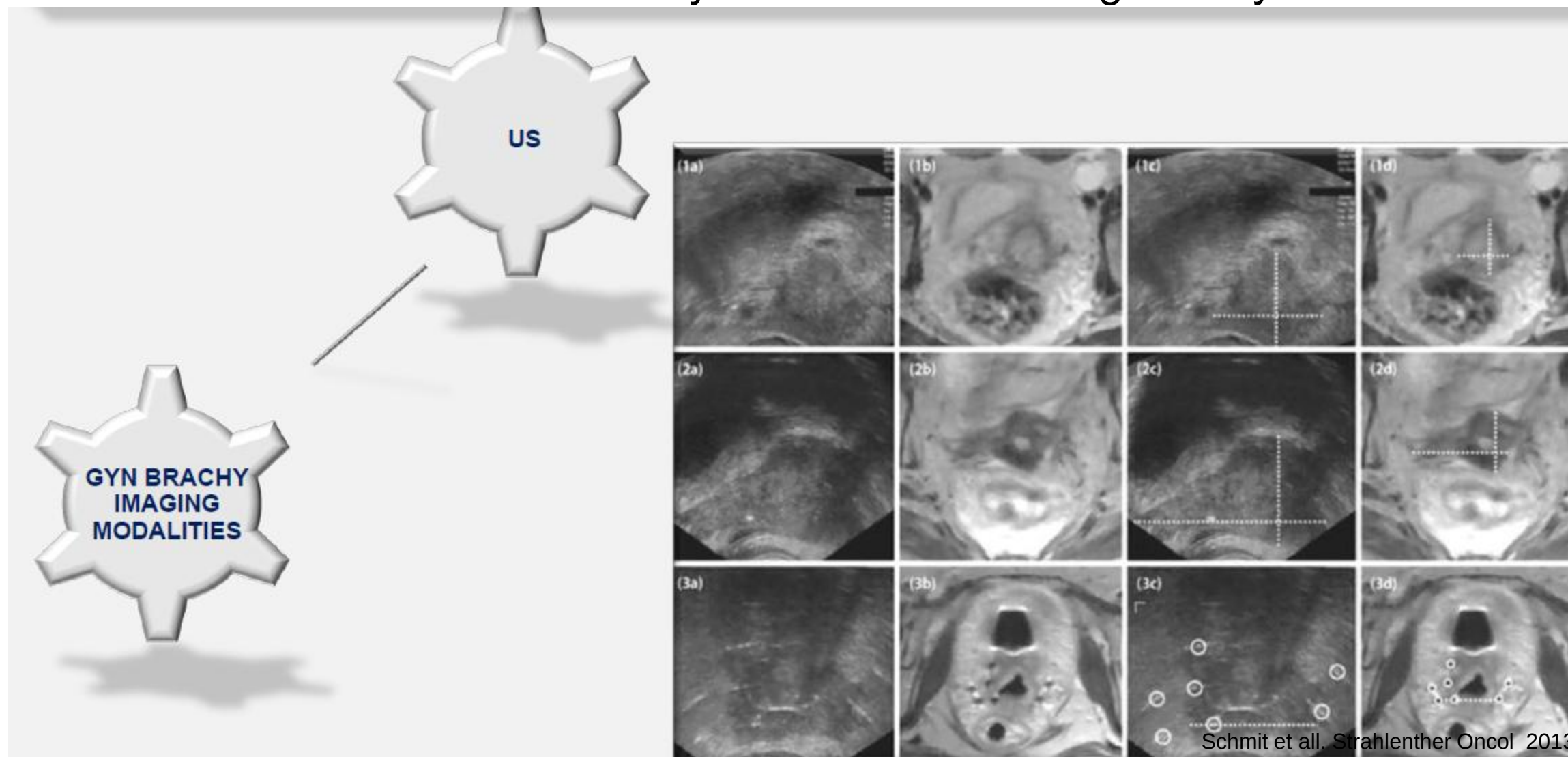
Techniki śródtkankowe

Możliwości nowoczesnych technik ultrasonograficznych



Techniki śródkankowe

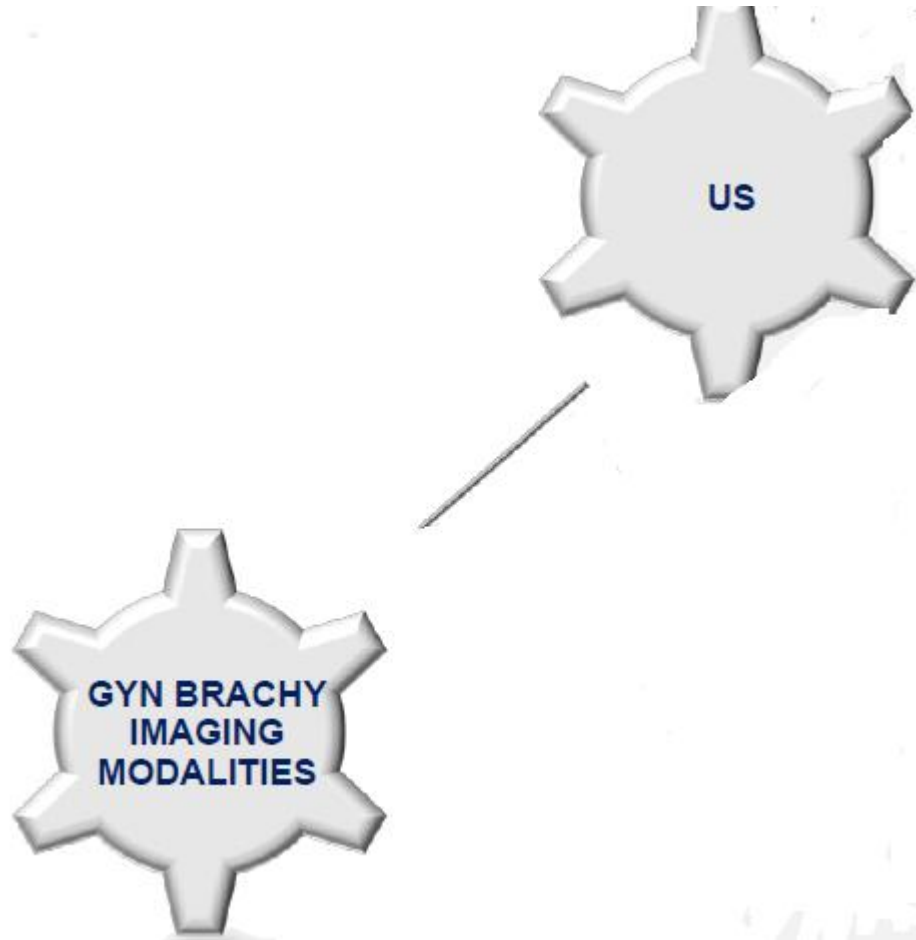
Możliwości nowoczesnych technik ultrasonograficznych



DOBRA KORELACJA POMIĘDZY MRI i USG

Techniki śródtkankowe

Możliwości nowoczesnych technik ultrasonograficznych



Wyzwania:

- Obrazowanie, które można wykorzystać w czasie rzeczywistym, tanie i szeroko dostępne
ALE
- Nie istnieją systemy planowania oparte na USG
- **Nierozwiązany problem:** wpływ wykorzystywanej sondy doodbytniczej na topografię
czy dane obrazowe będą kompletne jeśli połączyć informację uzyskiwaną z sondy doodbytniczej i sondy przezpowłokowej?
(Obrazowanie syntetyczne)

Dalsze perspektywy:

Prace nad rozwojem metody trwają

Techniki śródtkankowe

Próba poprawienia jakości implantacji
dokładność umiejscowienia igieł OTWARTE MRI

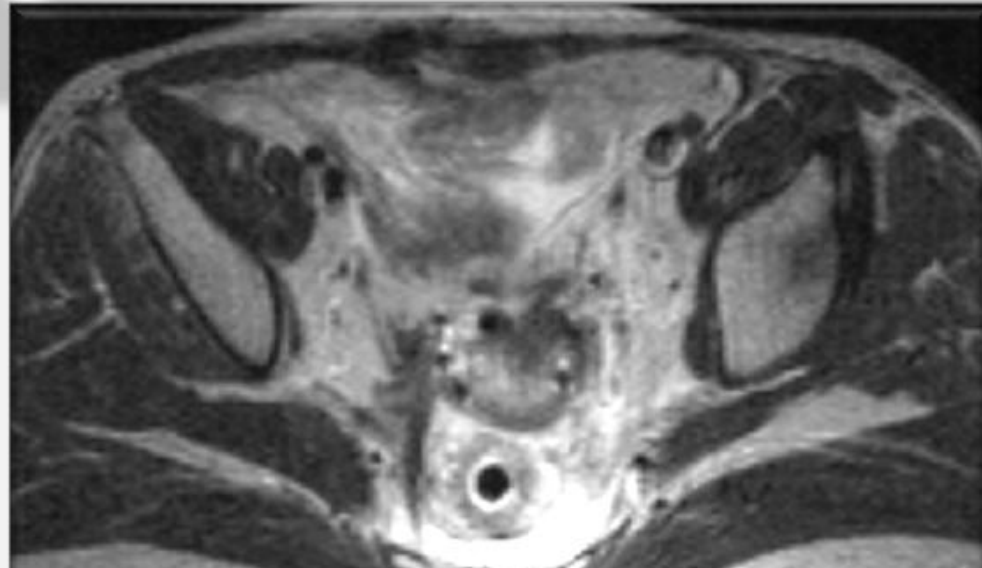
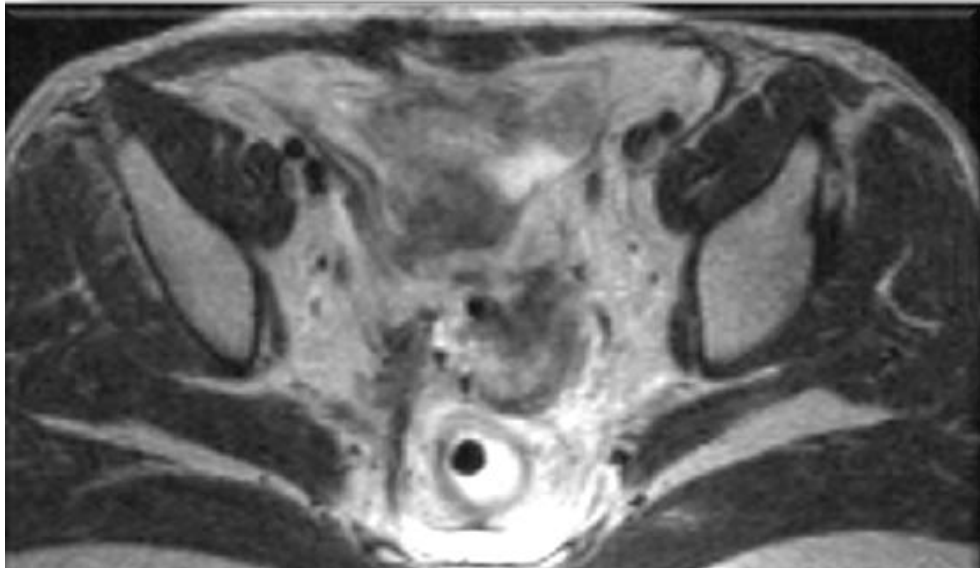
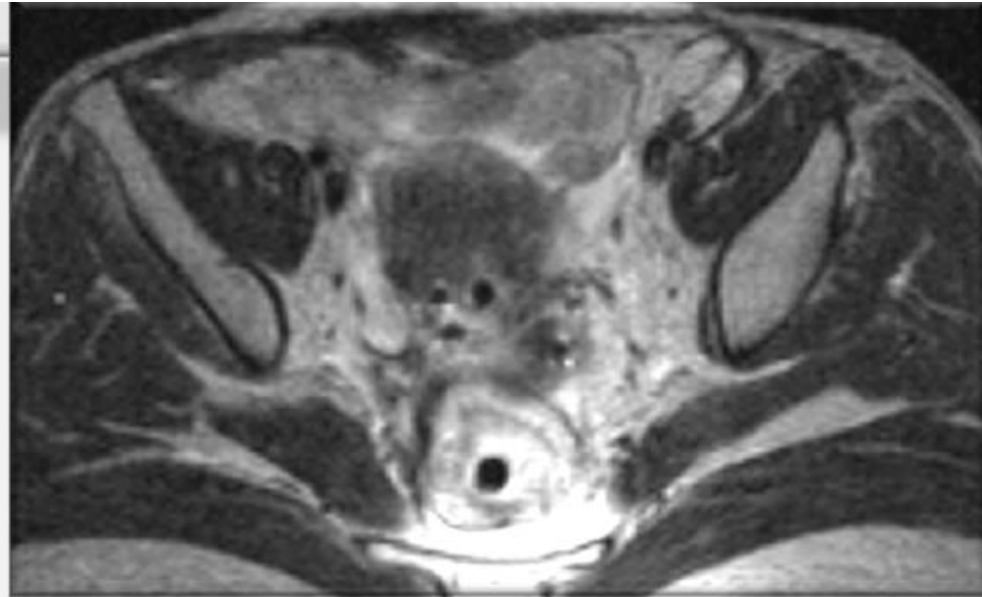
Dokładność umiejscowienia igieł: otwarte MRI + igły
tytanowo – cyrkonowe

Popowski, IJROBP 47: 759-65; 2000 6przypadków

- Poprawa jakości leczenia
- Dokładność implantacji
- Ochrona narządów krytycznych

Techniki śródtkankowe

Próba poprawienia jakości implantacji



Techniki śródtkankowe

Wybór techniki aplikacji

W oparciu o badanie kliniczne i obrazowanie:

W czasie diagnozy:

- wyjściowy rozmiar guza

W czasie EBRT

- ilościowa i jakościowa regresja

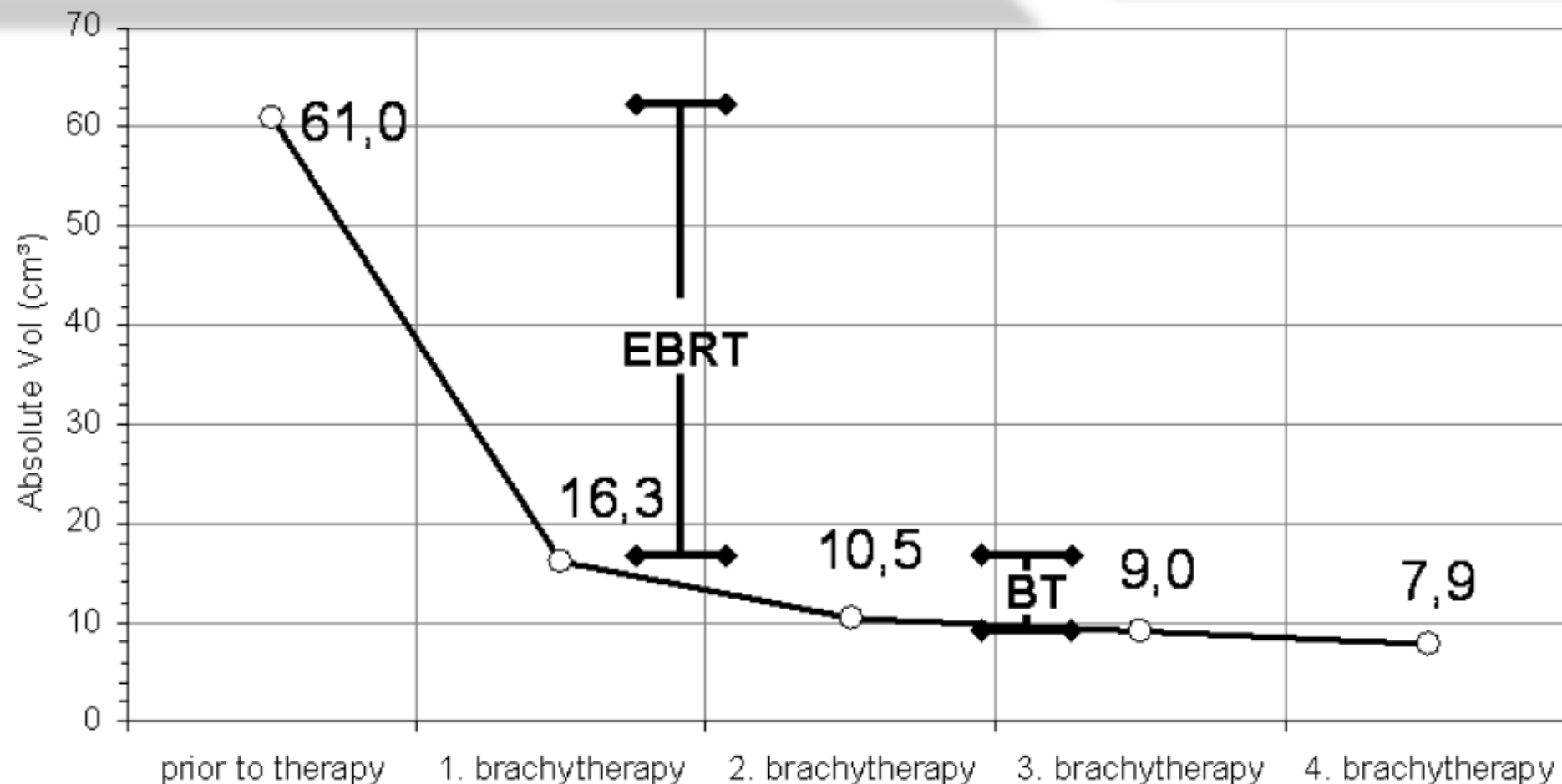
W trakcie brachyterapii

- topografia guza – położenie guza w odniesieniu do pozycji aplikatora

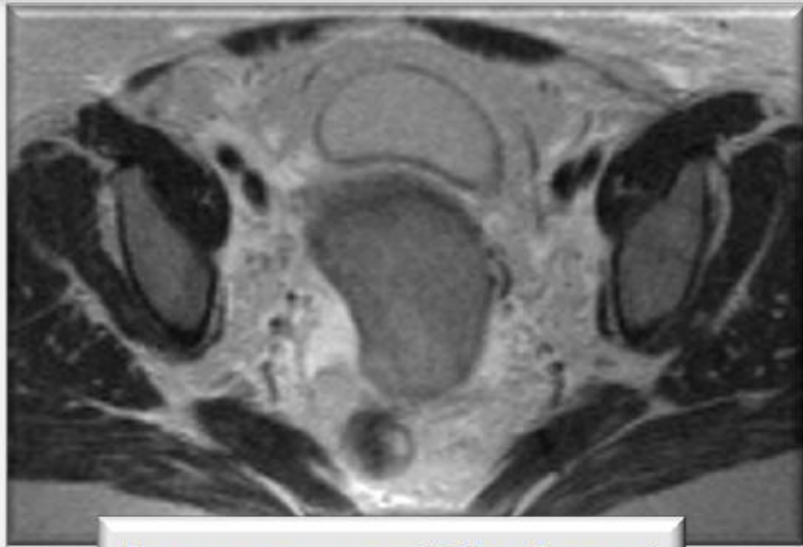
ILOŚCIOWA REGRESJA GUZA

EBRT: tumor regression 75%
Brachytherapy: tumor regression 10%

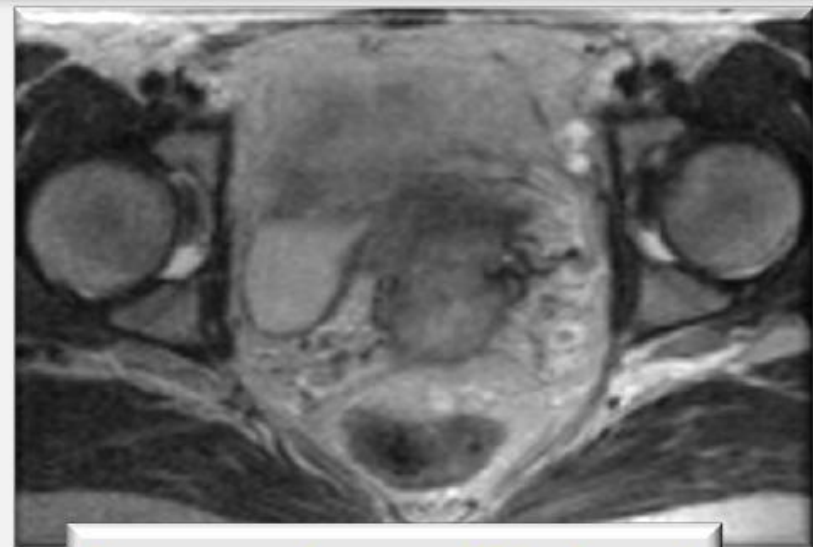
EASY TO PREDICT



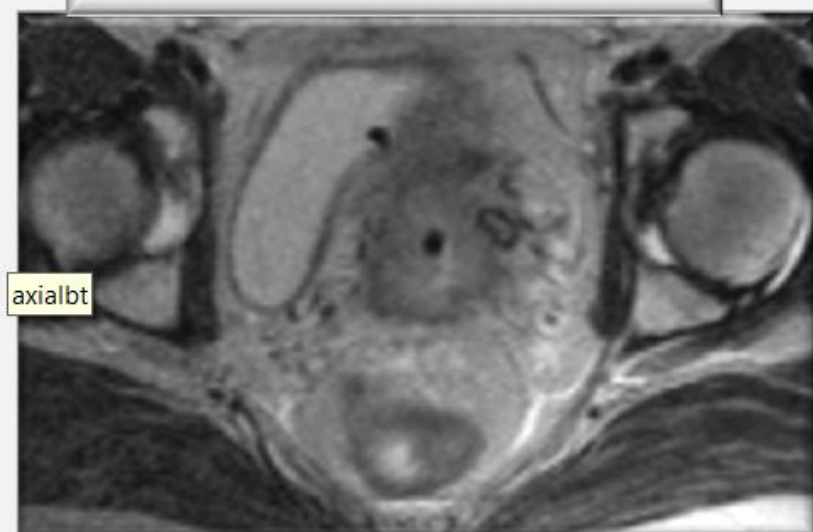
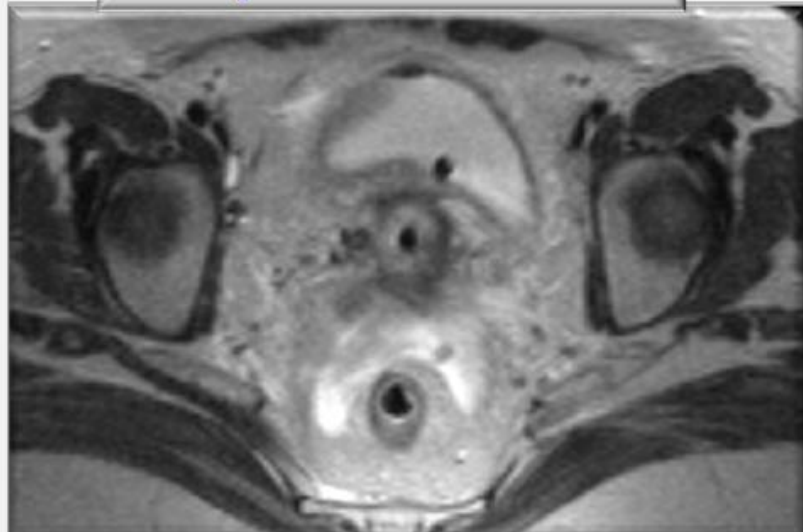
SCHEMAT REGRESJA GUZA I



**large sufficient
proximal**

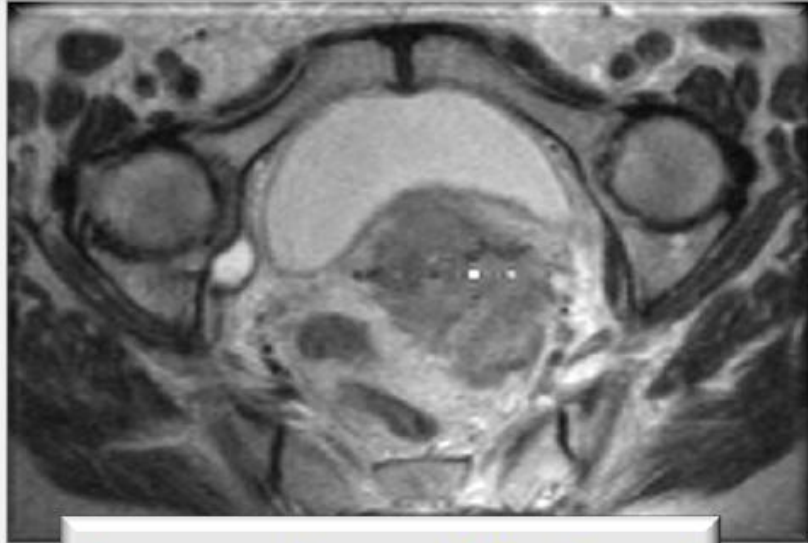


**large insufficient
middle**

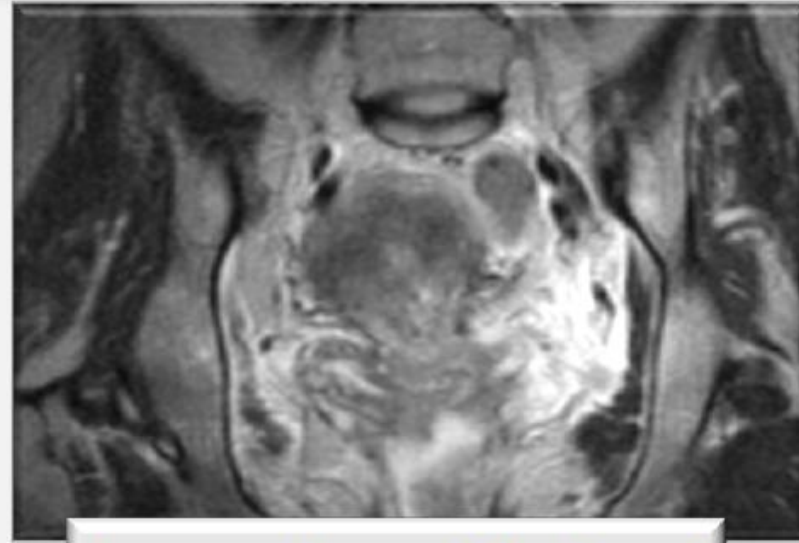


axialbt

SCHEMAT REGRESJA GUZA III



**large insufficient
distal**



**large insufficient
distal + vagina**

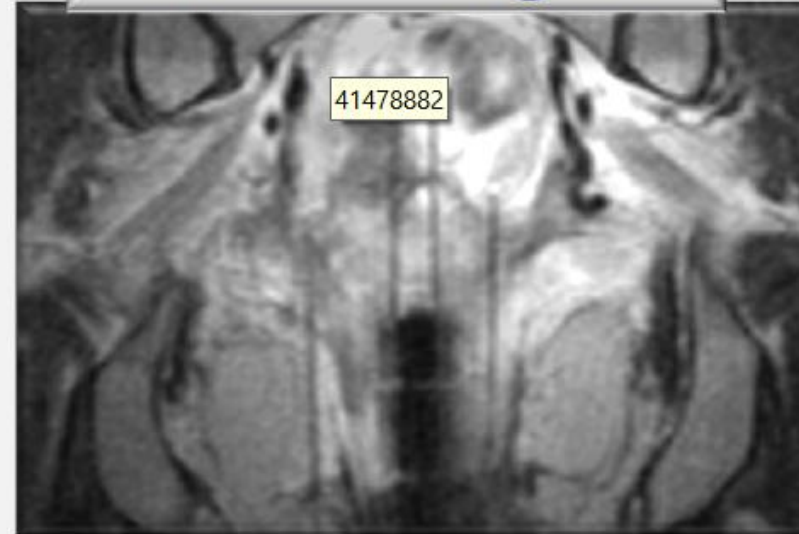
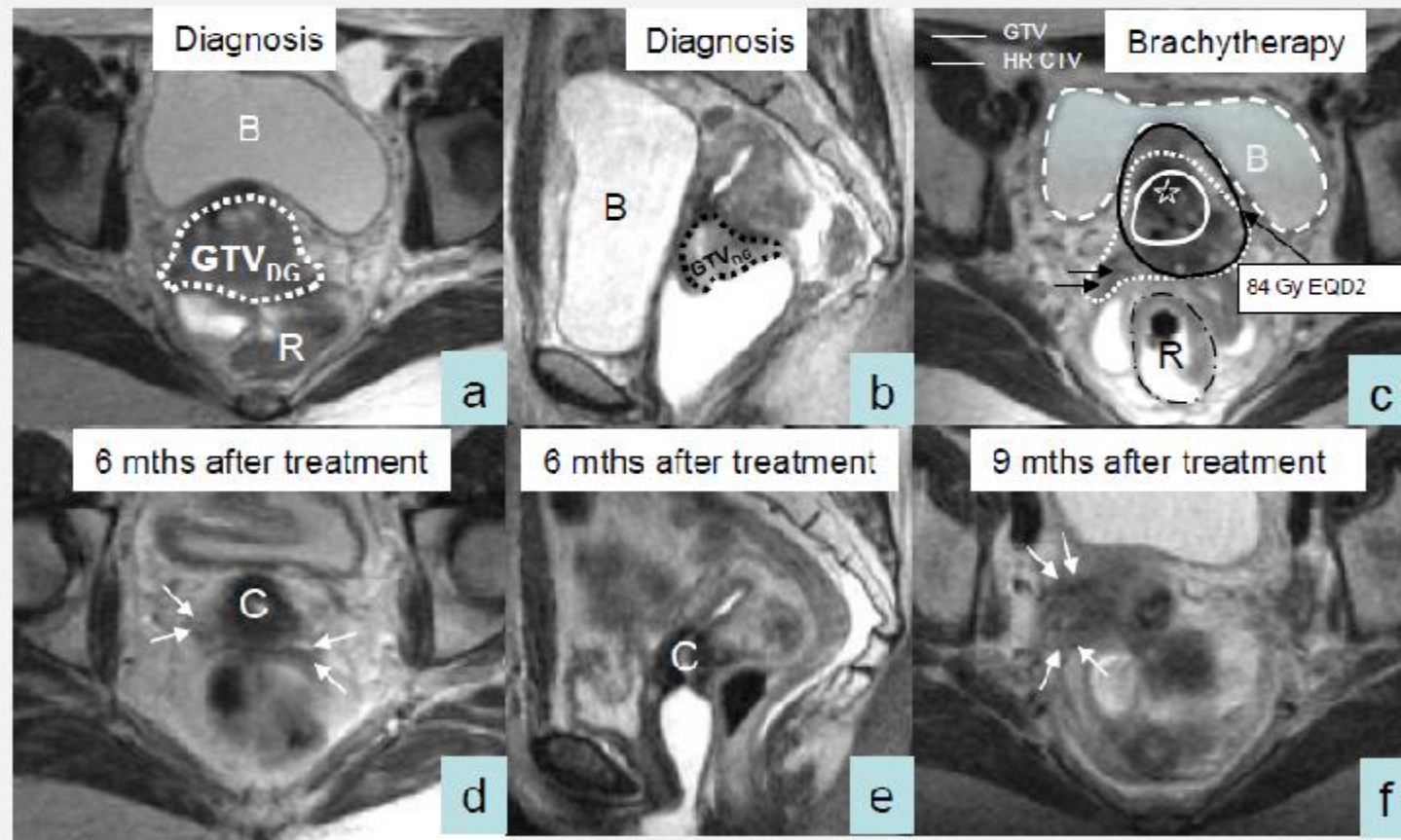


Image-Guided Adaptive Brachytherapy for Cervical cancer Relating DVH and Application Technique to Outcome!

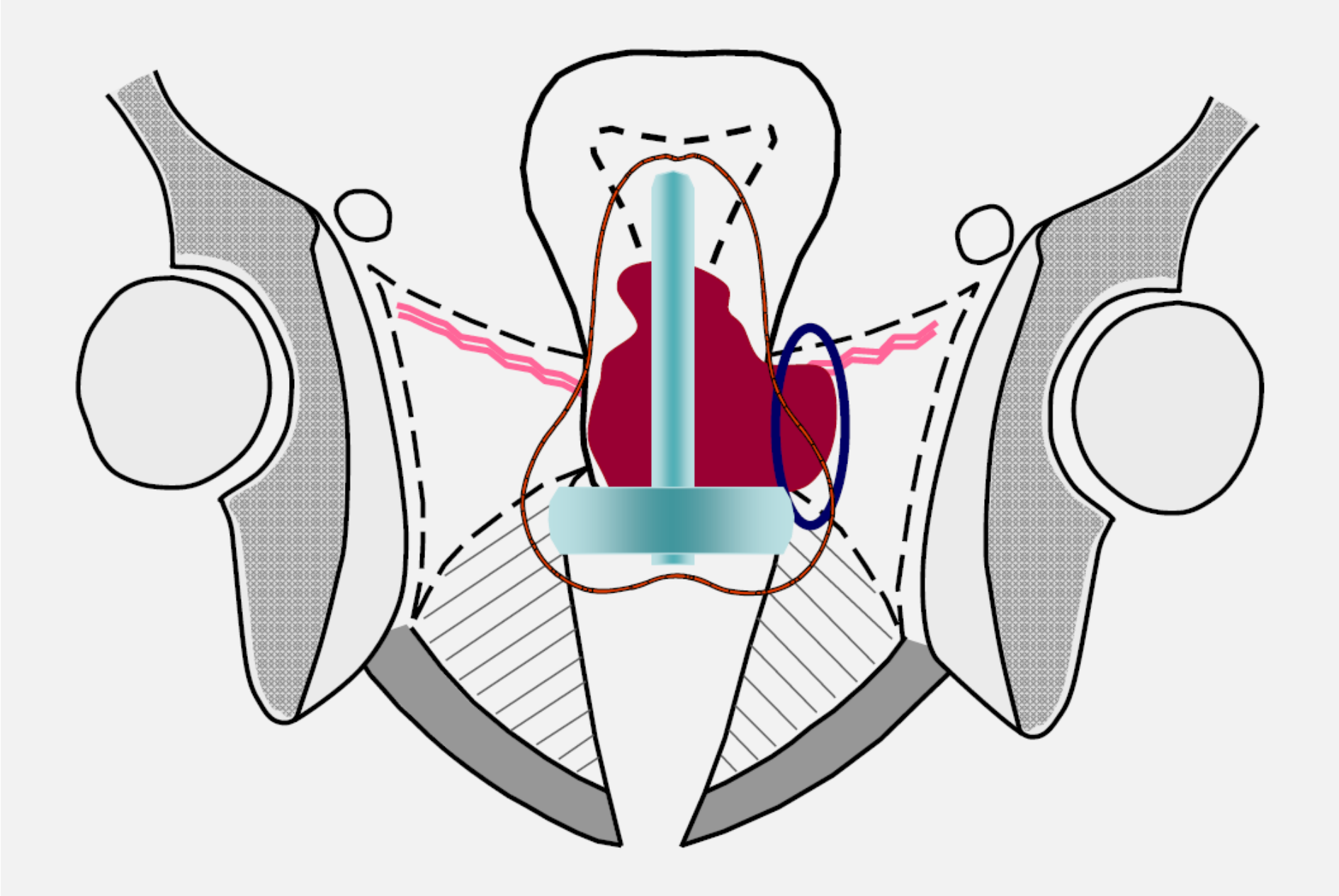
RESULTS TARGET TOPOGRAPHY

HR CTV and High Dose Area and Recurrence Topography

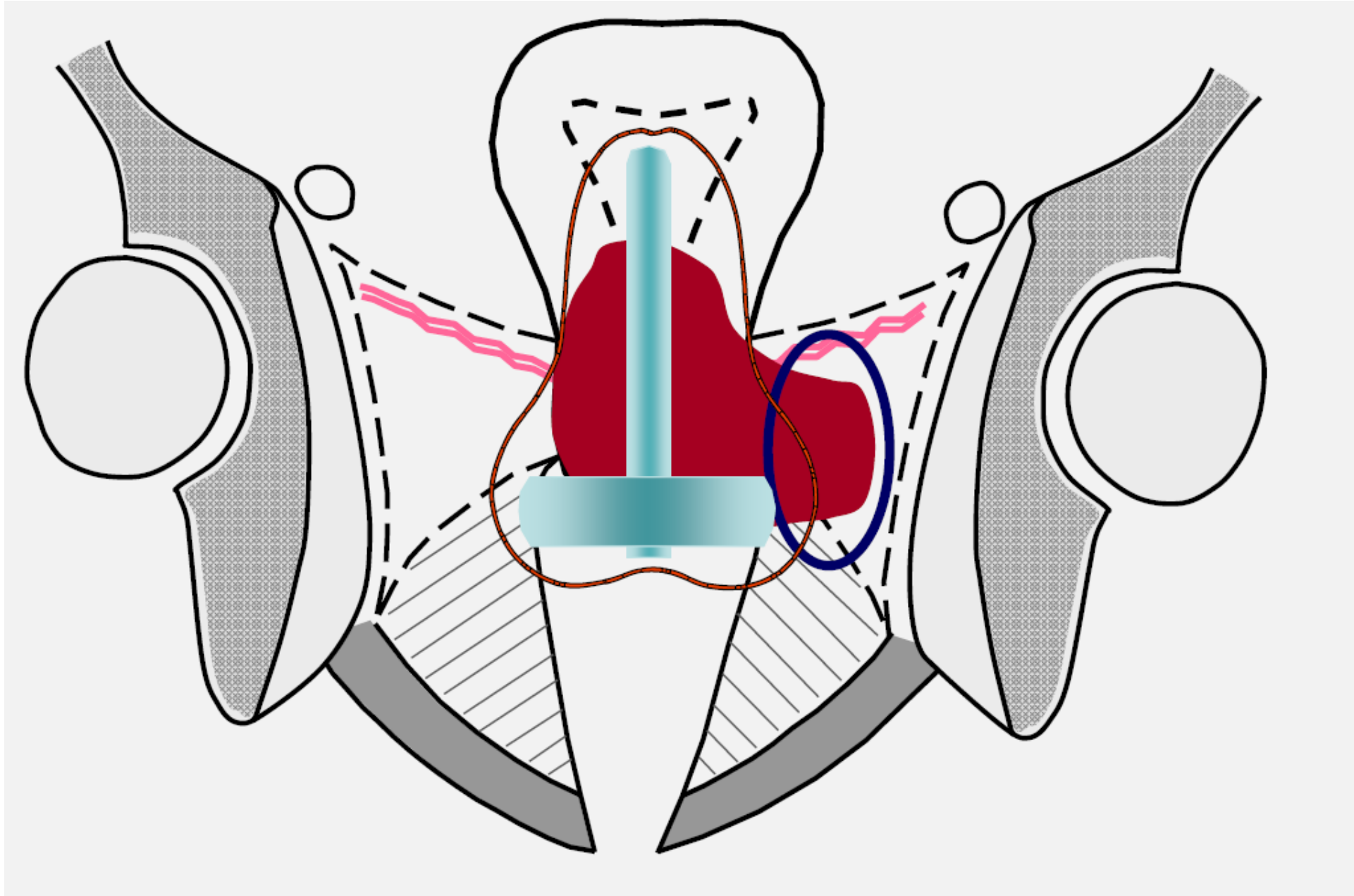
n=141, 523 treatment plans / 608 fractions



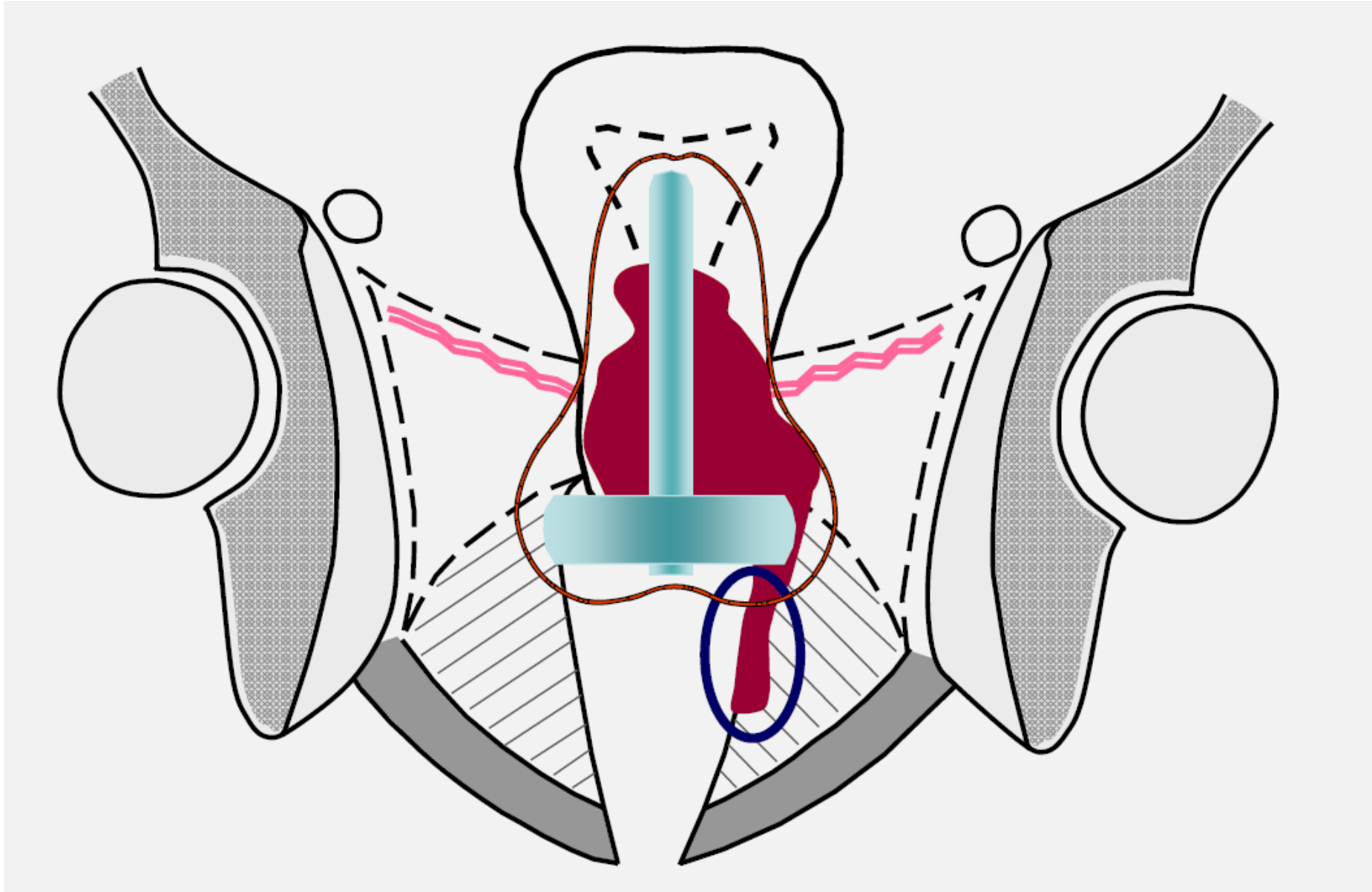
WYKRYCIE NIEWŁAŚCIWEGO POKRYCIA TARGETU



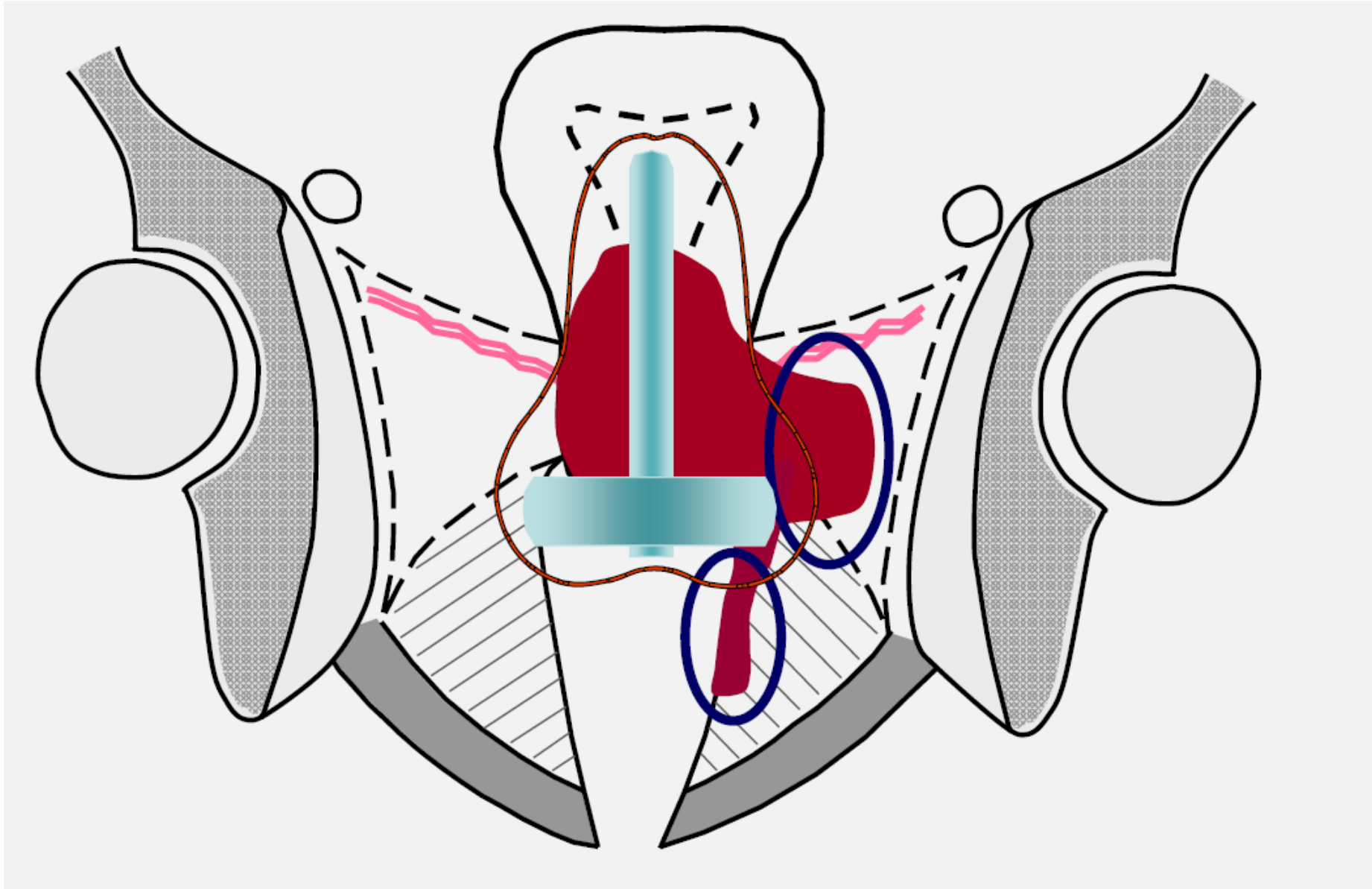
WYKRYCIE NIEWŁAŚCIWEGO POKRYCIA TARGETU



WYKRYCIE NIEWŁAŚCIWEGO POKRYCIA TARGETU



WYKRYCIE NIEWŁAŚCIWEGO POKRYCIA TARGETU



Ograniczenia technik wyłączne dojamowych

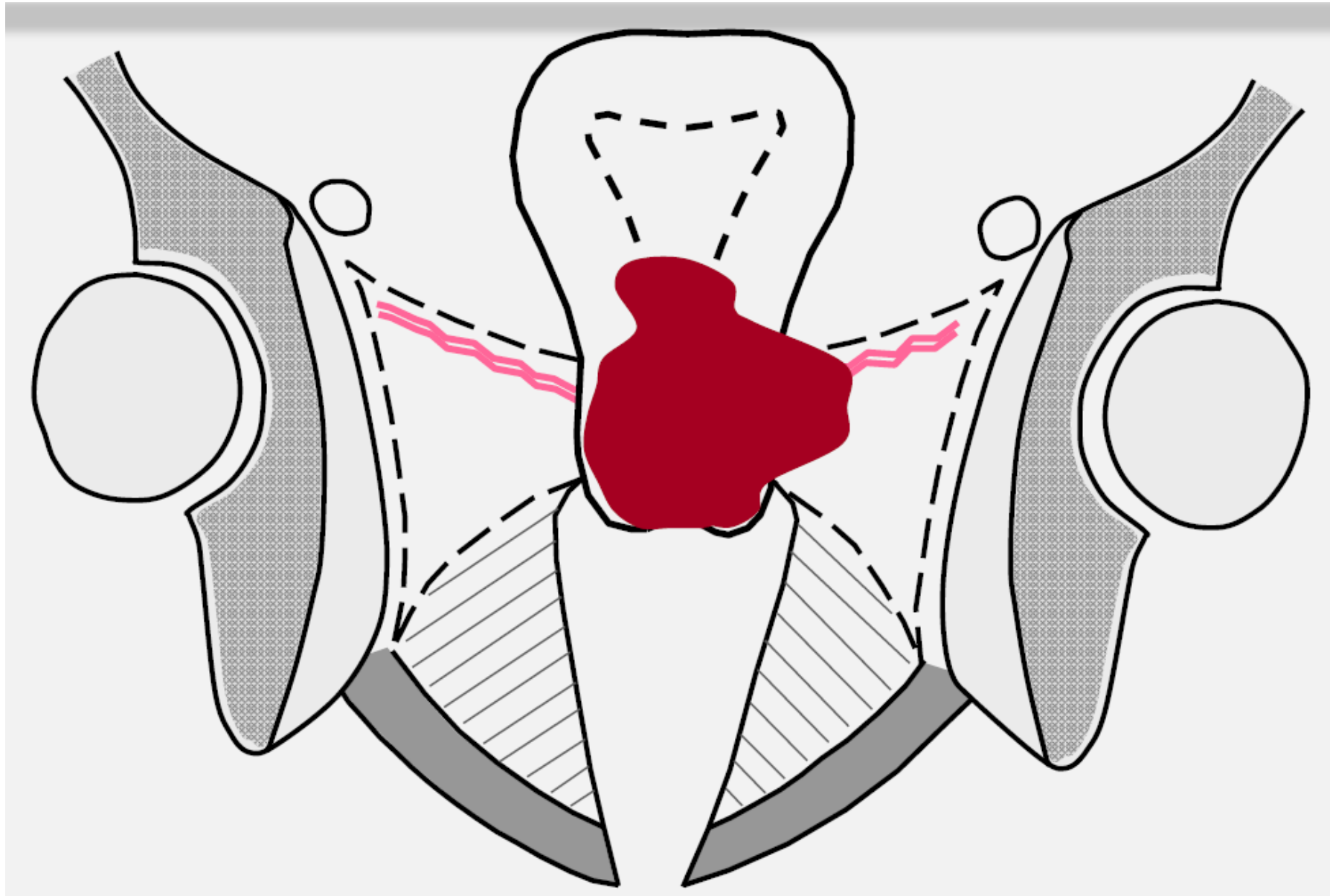
Konwencjonalne aplikatory

- Obwodowy / dystalny dopochwowy wzrost guza ?????? (distal intravaginal tumor growth)
 - Para – vaginal wzrost guza ????? (para-vaginal tumor growth)
- środkowo/ distal parametrial tumor extension
- Niekorzystna topografia / niekorzystne położenie w stosunku do aplikatora (guzy asymetryczne)
- (zależność od pozycji aplikatora)
- Niekorzystna topografia narządów krytycznych
- (nieoprzewidywalna – korekcja w ramach kolejnych aplikatorów alba stosowanie planu wstępnego)

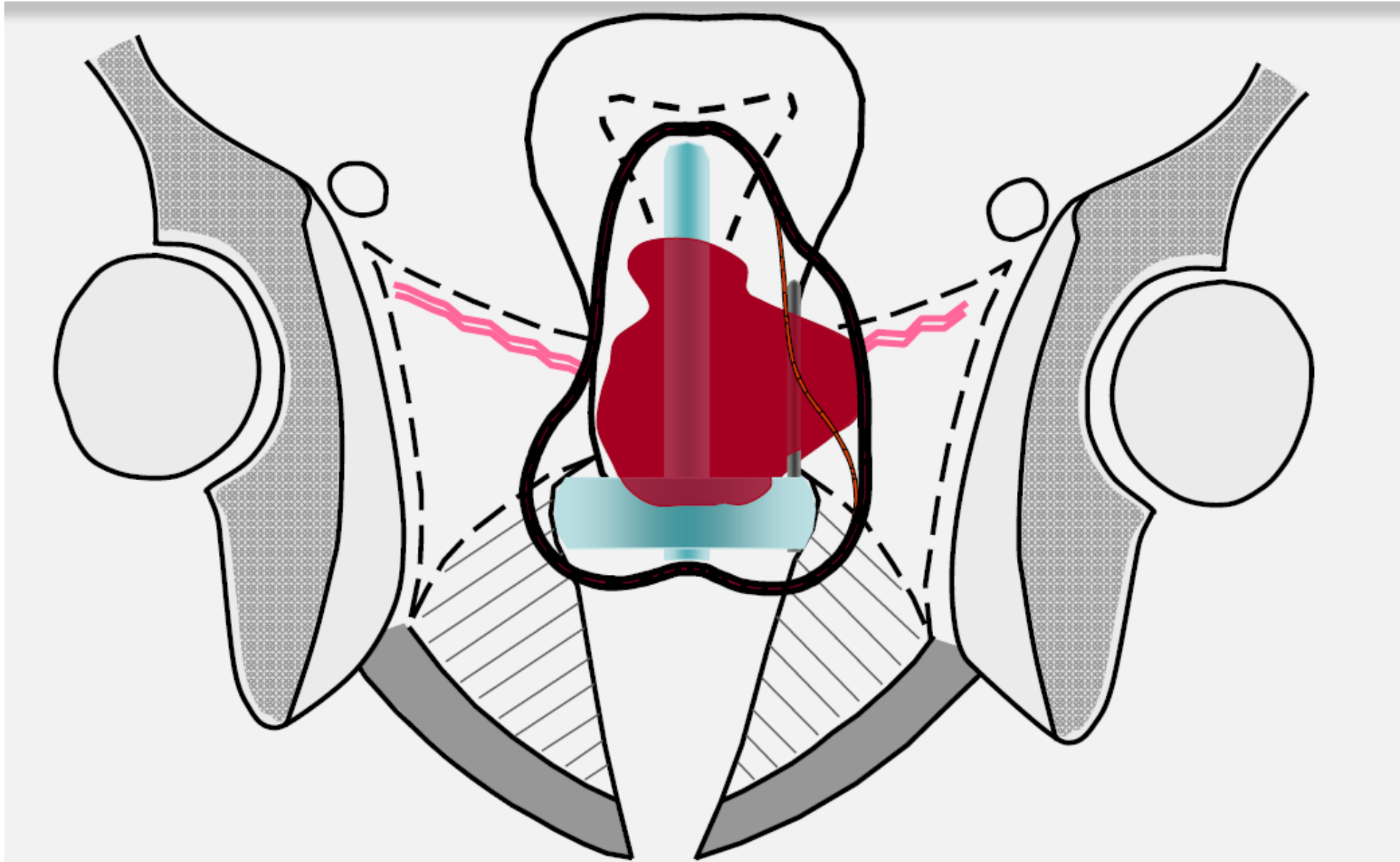
WARUNKI WSTĘPNE

- *Peri-operative Management (bowel preparation, measurements against thrombosis and infection, iv. hydration)*
- *Pain management - anaesthesia (spinal / epidural / general)*
- *Sectional imaging (CT / MRI)*
 - at diagnosis and before brachytherapy (alternative 1)
 - at diagnosis and at first brachytherapy (alternative 2)
 - at diagnosis and at every brachytherapy (alternative 3)
- *Equipment (appropriate set of applicators)*
- *Learning curve*

SCHEMAT REGRESJA GUZA

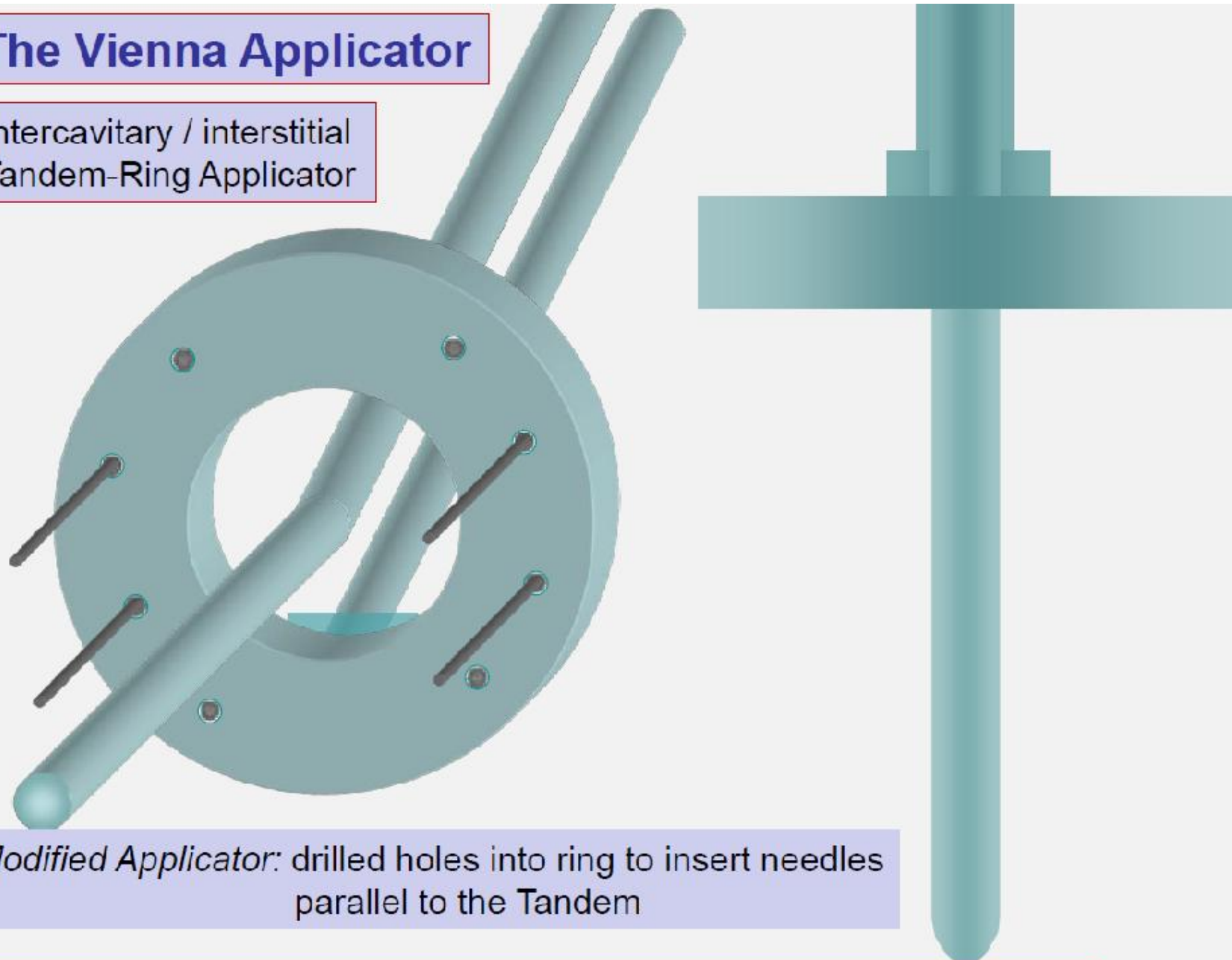


SCHEMAT REGRESJA GUZA



The Vienna Applicator

Intercavitary / interstitial
Tandem-Ring Applicator



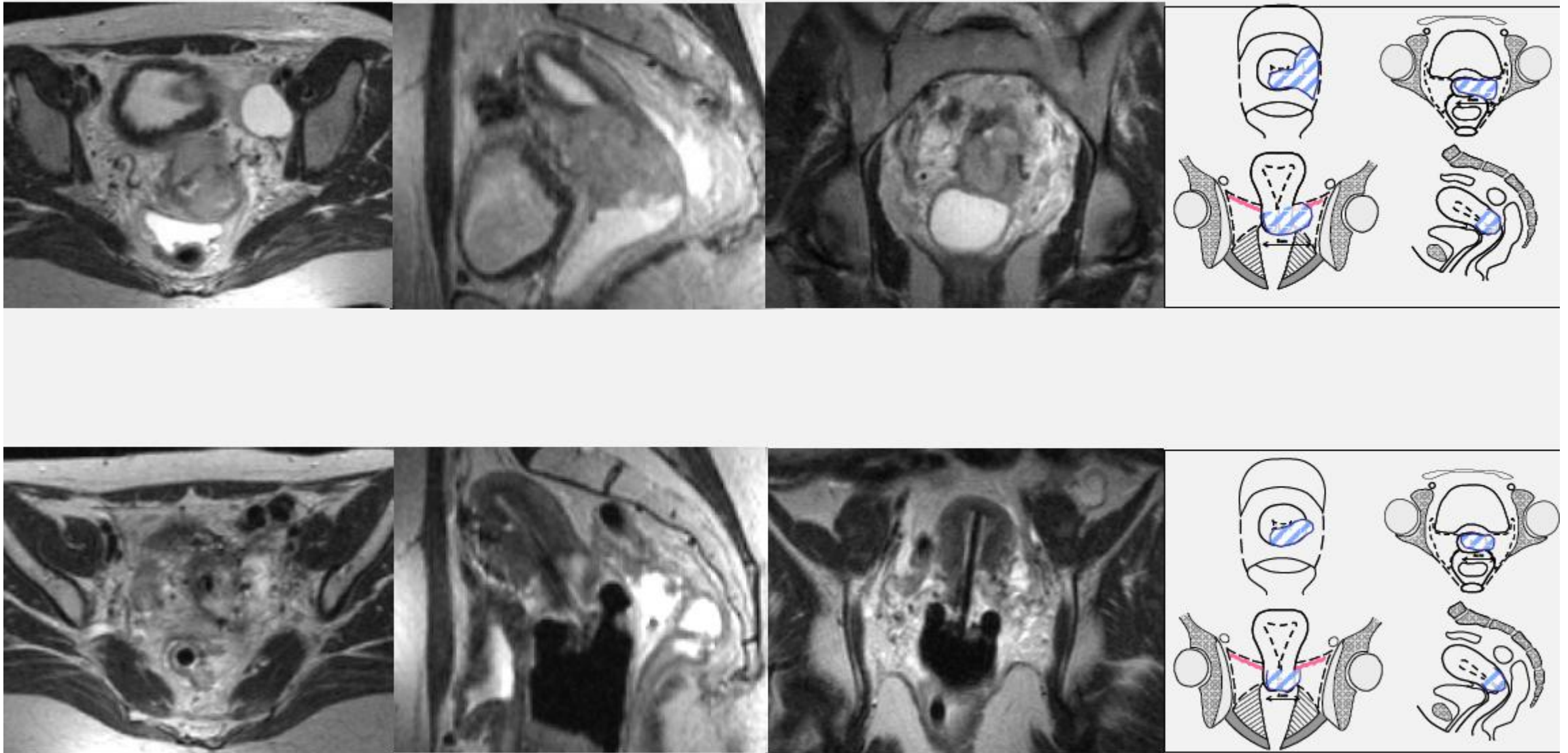
Modified Applicator: drilled holes into ring to insert needles parallel to the Tandem

Kirisits et al. IJROBP 2006
(technical note)

Dimopoulos et al. IJROBP 2006
(clinical results)

Przykład kliniczny

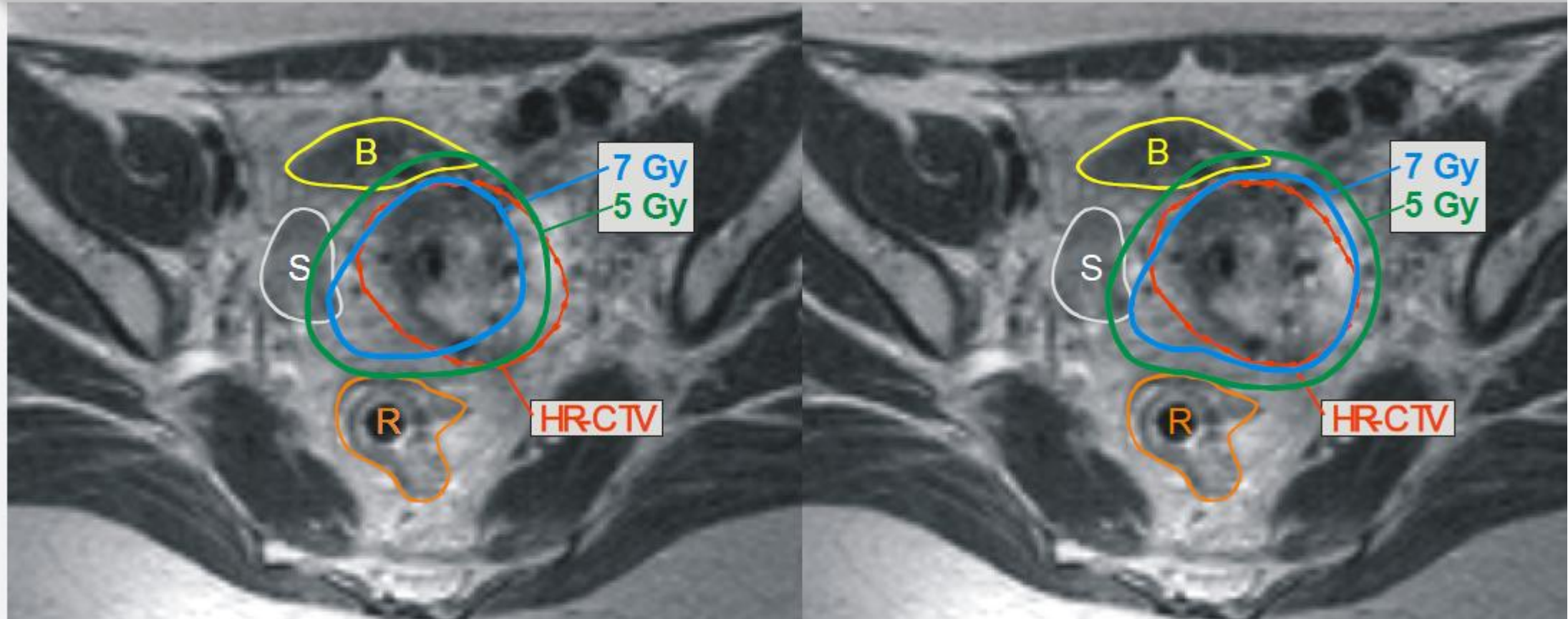
Zaawansowanie IIB/ dystalnie/ odpowiedź niewystarczająca



Przykład kliniczny – leczenie śródtkankowe
oparte na MRI + nowoczesny aplikator śródtkankowy

standard treatment plan

optimized interstitial

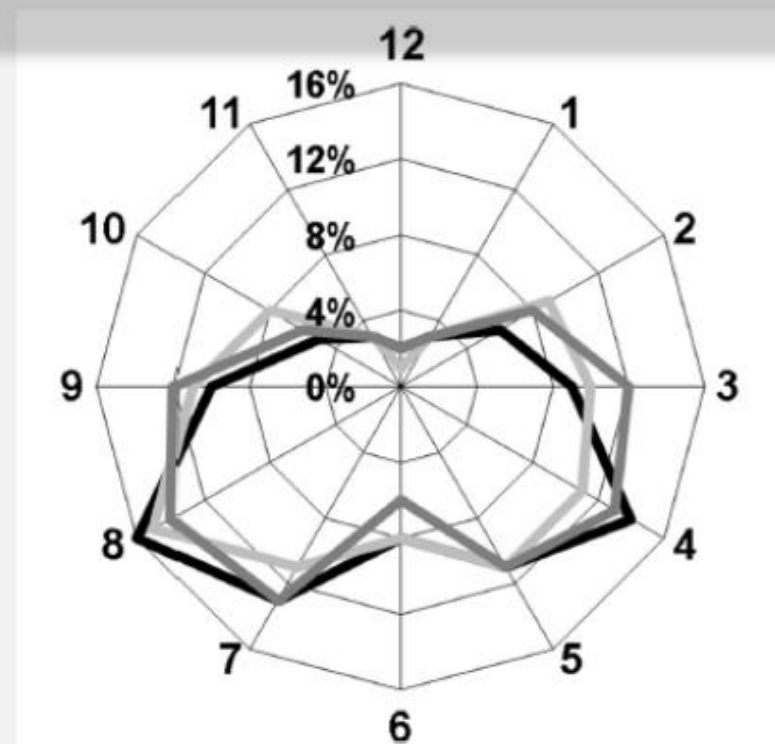


Aplikator dojamowy + igły strona lewa

Leczenie oparte o MRI pozwala na poprawę umiejscowienie igieł i wykorzystanie mniejszej ich liczby

Techniki śródkankowe – plan wstępny

**BTO = virtual preplanning
after tandem-ring
applicator insertion**



Dose Gy (EQD2)*		Pre-plan IC	Pre-plan IC/IS			BT1 + BT2		
		Mean	Mean	Δ dif. [§]	P ^{**}	Mean	Δ dif. [§]	P ^{**}
HR CTV	D90	85.1 ± 9.0	89.6 ± 5.0	4.5 ± 8.4	0.02	90.0 ± 3.7	4.9 ± 9.0	<0.01
	D100	66.2 ± 7.3	72.6 ± 5.7	6.4 ± 8.5	0.01	72.6 ± 5.1	6.3 ± 8.0	<0.01
IR CTV	D90	65.9 ± 5.0	66.4 ± 3.7	0.5 ± 5.1	0.65	66.3 ± 2.7	0.4 ± 5.3	0.70
Bladder	D2cc	74.7 ± 9.5	73.9 ± 8.7	-0.9 ± 8.9	0.64	72.1 ± 4.9	-2.6 ± 8.7	0.15
Rectum	D2cc	65.6 ± 6.4	64.0 ± 5.8	-1.7 ± 5.8	0.17	64.1 ± 5.2	-1.6 ± 6.1	0.21
Sigmoid	D2cc	67.6 ± 7.8	65.6 ± 6.6	-2.0 ± 5.1	0.03	62.8 ± 5.3	-4.8 ± 7.0	<0.01
Bowel	D2cc	64.3 ± 13.2	60.9 ± 9.3	-3.4 ± 6.3	<0.01	59.6 ± 6.8	-4.7 ± 9.9	0.04

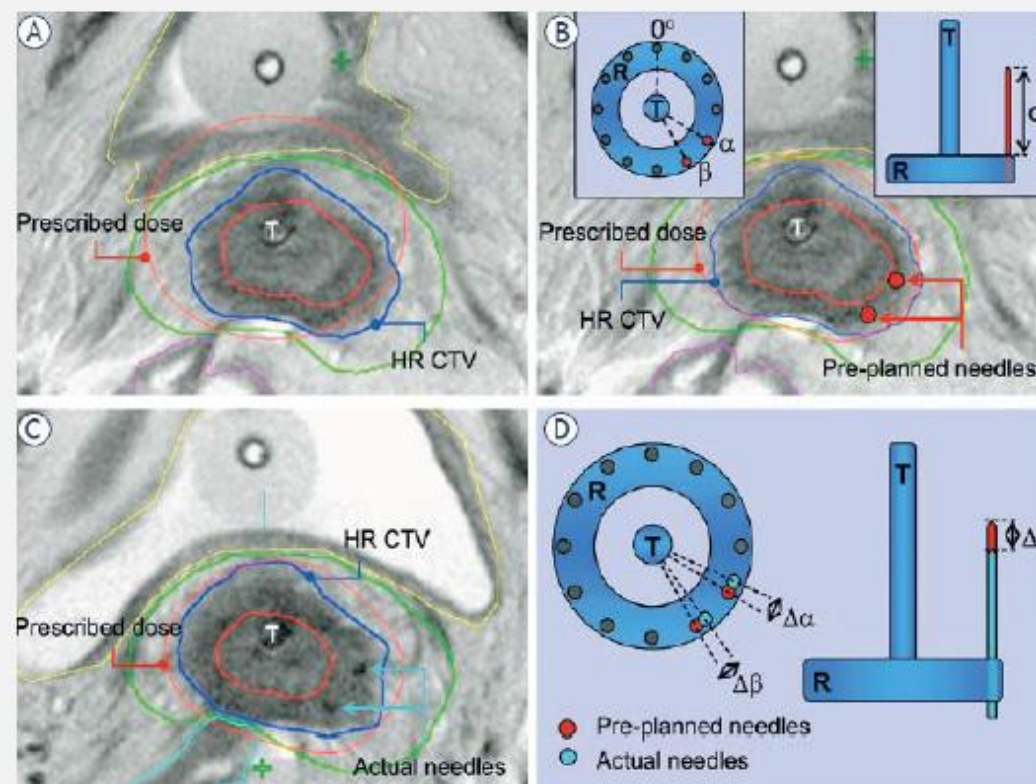
Fokdal et al. Radiother Oncol 2013

Interstitial techniques – Cervical Cancer; JCA. DIMOPOULOS

KBD

Techniki śródtkankowe – plan wstępny

*Paracervical anaesthesia
for virtual preplanning
after tandem-ring
applicator insertion*



Petric et al. Radiol Oncol 2014

Interstitial techniques – Cervical Cancer; JCA. DIMOPOULOS

KBD

Techniki śródtkankowe – plan wstępny

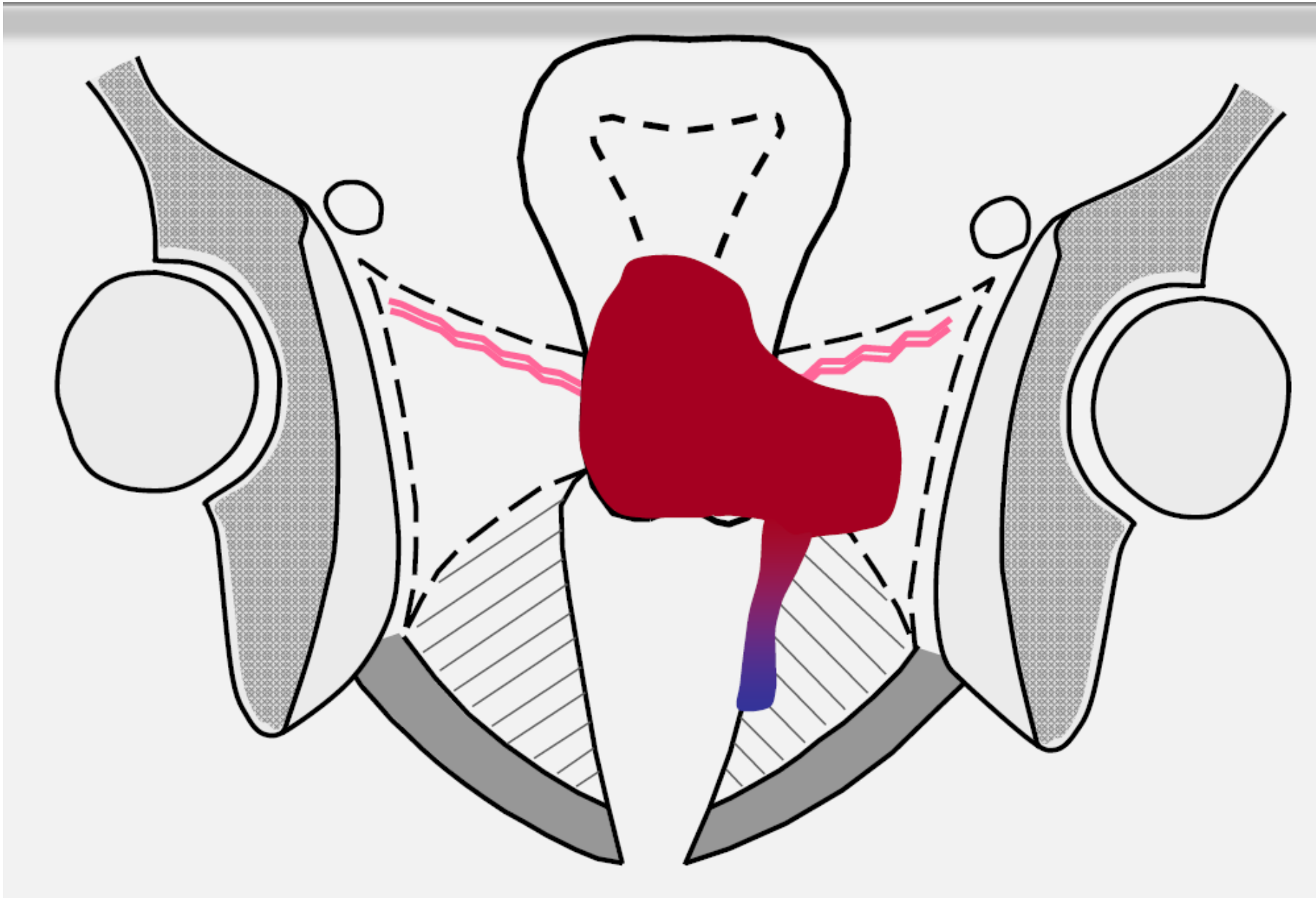
	Standard plan [median (range)]	Optimized plan [median (range)]
HR CTV		
D90 (Gy)	27.9 (15.9 – 47.0)	23.4 (20.1 – 30.7)
D100 (Gy)	15.0 (7.2 – 25.7)	14.9 (8.6 – 18.3)
V100 (%)	99.0 (77.3 – 100.0)	97.9 (90.0 – 100)
OAR_{max}		
D2cc (Gy)	19.0 (8.2 – 34.4)	12.7 (9.0 – 15.9)
OIN	1.0 (0.7 – 1.9)	1.3 (1.0 – 1.8)

	Pre-planned median (range)	Actual median (range)	Difference median (range)
Needle geometry			
Depth (mm)	23 (10 – 49)	23 (7 – 47)	2 (0 – 10)
Radial angle (°)	150 (30 – 330)	145 (30-334)	4 (0-30)
HR CTV			
D90 (Gy)	23.4 (20.0 – 27.1)	23.4 (20.1 – 30.7)	1.0 (0.0 – 3.6)
D100 (Gy)	13.2 (7.1 – 17.8)	14.9 (8.6 – 18.3)	1.9 (0.2 – 5.8)
V100 (%)	96.2 (90.0 – 99.8)	97.9 (90.0 – 100)	1.4 (0.1 – 9.2)
Organs at risk			
D2cc bladder (Gy)	13.5 (9.1 – 16.6)	12.9 (7.4 – 15.9)	0.7 (0.0 – 7.3)
D2cc rectum (Gy)	9.5 (4.9 – 15.8)	8.1 (4.2 – 11.8)	1.4 (0.3 – 11.5)
D2cc sigmoid (Gy)	10.1 (4.6 – 13.4)	9.2 (3.0 – 12.8)	1.2 (0.0 – 5.5)

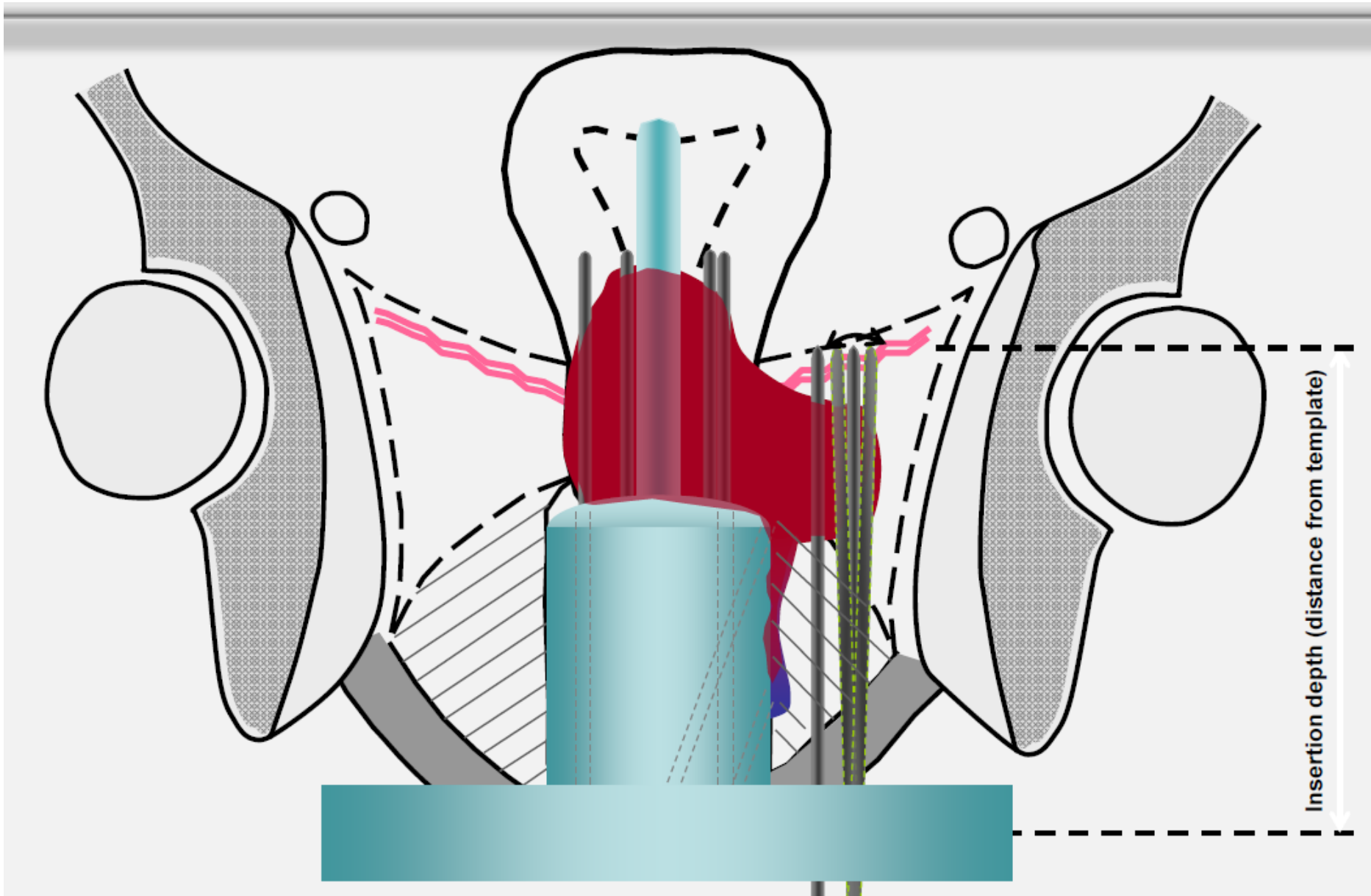
Petric et al. Radiol Oncol 2014

Interstitial techniques – Cervical Cancer; JCA. DIMOPOULOS

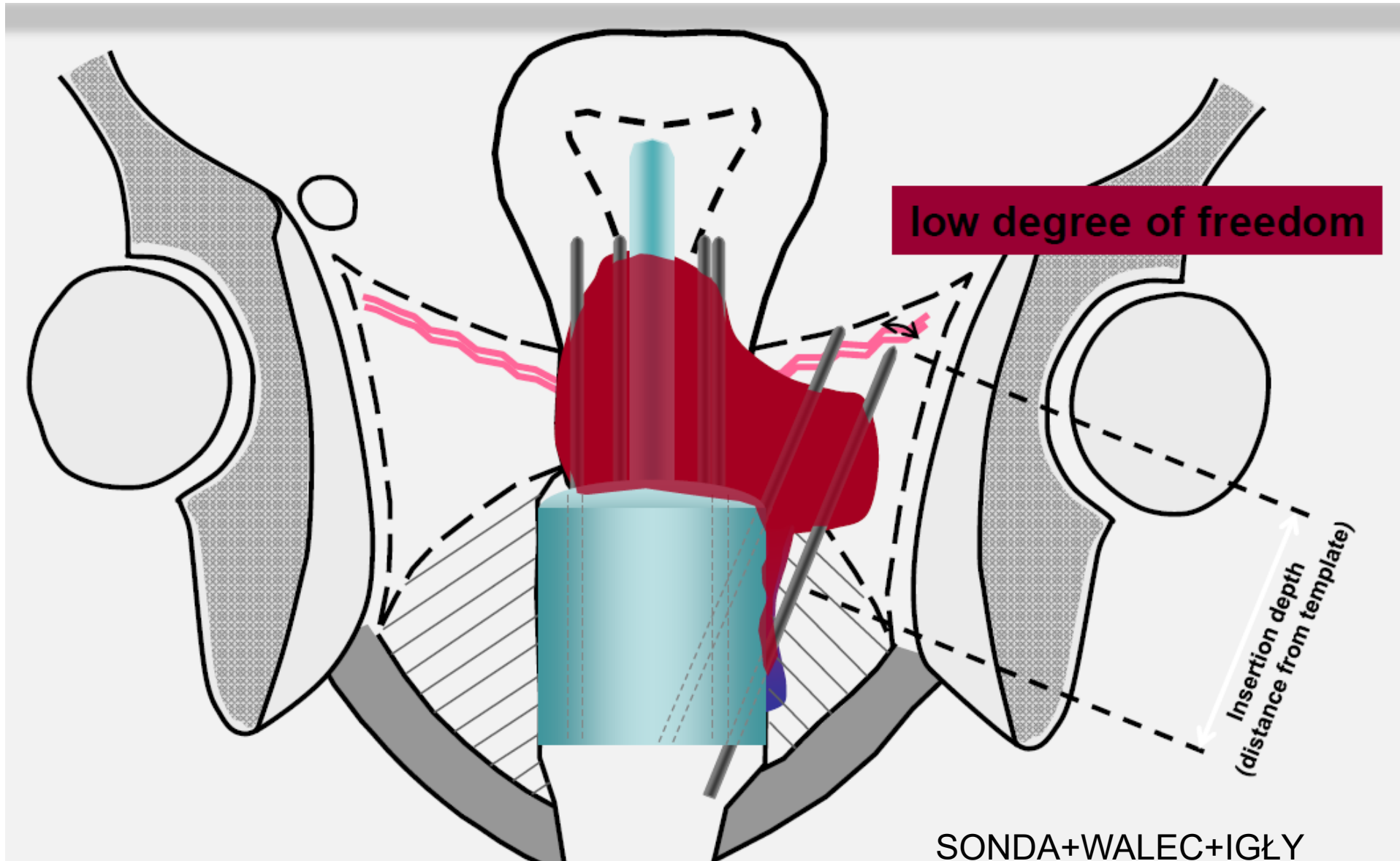
SCHEMAT REGRESJA GUZA



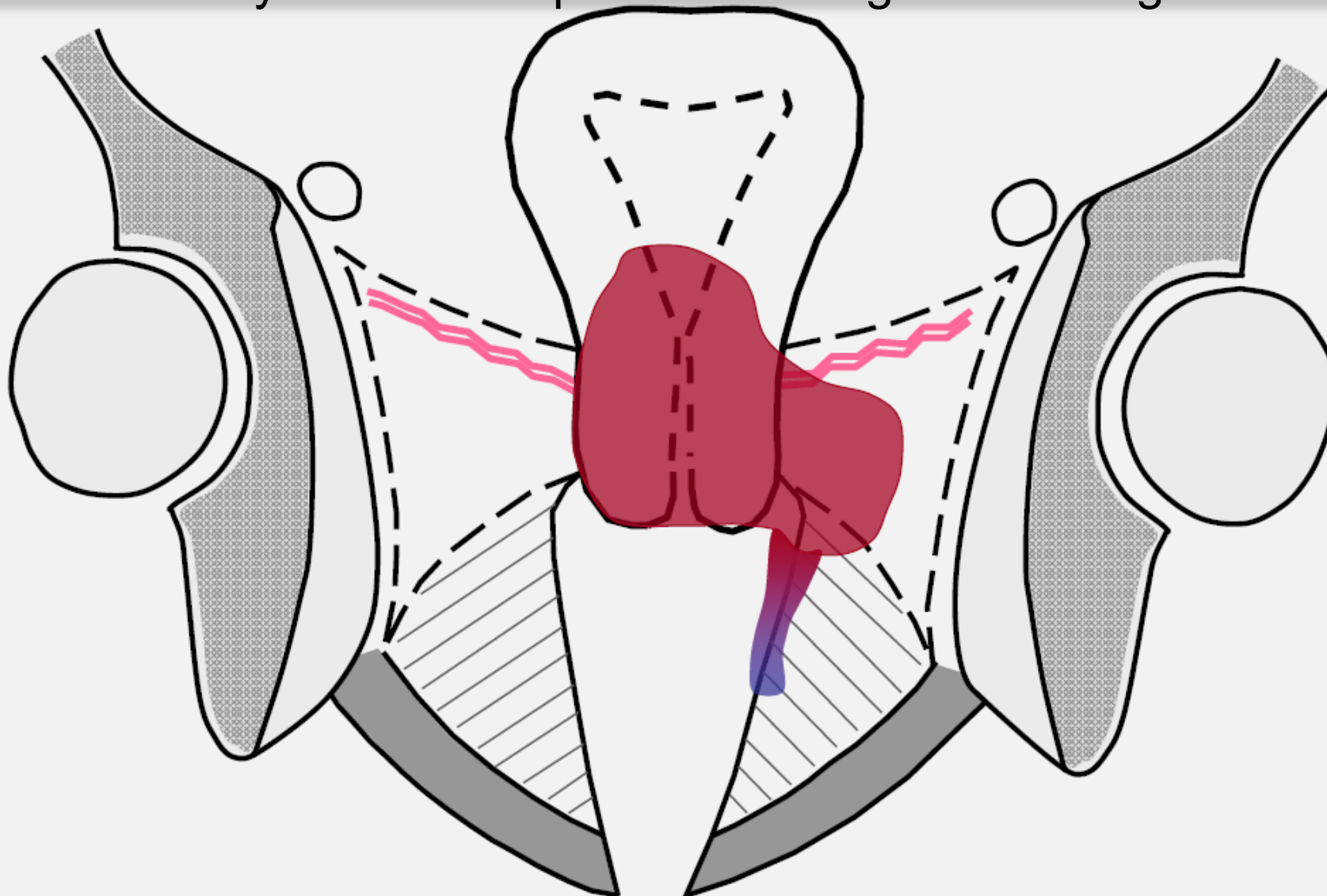
SCHEMAT REGRESJA GUZA



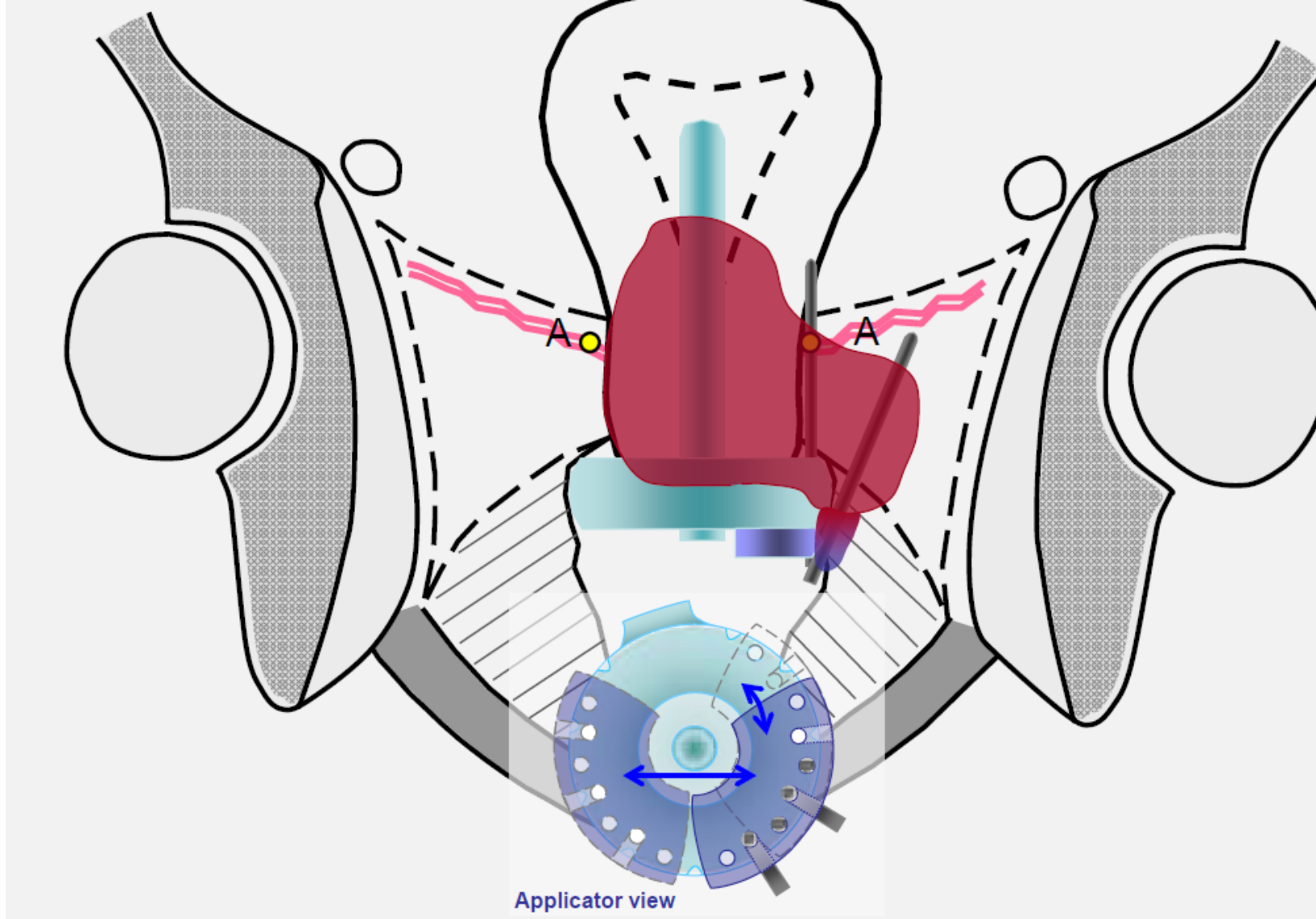
SCHEMAT REGRESJA GUZA



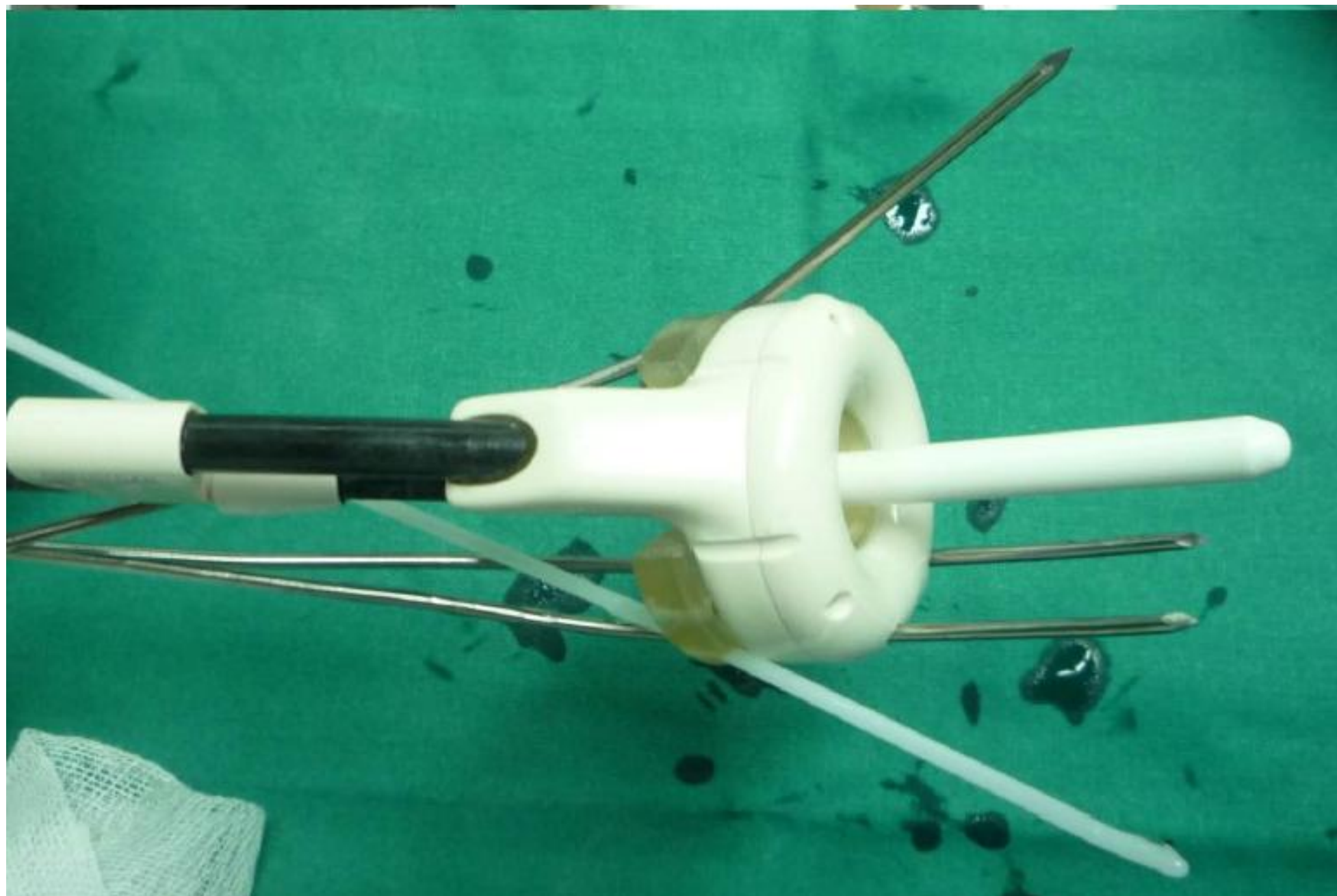
Aplikator stosowany przy zajętych przymaciczach
Dodatkowy szablon do prowadzenia igieł równoległe i skośnie

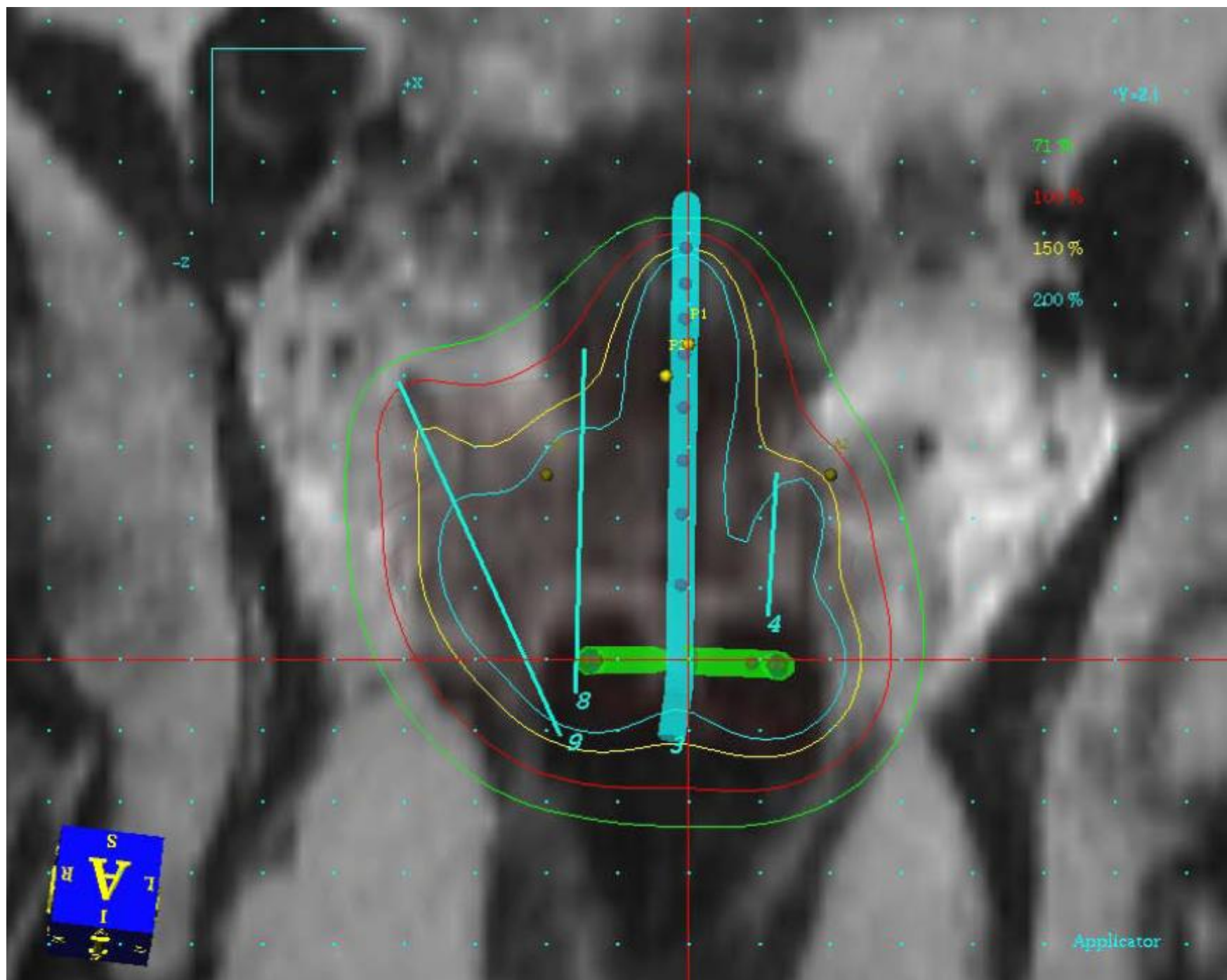


Aplikator stosowany przy zajętych przymaciczach
Dodatkowy szablon do prowadzenia igieł równoległe i skośnie

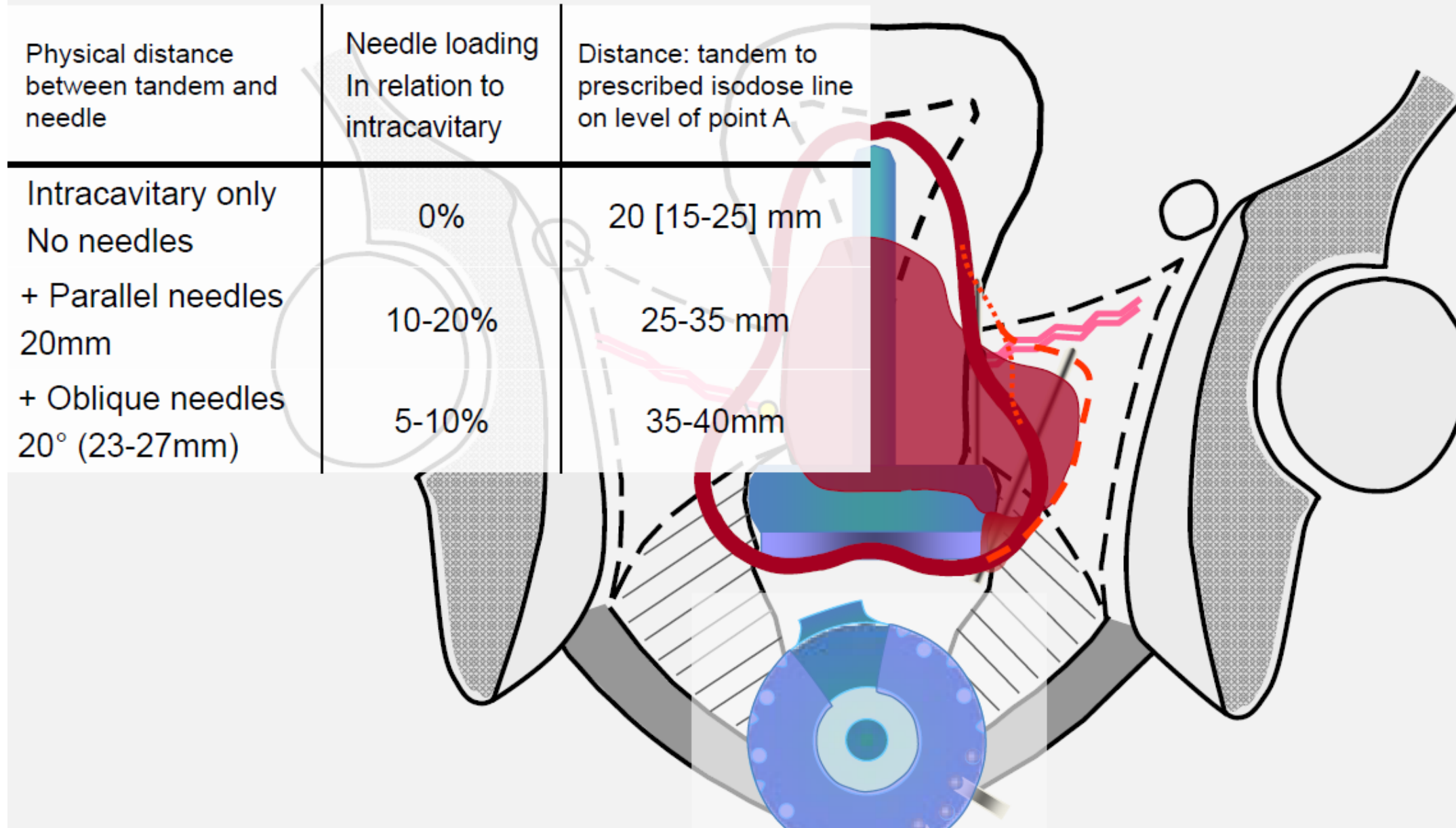


Aplikator Vienna II





Joint Vienna-II project Vienna and Mumbai



Dosimetric Findings



	IC	Vienna 1	Vienna 2
#Patients	22	22	31
TRAK (cGy)	1.7±0.3	1.9±0.2	2.0±0.5 [1.2-3.2]
HR-CTV Vol. (cm ³)	34±17	44±27	70±40 [23-211]
HR-CTV D90 (Gy _{αβ10})	87±10	96±12	87±5 [76-98]
HR-CTV D98 (Gy _{αβ10})			76±5 [67-86]
Bladder D _{2cc} (Gy _{αβ3})	83±9	83±14	83±9 [68-100]
Rectum D _{2cc} (Gy _{αβ3})	64±6	66±6	65±7 [50-80]
Sigmoid D _{2cc} (Gy _{αβ3})	63±7	67±7	66±7 [53-78]

¹ Kirisits et al Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005

² Kirisits et al Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006

³ Berger et al „Vienna-II“ recent analysis 2013

(Planning Aim -> 85Gy_{αβ10} to HR-CTV)

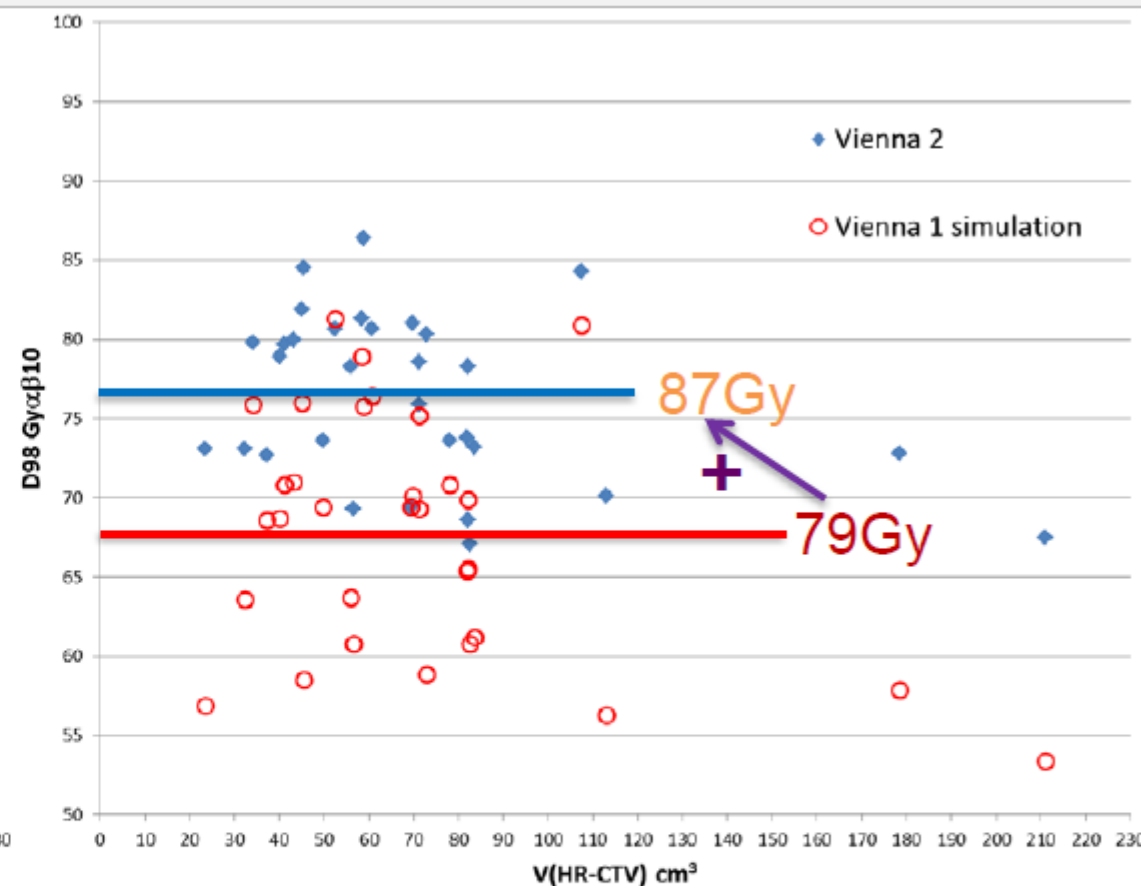
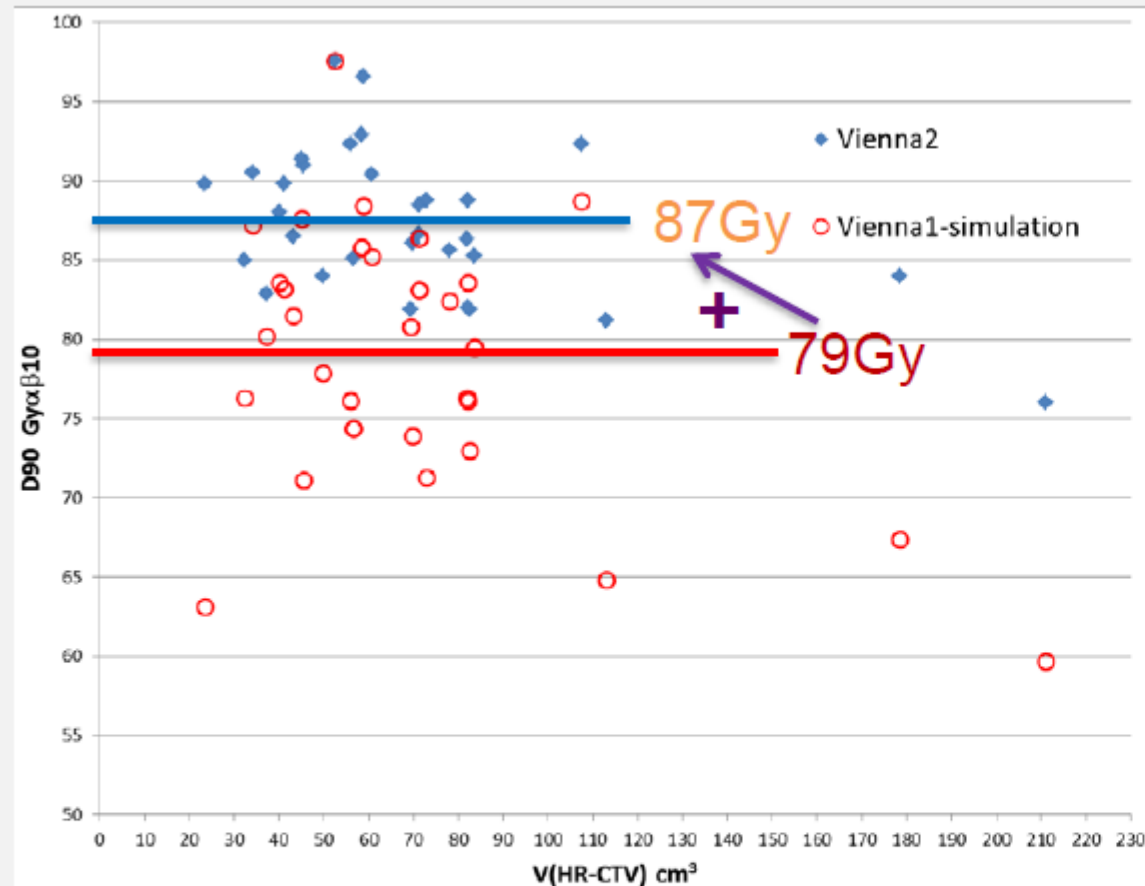
D. Berger et al „Vienna-II“ recent analysis 2013

31 pts treated in Vienna

17 pts treated in Mumbai

parameter	units	Vienna-II mean±1SD	Vienna-I optimization only mean±1SD	mean diff.±1SD	Vienna-II mean ±1SD	Vienna-I optimization only mean±1SD	mean diff. ±1SD
HR-CTV							
Vol	[cm³]	70,6±39,5			62,1±22,7		
D100	[Gy _{abs10}]	66,8±5,3	60,5±5,7	-6,2±3,9	62,7±5,8	55,3±4,1	-7,4±6,2
D98	[Gy _{abs10}]	70,4±5,3	67,8±7,7	-8,6±3,0	71,9±8,1	62,0±7,1	-9,9±7,3
D90	[Gy _{abs10}]	87,4±4,7	78,9±8,4	-8,5±6,4	82,7±9,6	70,9±9,9	-11,8±8,8
V100	[%]	82,3±4,1	83,1±9,8	2,3±6,8	89,0±6,5	75,0±12,5	-12,0±1,0
Implant							
V(7Gy)	[cm³]	118,5±37,1	106,0±20,2	-8,7±24,5			
V(14Gy)	[cm³]	31,9±12,4	32,8±11,2	2,0±11,0			
TRAK	[cGym²/h]	2,0±0,5	1,9±0,4	-0,1±0,2			
Bladder							
D0.1cc	[Gy _{abs}]	100,9±12,5	98,6±12,2	-2,3±6,8	102,8±20,5	95,0±16,6	-7,9±13,6
D2cc	[Gy _{abs}]	82,6±8,8	81,2±8,3	-1,4±3,4	78,5±8,6	74,3±7,7	-4,2±5,2
Rectum							
D0.1cc	[Gy _{abs}]	74,0±8,0	75,3±11,2	1,3±6,9	75,1±11,9	71,3±12,0	-3,9±5,5
D2cc	[Gy _{abs}]	64,9±6,6	64,7±7,1	-0,2±2,8	62,8±7,1	59,7±6,3	-3,1±3,4
Sigmoid							
D0.1cc	[Gy _{abs}]	79,1±12,4	79,5±15,2	0,4±7,9	78,3±19,5	74,5±19,7	-3,9±9,2
D2cc	[Gy _{abs}]	66,2±7,1	65,9±7,1	-0,3±1,7	62,0±8,5	59,1±8,1	-2,9±3,4

Poprawa przy użyciu aplikatora Vienna II



D98	[Gy _{ab10}]	76,4±5,3	67,8±7,7	-8,6±6,0
D90	[Gy _{ab10}]	87,4±4,7	78,9±8,4	-8,5±6,4

CTV_{HR} V = 87cm³
D90=7.2Gy -> ~86Gy_{ab10EQD2}
D98=5.4Gy -> ~72Gy_{αβ10EQD2}
D50 = 11.6Gy -> ~127Gy_{ab10EQD2}

Bladder D_{2cc} = 7.4Gy -> ~100Gy_{ab3EQD2}
D_{0.1cc} = 8.5Gy -> ~120Gy_{ab3EQD2}

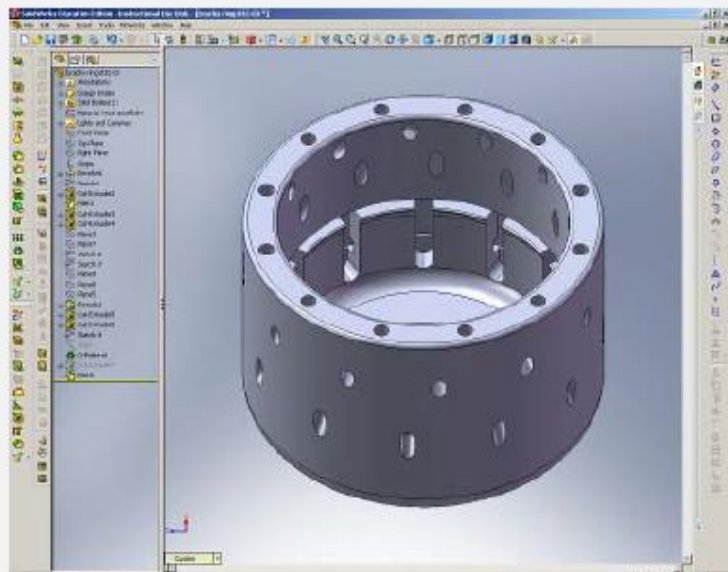
Rectum D_{2cc} = 4.5Gy -> ~71Gy_{ab3EQD2}
D_{0.1cc} = 5.3Gy -> ~79Gy_{ab3EQD2}

Dose Distribution of a Vienna-II Implant (TRAK=0.54U per Fr. ; V7Gy=127cm³ / V14Gy=38cm³)

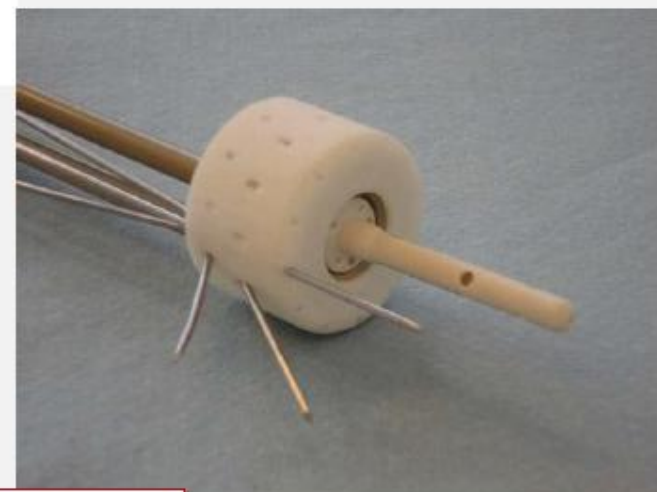
INDYWIDUALNE APLIKATORY DO BRACHYTERAPII

3D Printing

Virtual applicator



New applicator

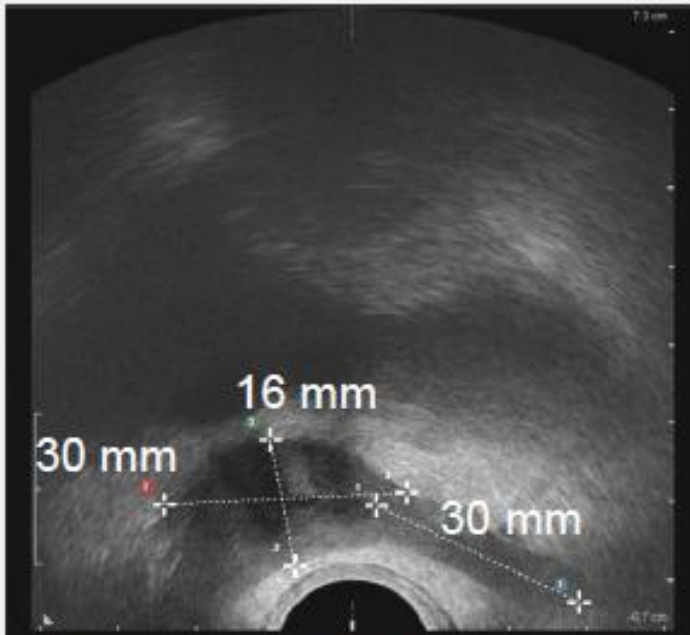


264 patients with tumour mapping Ljubljana, Vienna, Aarhus

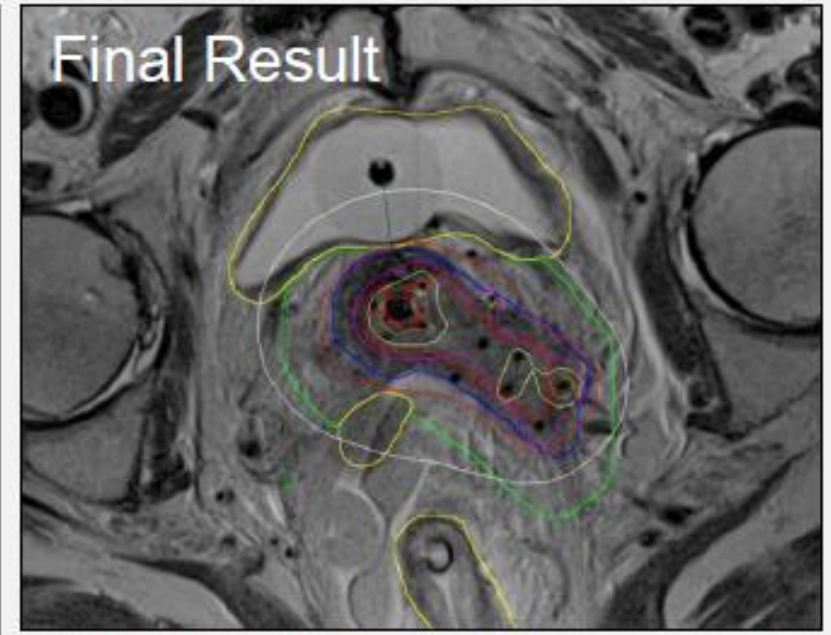
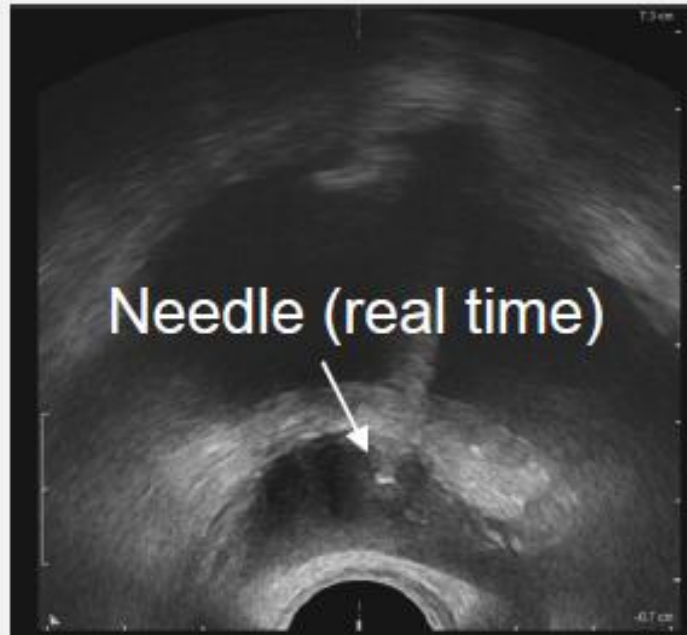
Provided by Primoz Petric and Jacob Lindegaard Ljubljana/Aarhus

USG WYNIKI W CZASIE BRACHYTERAPII

Rak szyjki macicy
Ocena wielkości guza i topografii



Transrectal Ultrasound

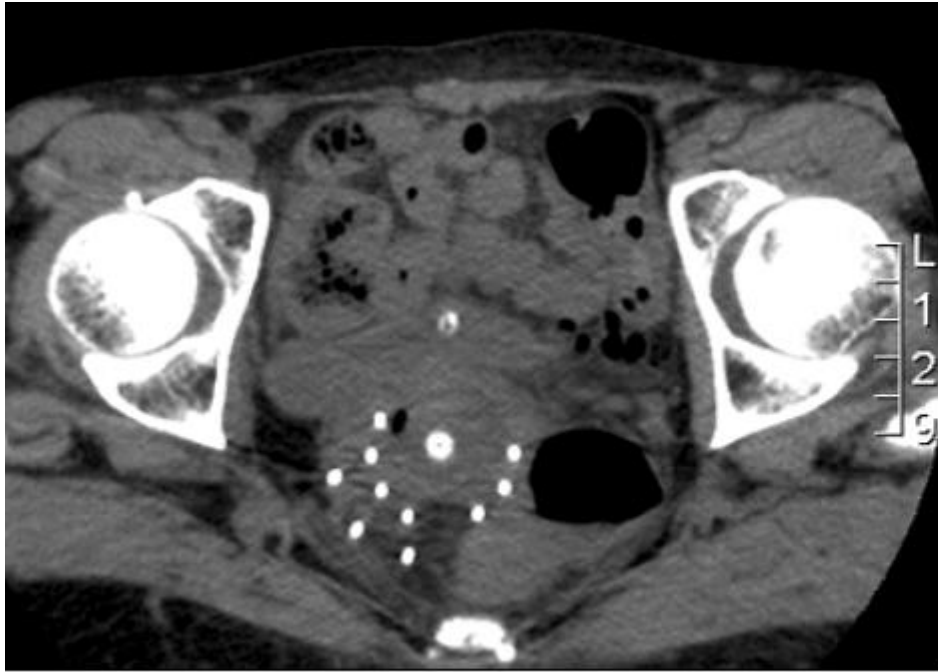


T2W FSE MRI (same patient)

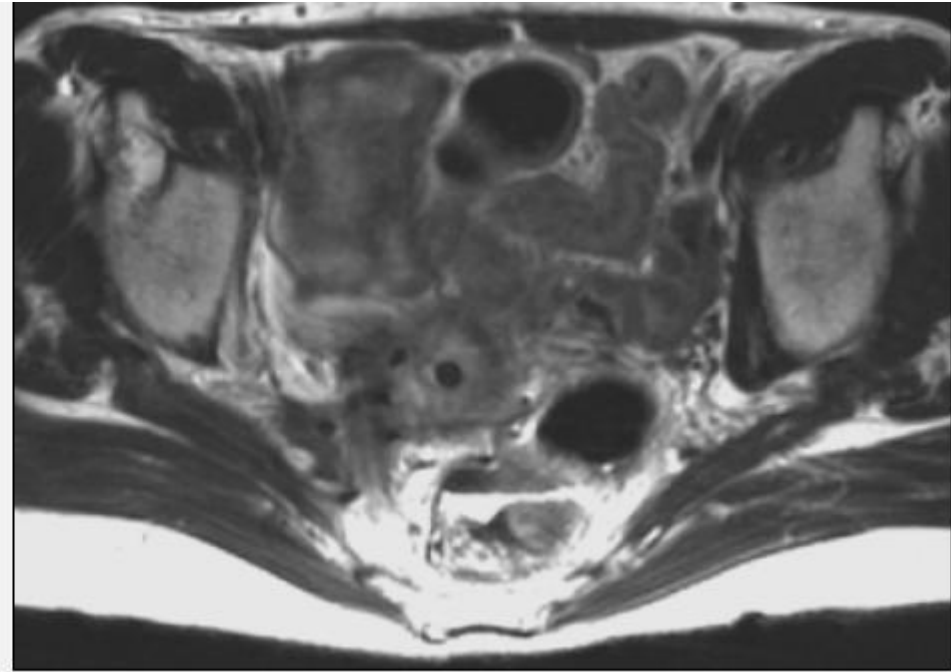
Decyzja o technice aplikacji, sposobie obrazowanie, celu leczenia

TK
WYNIKI W CZASIE BRACHYTERAPII

Rak szyjki macicy
Ocena wielkości guza i topografii



Native CT (no contrast)



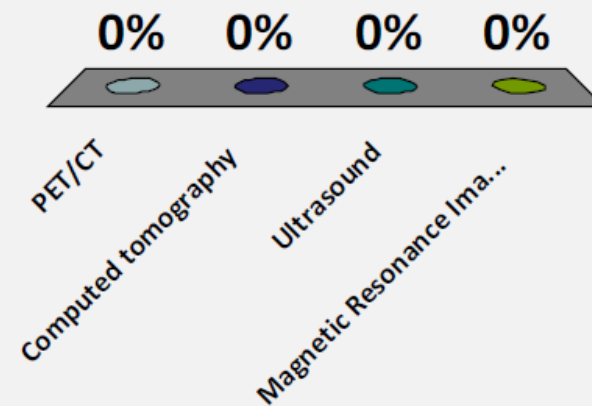
T2W FSE MRI (same patient)

WNIOSKI:

- ❖ Techniki śródkankowe stosowane kiedy sama technika dojamowa nie daje odpowiedniego pokrycia targetu
- ❖ Dostępne kilka podejść (różne aplikatory i metody obrazowania)
- ❖ Zadanie:
kontrola nad implantacją/ kilka igieł/ planowanie leczenia oparte o MRI
- ❖ Kilka warunków wstępnych przed implantacją
(odpowiedni sprzęt i doświadczenie)
- ❖ Dostosowanie techniki aplikacji do topografii w czasie brachyterapii
- ❖ Większa część przypadków może być leczona prostymi technikami
- ❖ Trwający rozwój nowoczesnych aplikatorów (ograniczenia)

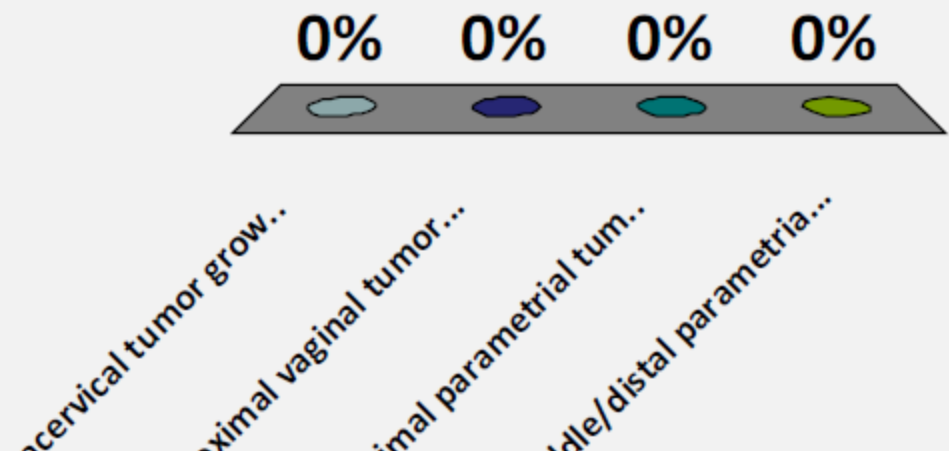
Which imaging modality is providing real-time guidance for interstitial applications?

- A. PET/CT
- B. Computed tomography
- C. **Ultrasound**
- D. Magnetic Resonance Imaging

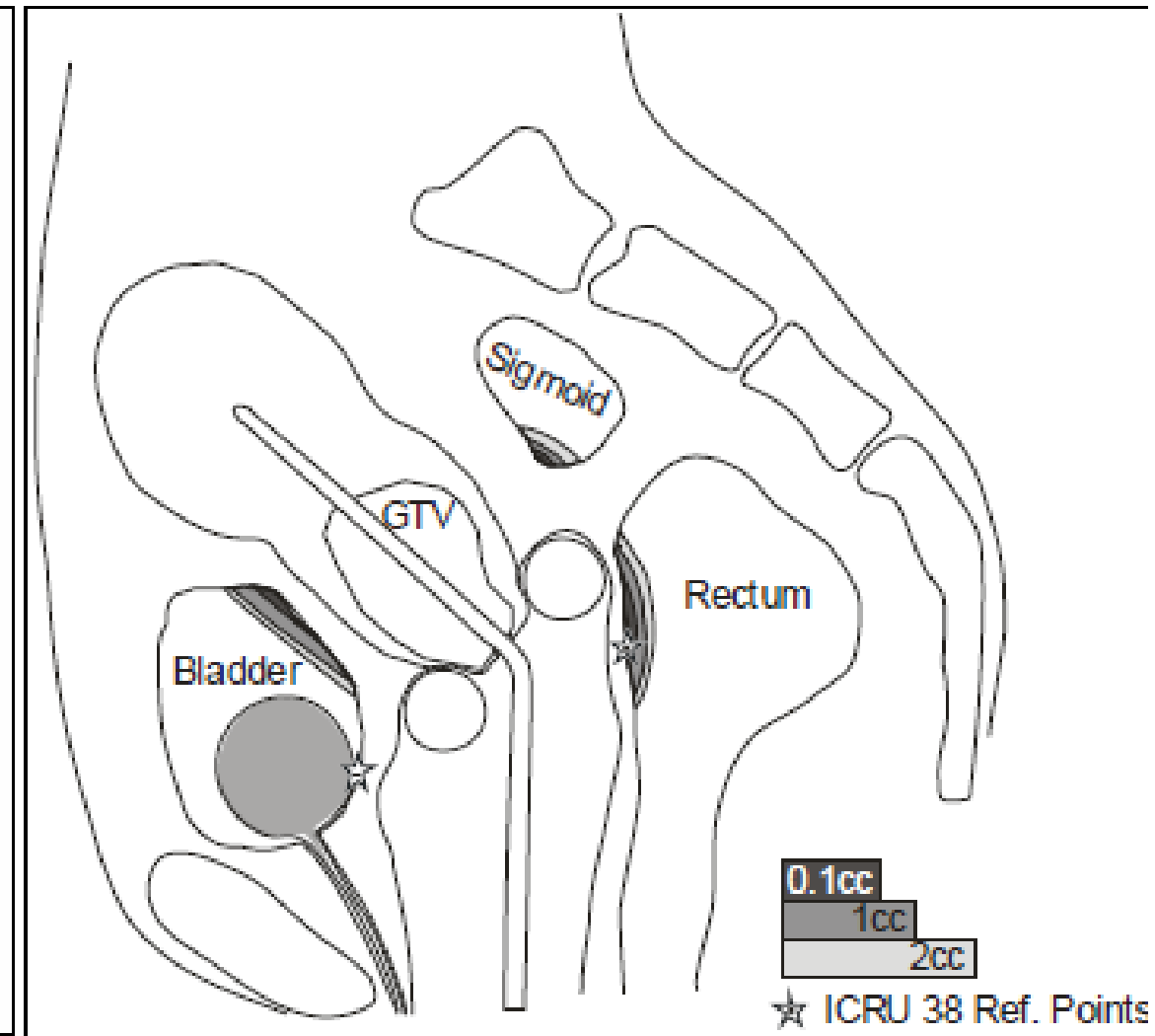
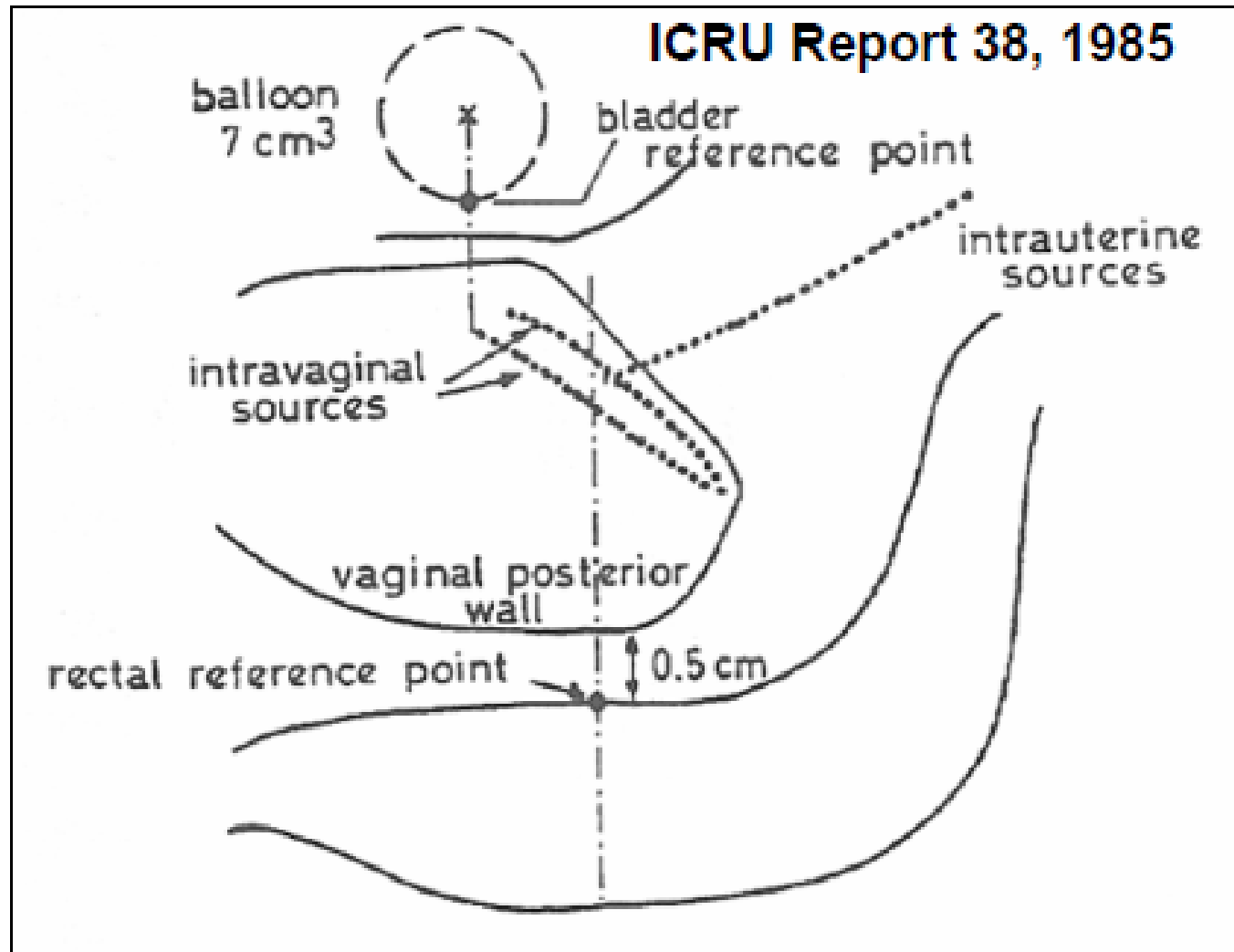


What are potential limitations for pure intracavitary techniques?

- A. Extracervical tumor growth in general
- B. Proximal vaginal tumor growth
- C. Proximal parametrial tumor growth
- D. Middle/distal parametrial tumor extension or unfavourable topography e.g. relation to the applicator (e.g. asymmetrical tumors)



Radioterapia 3D – od dawki w punkcie do dawek objętościowych

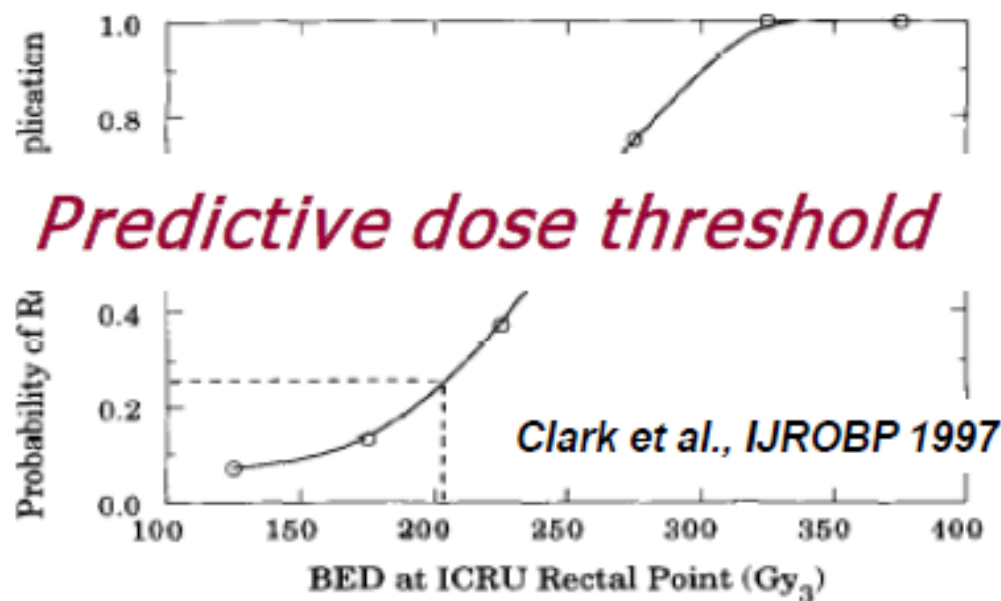


Radioterapia 2D – dawka punkcie i skutek



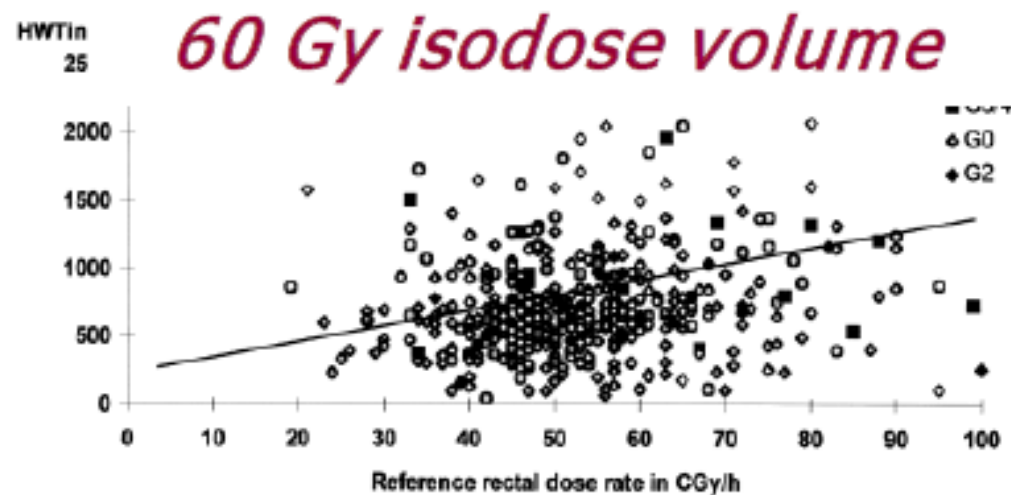
The matter of dose

Perez et al., IJROBP 1999



Predictive dose threshold

Clark et al., IJROBP 1997



60 Gy isodose volume

$y = 6.86x + 411.5$ ($p =$ Barillot et al., IJROBP 2000)

Strategie pooperacyjne - Średnie ryzyko

Pierwsze pytanie: obserwacja czy RT?

- RT wskazana w przypadkach wysokiego ryzyka (HIR)
 - ✓ brak przewagi chirurgii
 - ✓ PORTEC 1: współczynnik wznowy lokalnej z 23 do 5 %
 - ✓ GOG-99:
 - any local recurrence???? z 27 do 13%
 - initial?? początkowe wznowy lokalne od 13 do 5%
- RT może być pominięta dla przypadków niskiego ryzyka (LIR)
około 50% przypadków

Drugie pytanie: EBRT czy BT?

Two phase III trials

(Nout R, et al.; PORTEC 2; Lancet 2009 Sorbe B, et al. IJROBP 2012)

Radioterapia 2D – dawka punkcie i skutek

	Odbytnica	Esica	Pęcherz	Górna część pochwy
Ogólny Współczynnik komplikacji	2% – 35%	2% - 7% ?	5% - 25%	>30%
Współczynnik komplikacji ciężkich	3% - 10%	1%- 2% ?	1% - 4%	5% - 20%
LDR dawki max	75Gy	?	Sprzeczne dane (80-90Gy)	140% - 200% dawki w pkt.A
HDR dawki max	80% dawki w punkcie A na frakcje	?	100% punkt A ?	140% - 200% dawki w pkt.A
Inne ograniczenia	Moc dawki Dawka/objętość Napromieniana długość pochwy	?	Moc dawki	Napromieniana długość pochwy

Radioterapia 3D – dawka w objętości i zachorowalność? (morbidity)

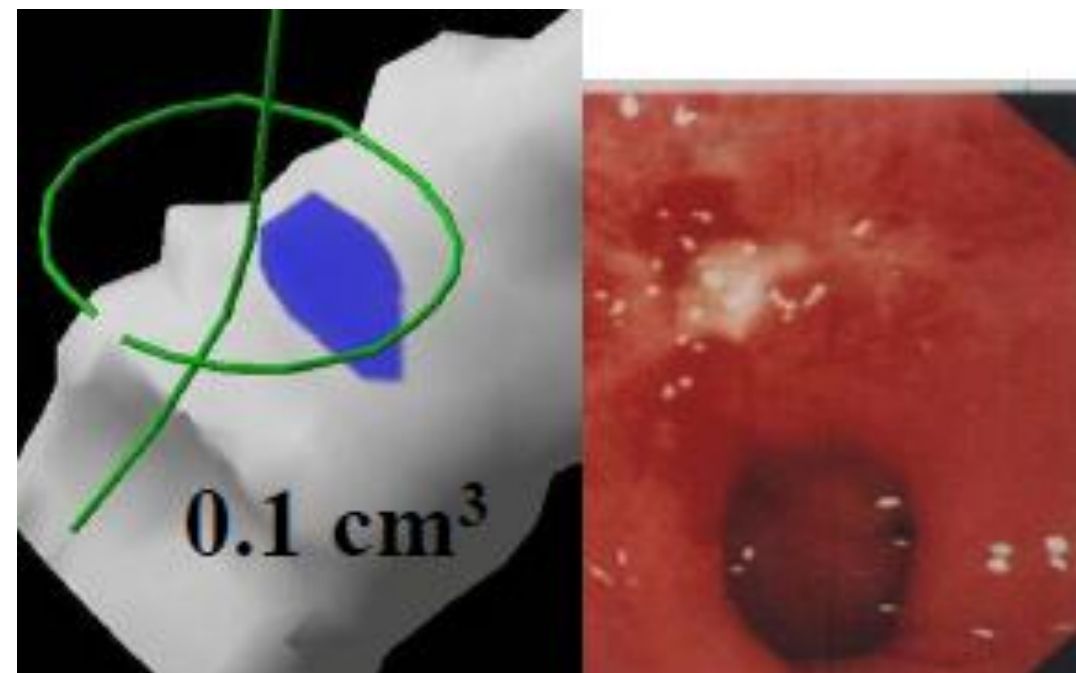
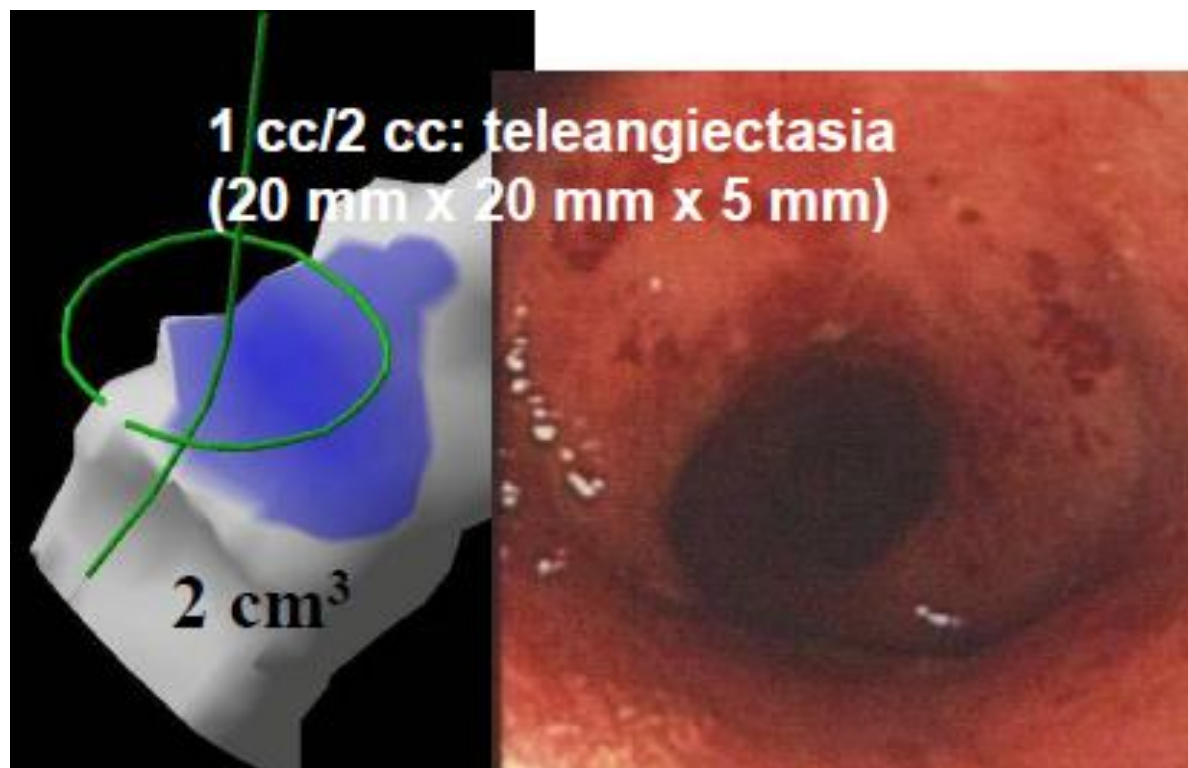
Dawka maksymalna:

- Brak odpowiednich klinicznych punktów końcowych (clinical endpoint) w 3D BRT

*Określone objętości - dawki tolerancji (dawka całkowita)
„minimalna dawka dla najbardziej narażonej tkanki”*

0,1cm³ – dawka maksymalna

Owrzodzenie/przetoka

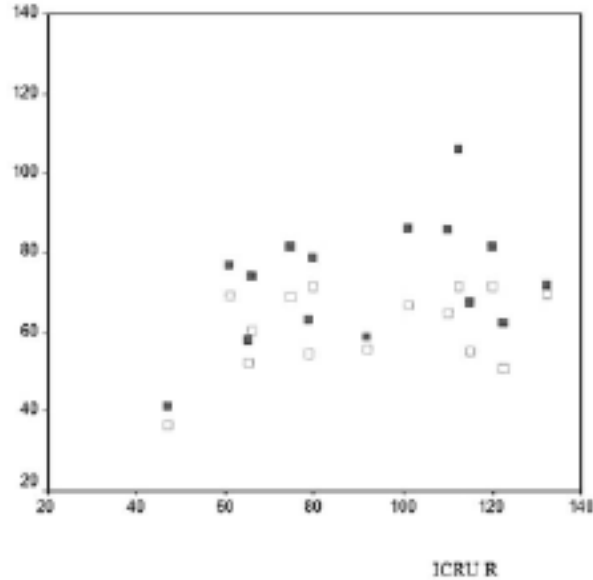


>5cm³ zwłóknienie

GYN GEC ESTRO Recommendations (II)
Radiath. Oncol. 2006

Radioterapia 3D – dawka w objętości vs 2D – dawka w punkcie **ODBYTNICA**

Vienna 22 pts

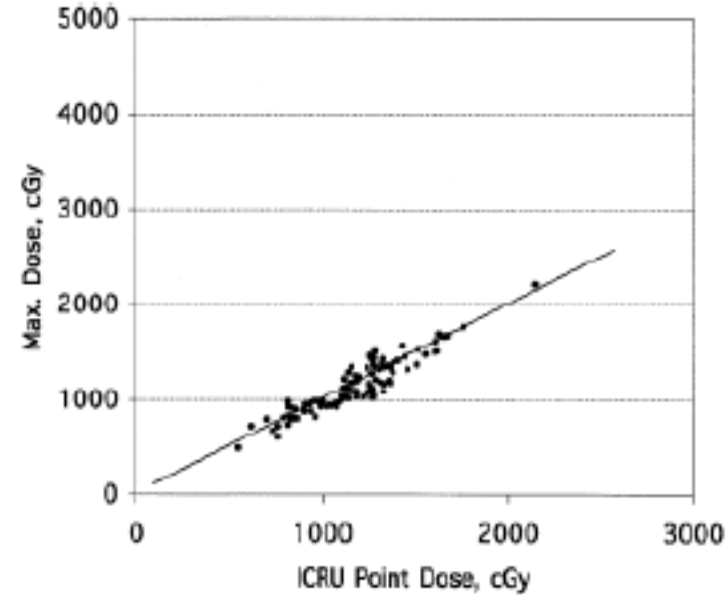


RICRU : 69 ± 13 Gy

D2cc : 60 ± 8 Gy

Mean ratio : 0.92

Houston 93 pts



Mean difference between D2cc and RICRU

$2,1 \text{ Gy} \pm 3,4 \text{ Gy}$

Wachter-Gerstner N et al. Radiother Oncol 2003;68:269

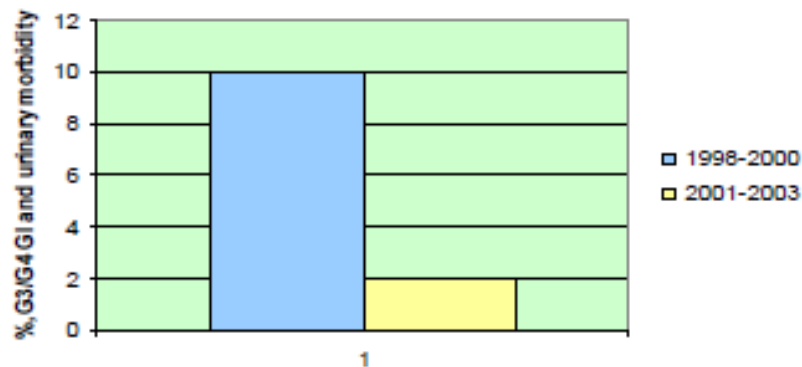
Pelloski CE. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:131-137–276.

Kirisits et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:901-911

Radioterapia 3D – dawka w objętości i zachorowalność? (morbidity)

WYNIKI WIEDEN

LENT/ SOMA	G1, n	G2, n	G3, n	G4, n
BLADDER	7	11	1	2
RECTUM/ SIGMOID	2	7	2	2
SMALL BOWEL/COLON	5	0	0	0
VAGINA	78	36	5	0



•145 consecutive patients (1998-2003)

D2cm³

Bladder 95 Gy EQD2

Rectum 55 Gy EQD2

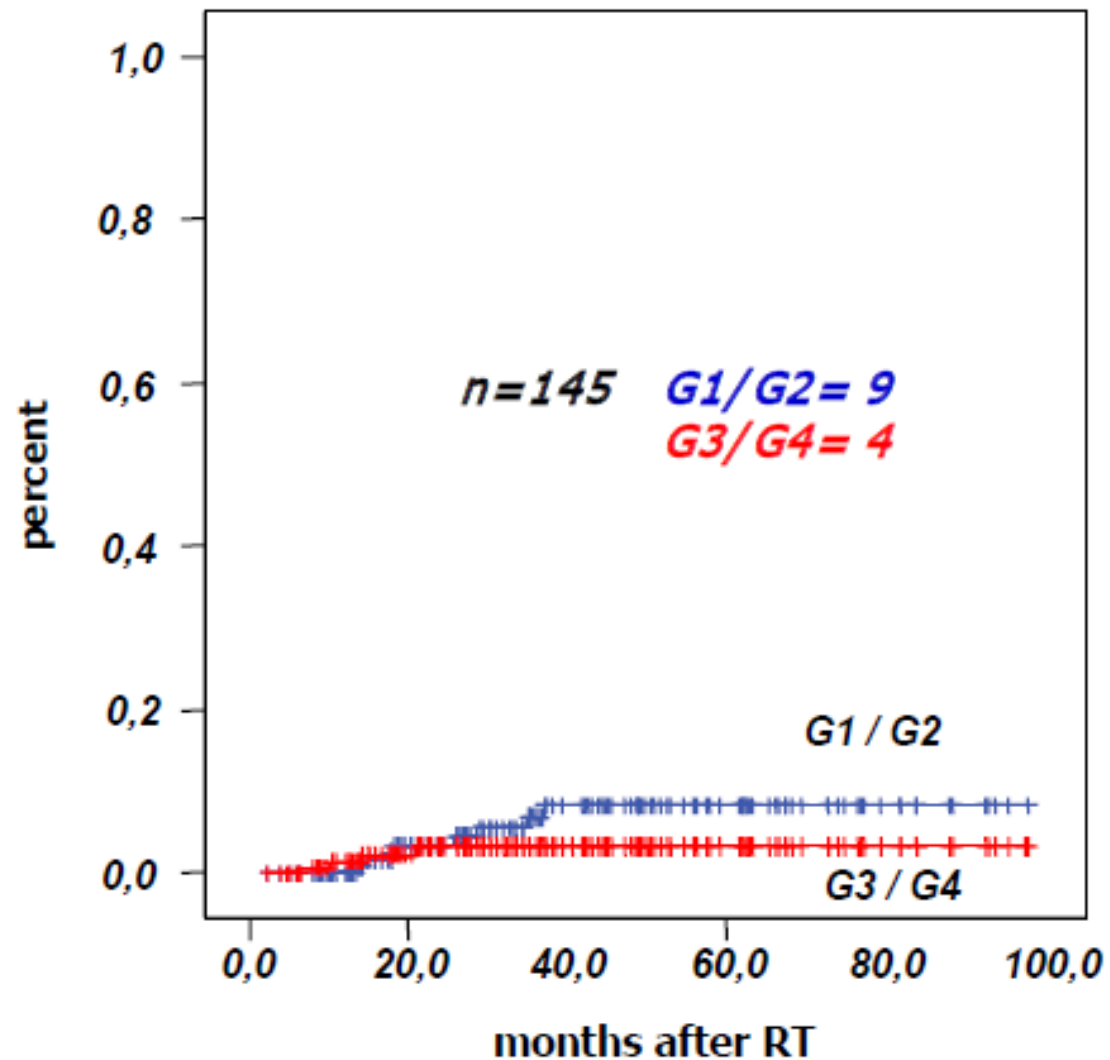
Sigmoid 62 Gy EQD2c

Dose escalation from 81 to 90 Gy
and volume adaptation

**ACTUARIAL SEVERE (G3/G4)
OVERALL MORBIDITY RATE
(GASTROINTESTINAL AND
URINARY)**

RECTOSIGMOID

ACTUARIAL LATE SIDE EFFECTS (LENT/SOMA)

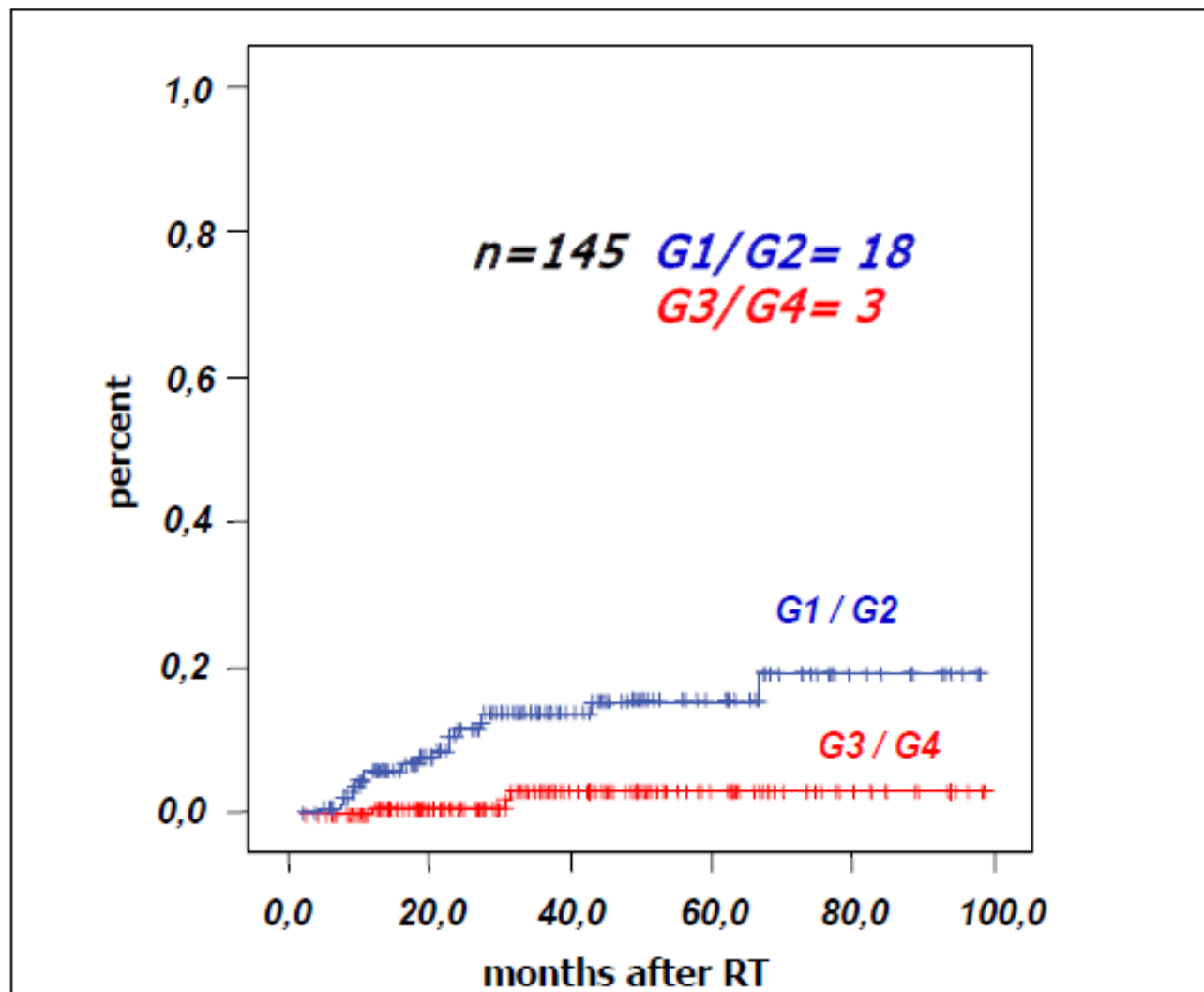


Radioterapia 3D – dawka w objętości i zachorowalność? (morbidity)

WYNIKI WIEDEŃ

BLADDER

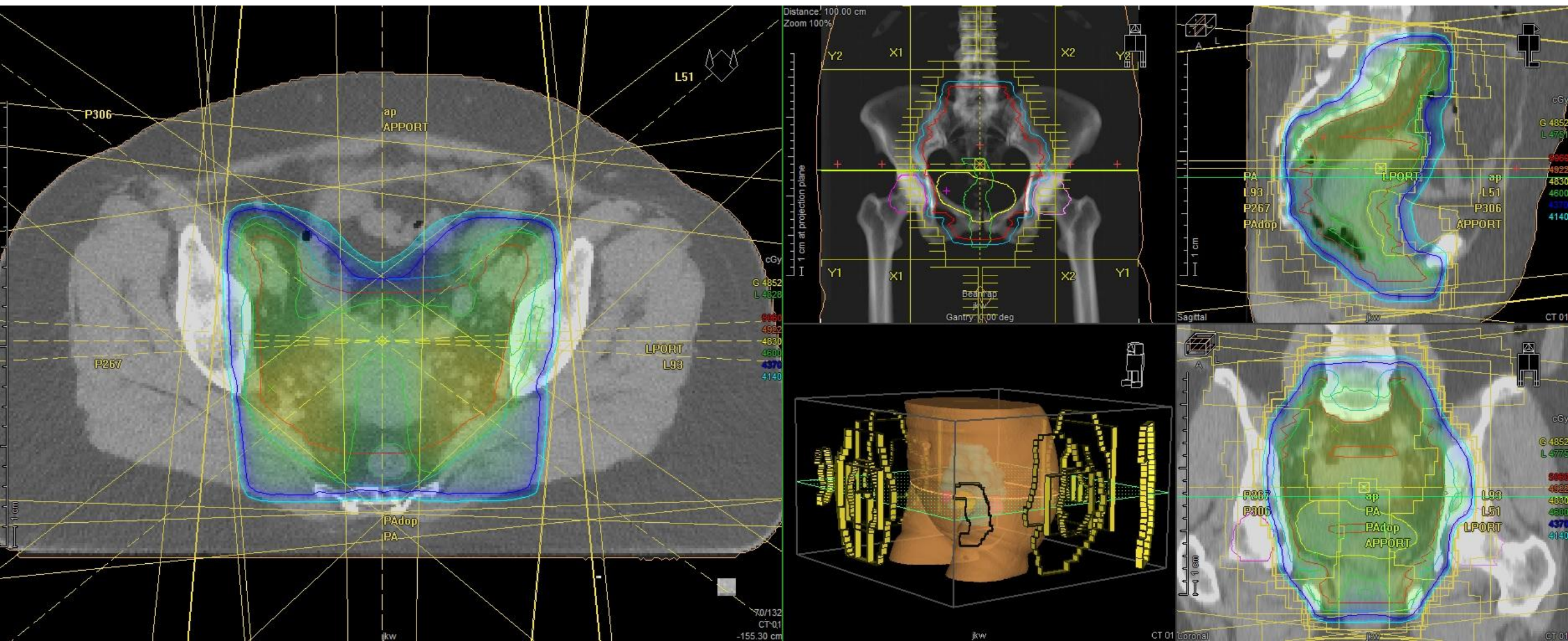
ACTUARIAL LATE SIDE EFFECTS (LENT/SOMA)



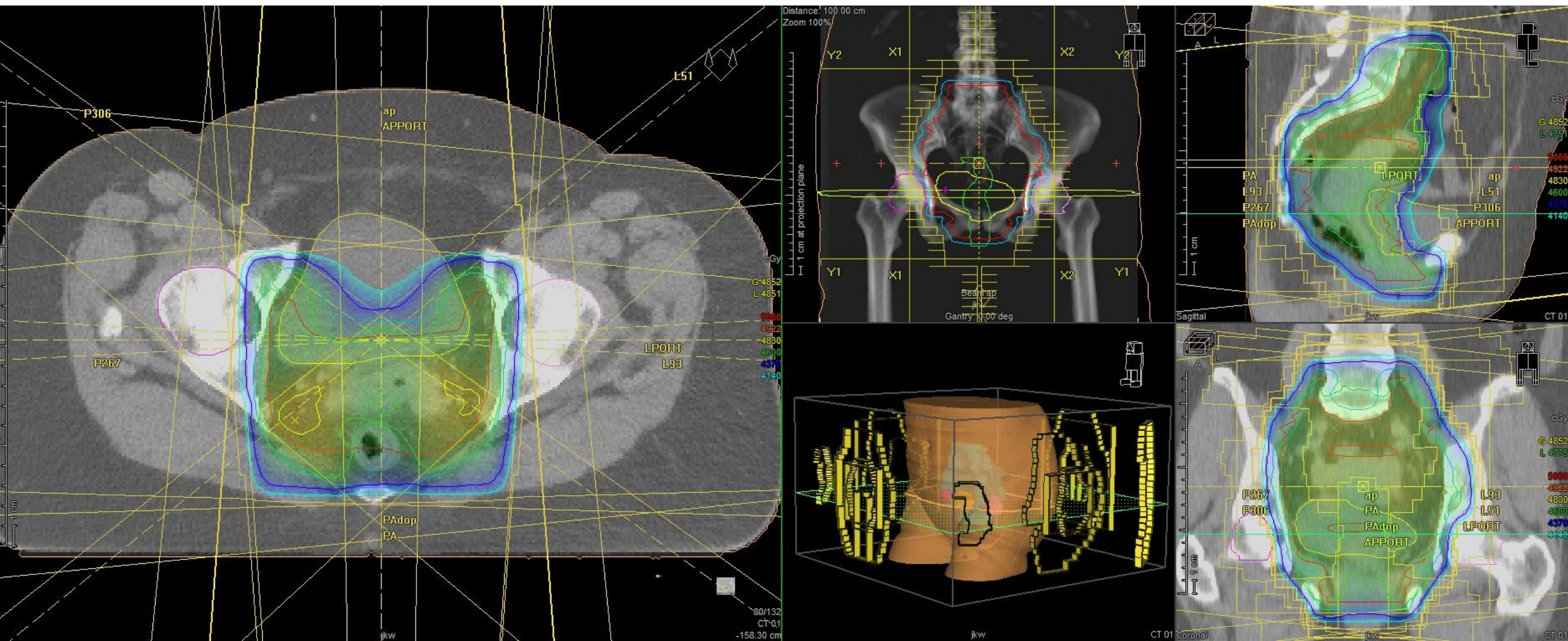
DOŚWIADCZENIA KCO

TELETERAPIA

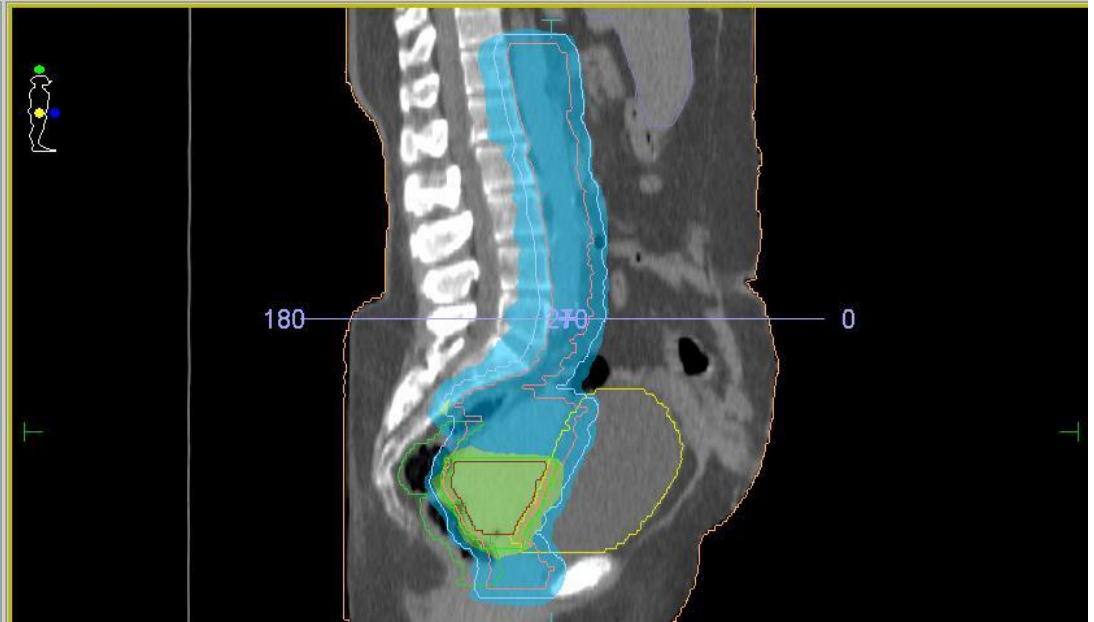
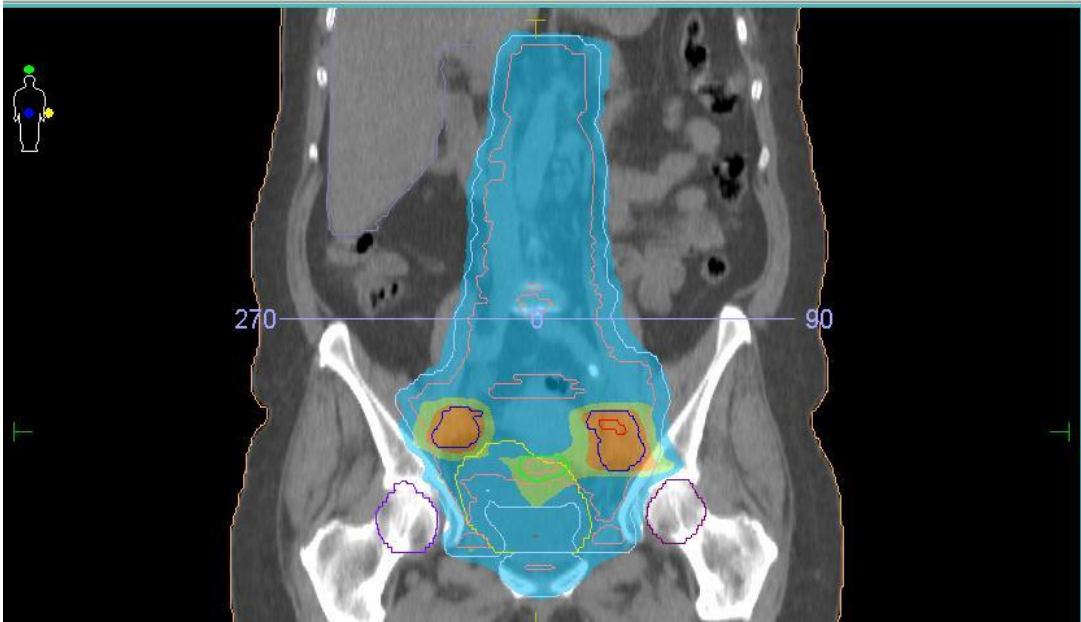
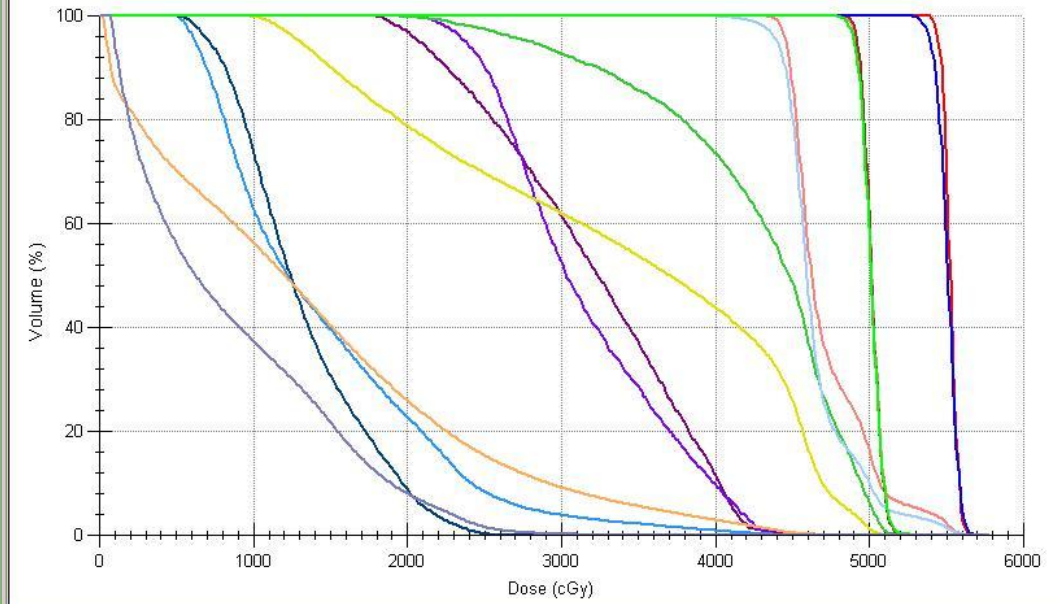
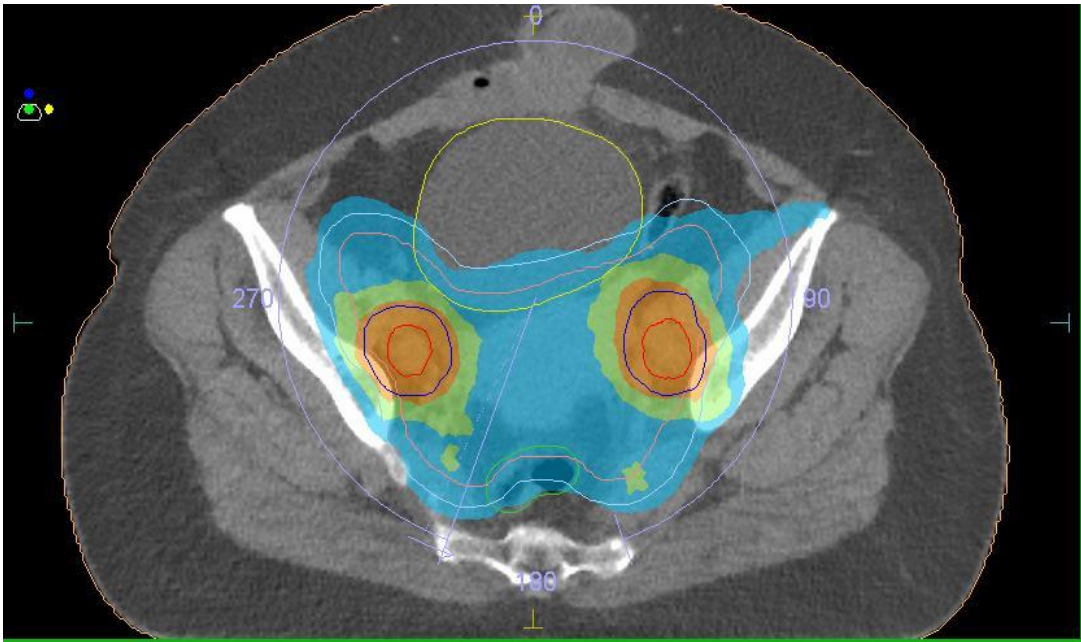
3D CRT



3D CRT

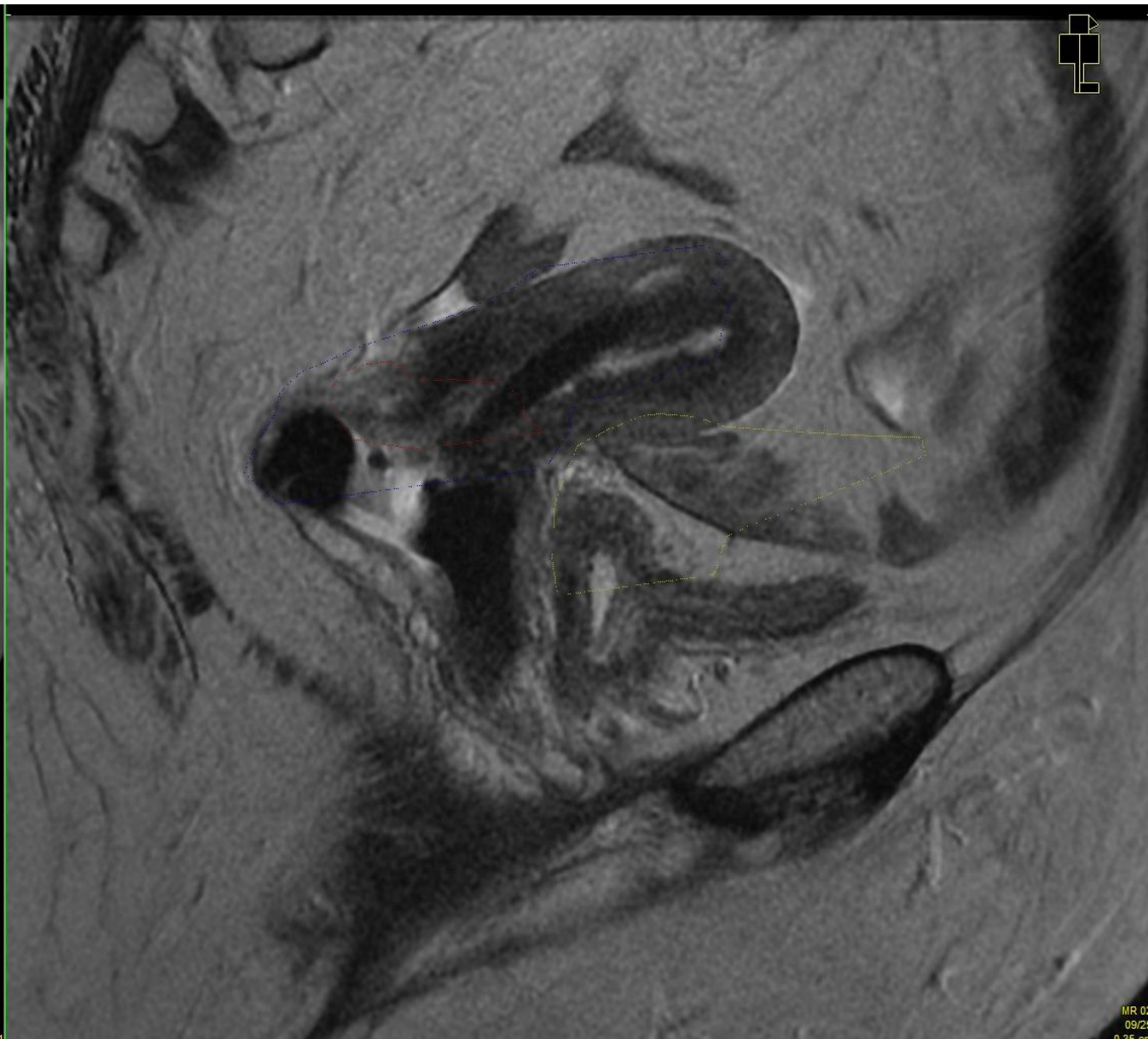
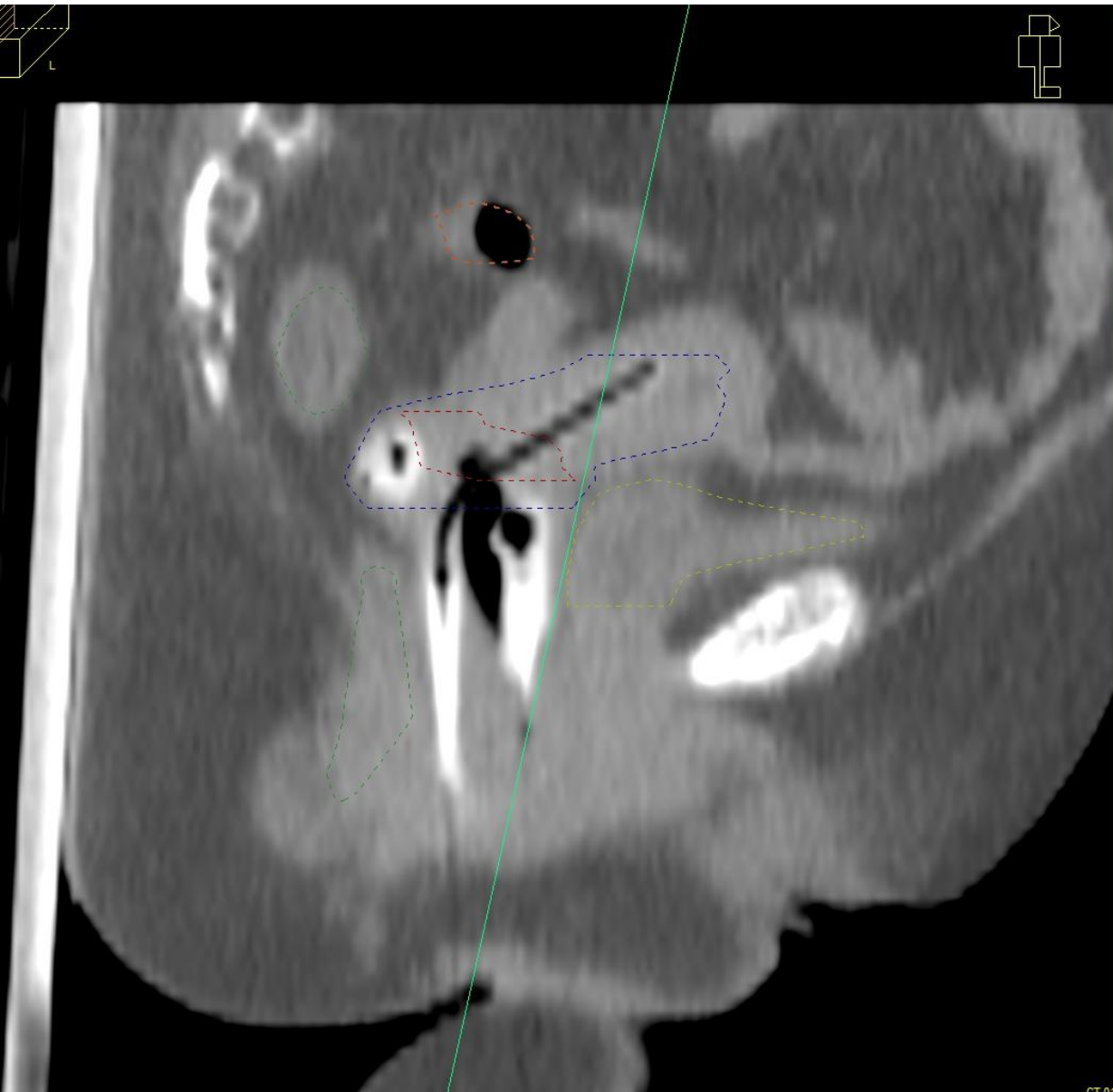


VMAT - SIB

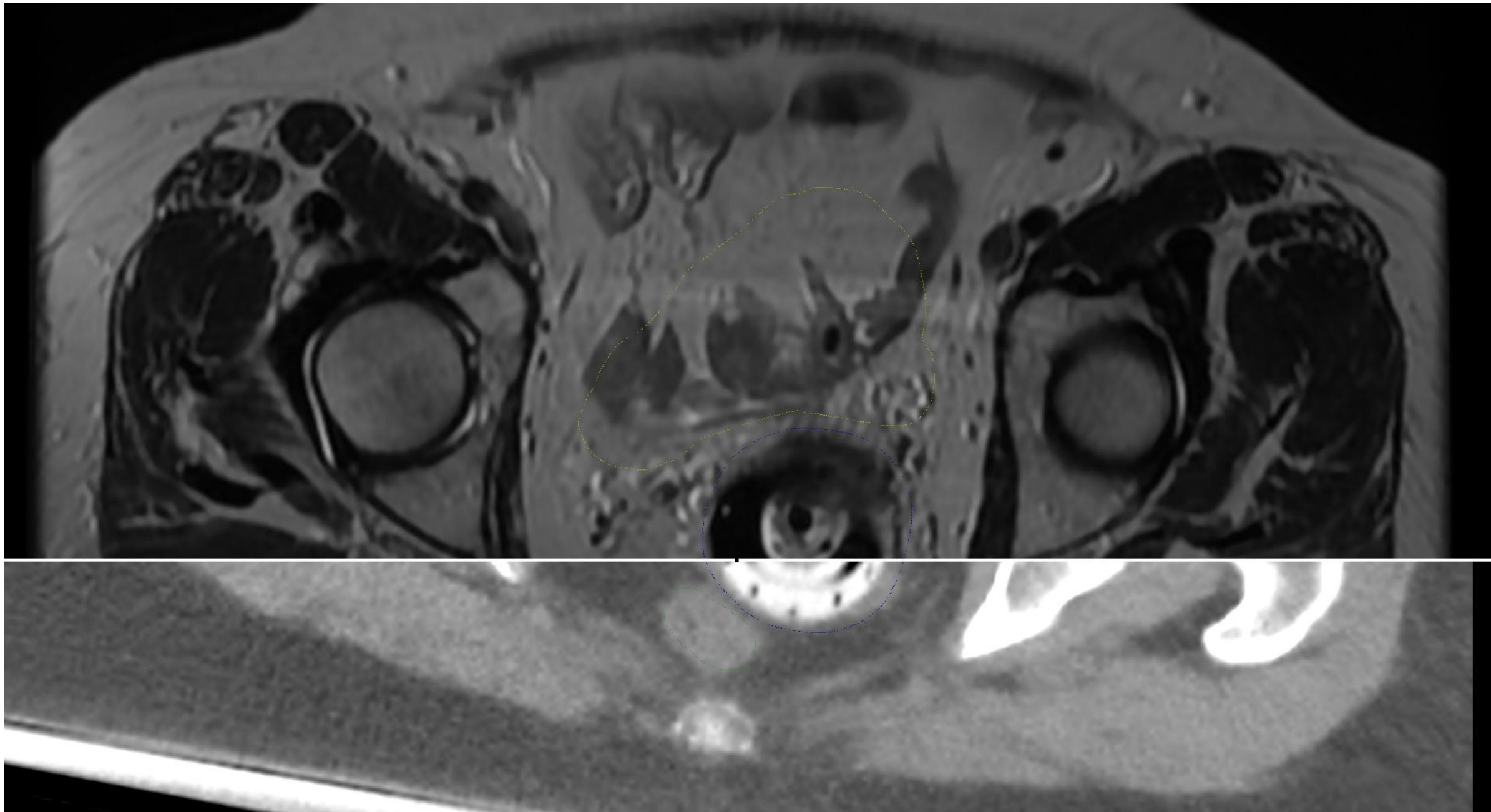


DOŚWIADCZENIA KCO

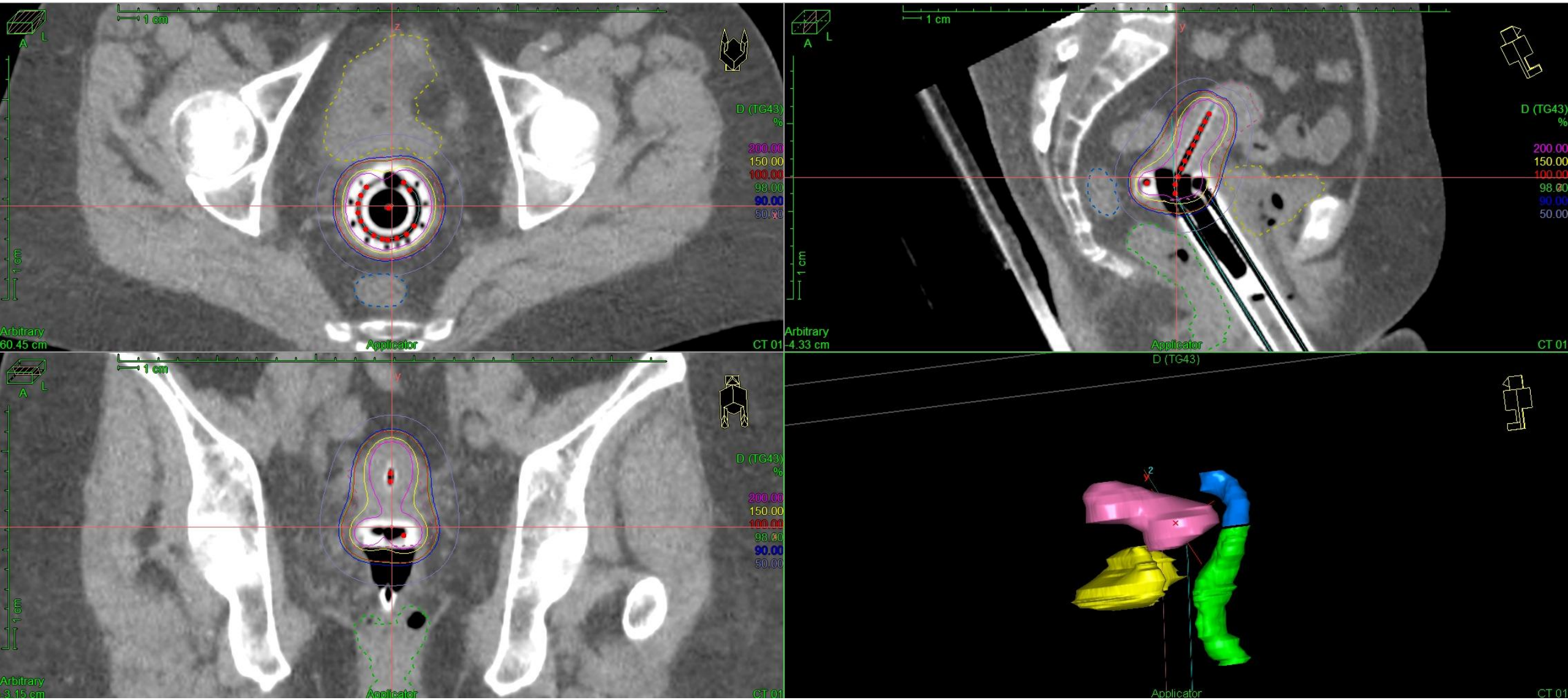
BRACHYTERAPIA



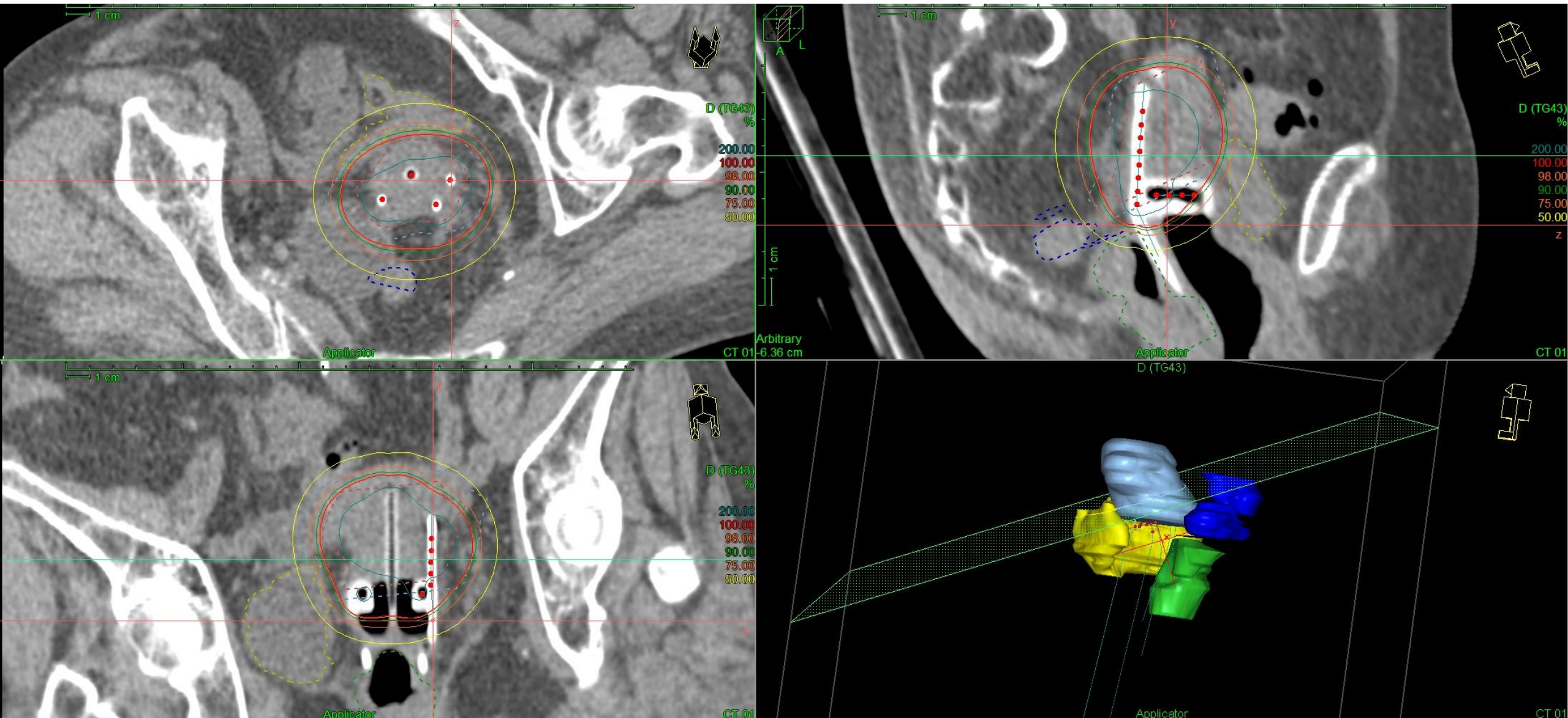
SONDA + RING - FUZJA DO PLANOWANIA BRT



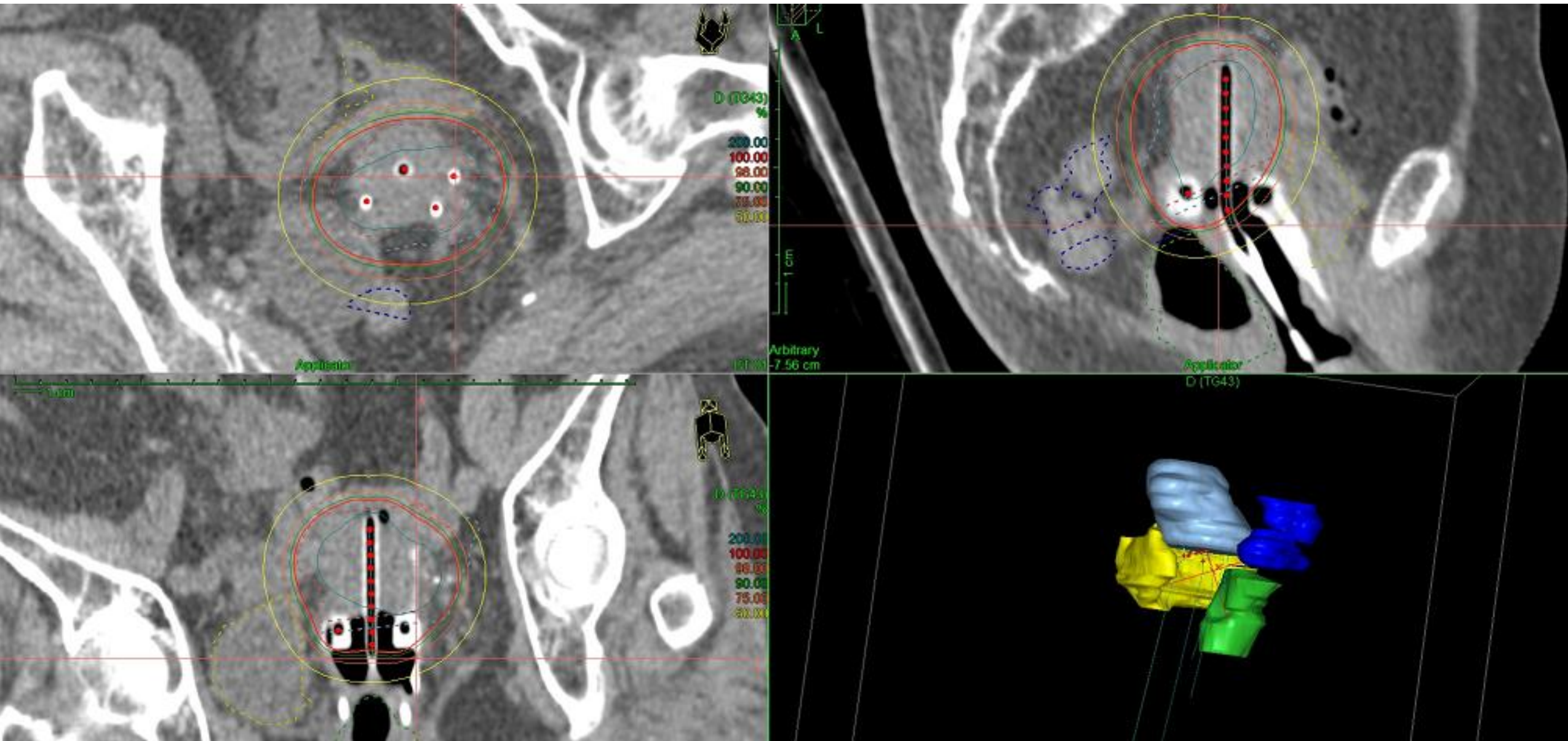
SONDA + RING



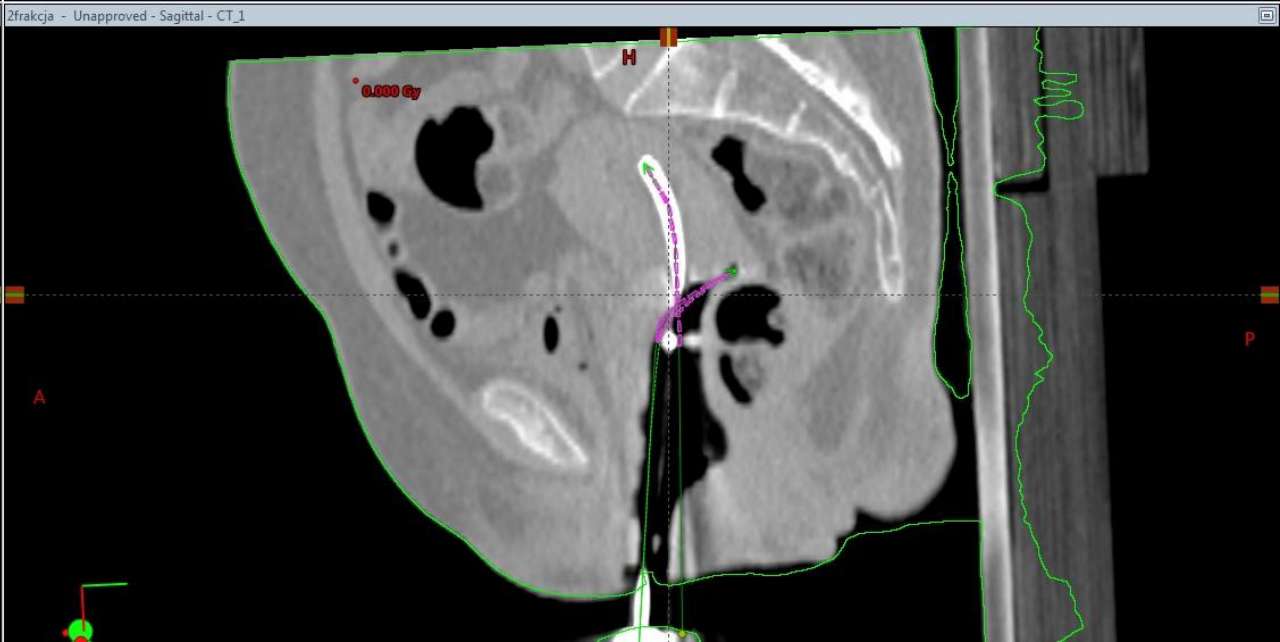
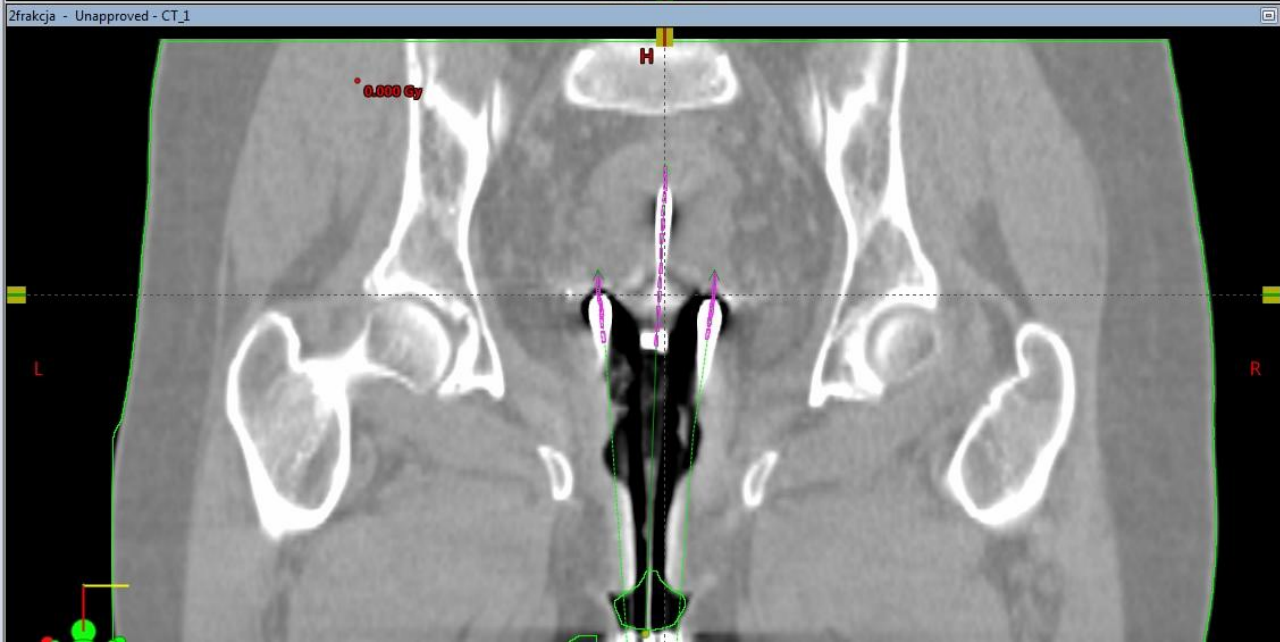
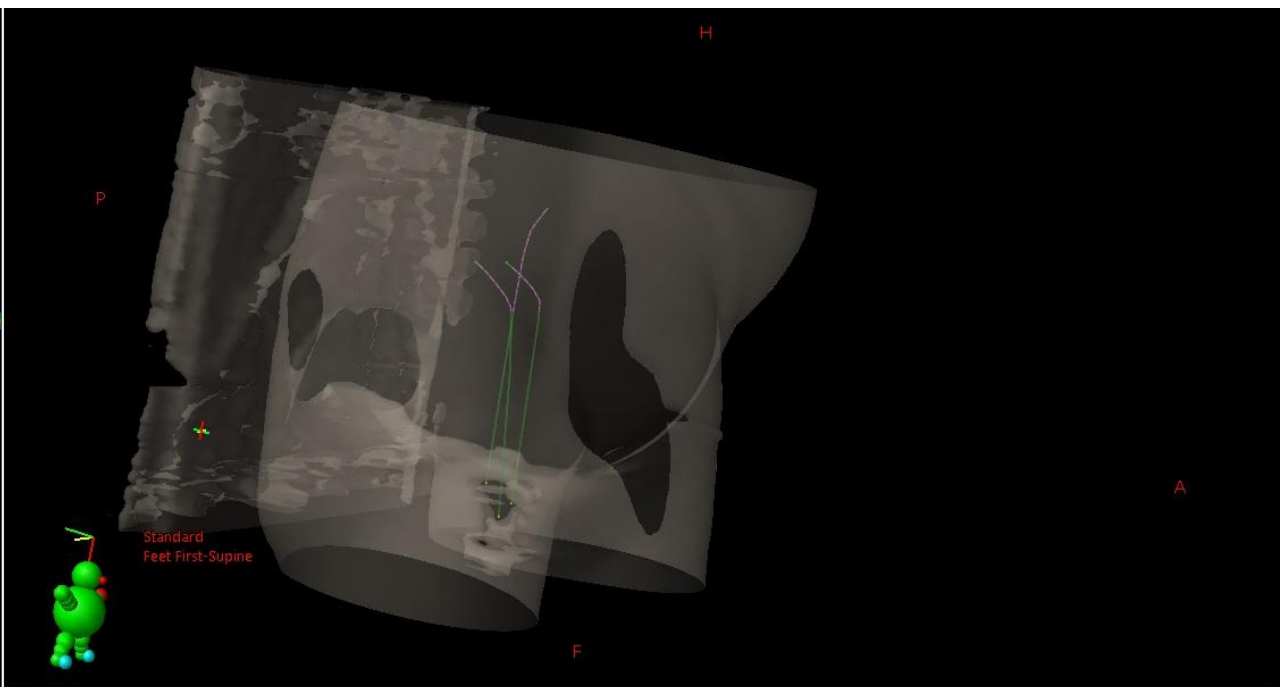
SONDA + RING



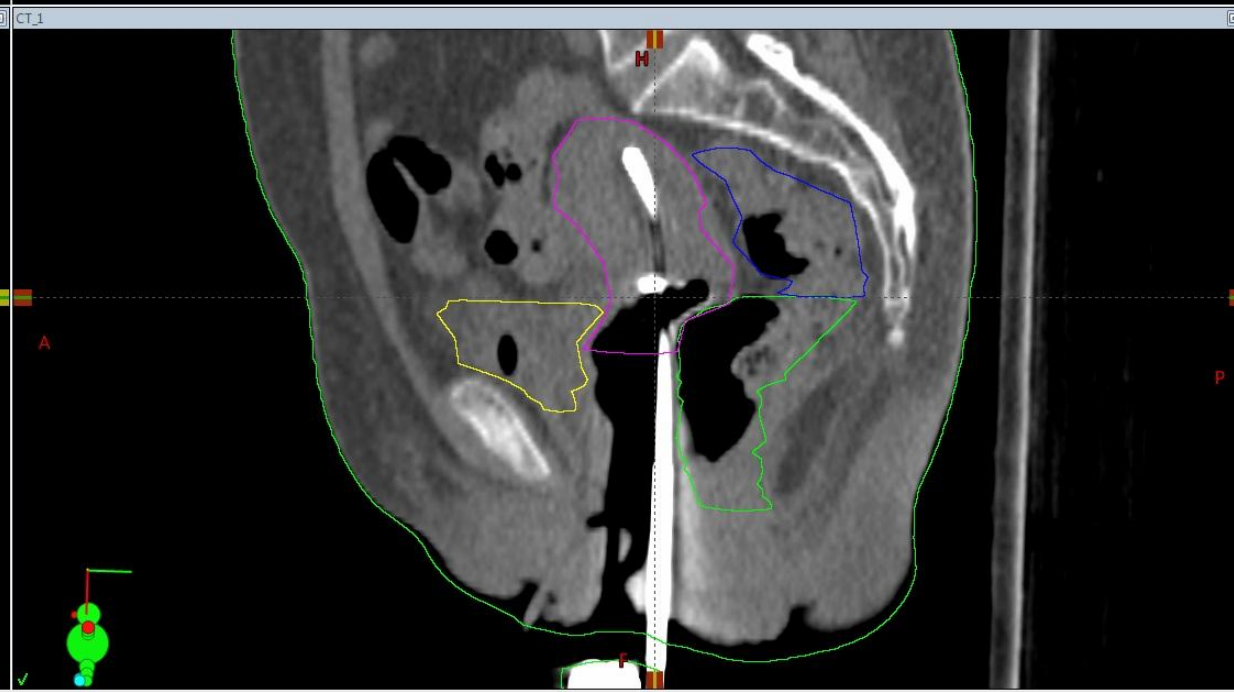
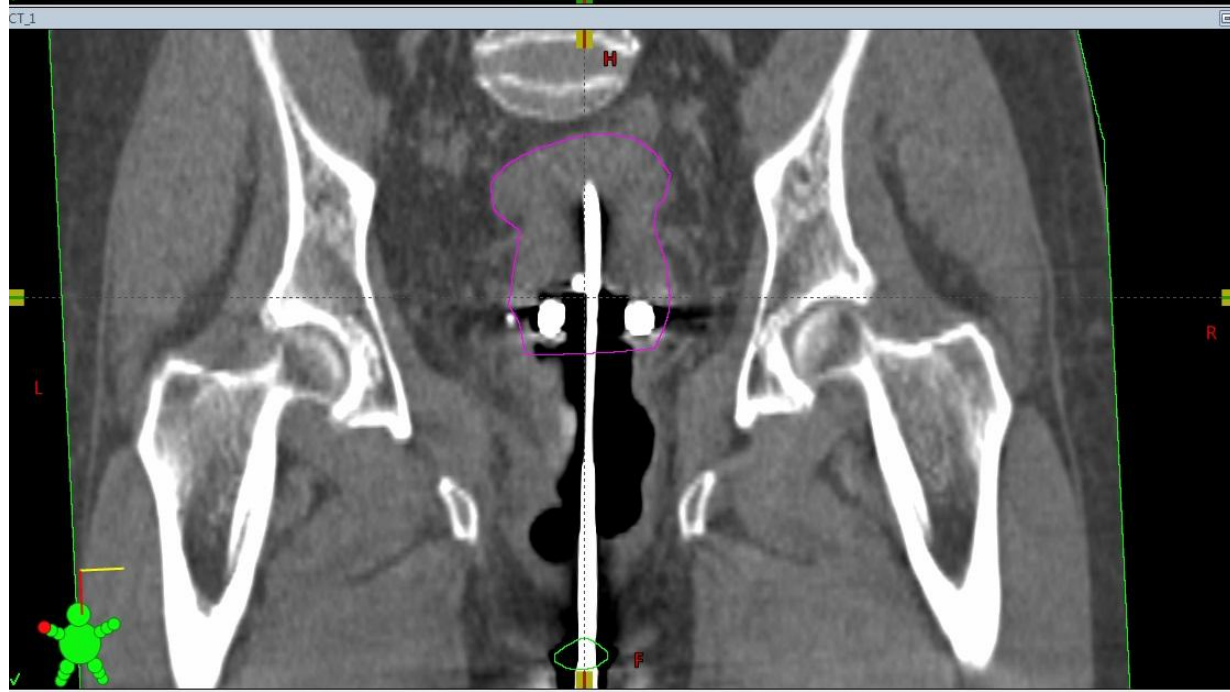
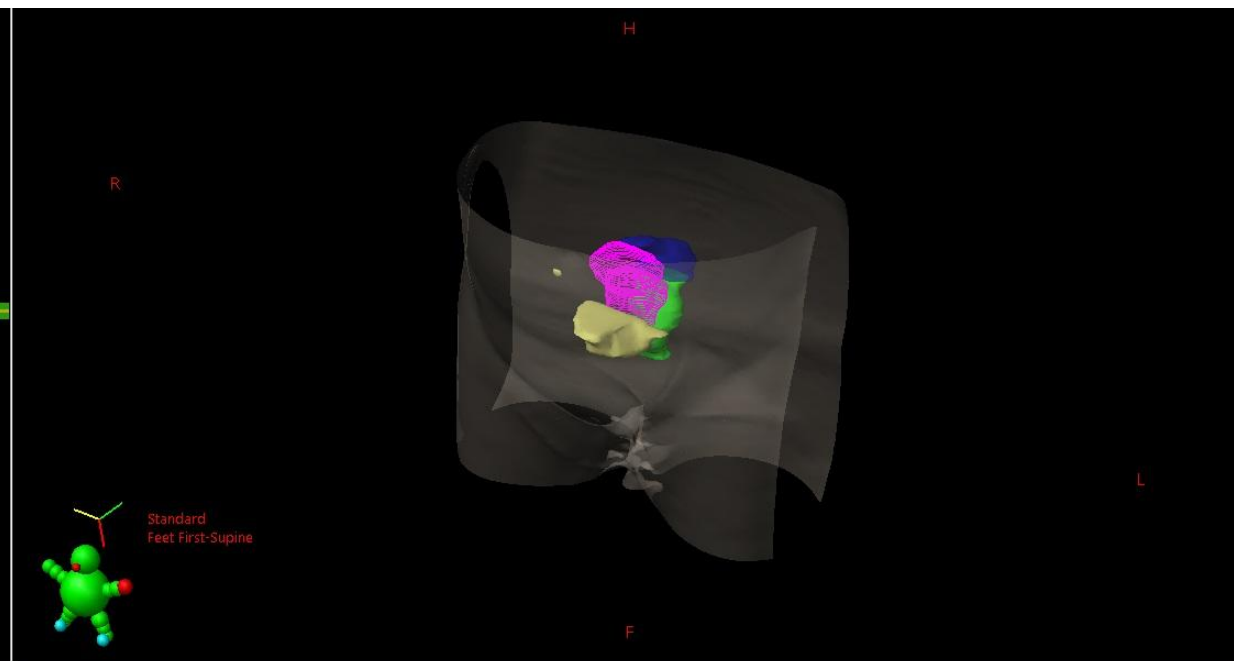
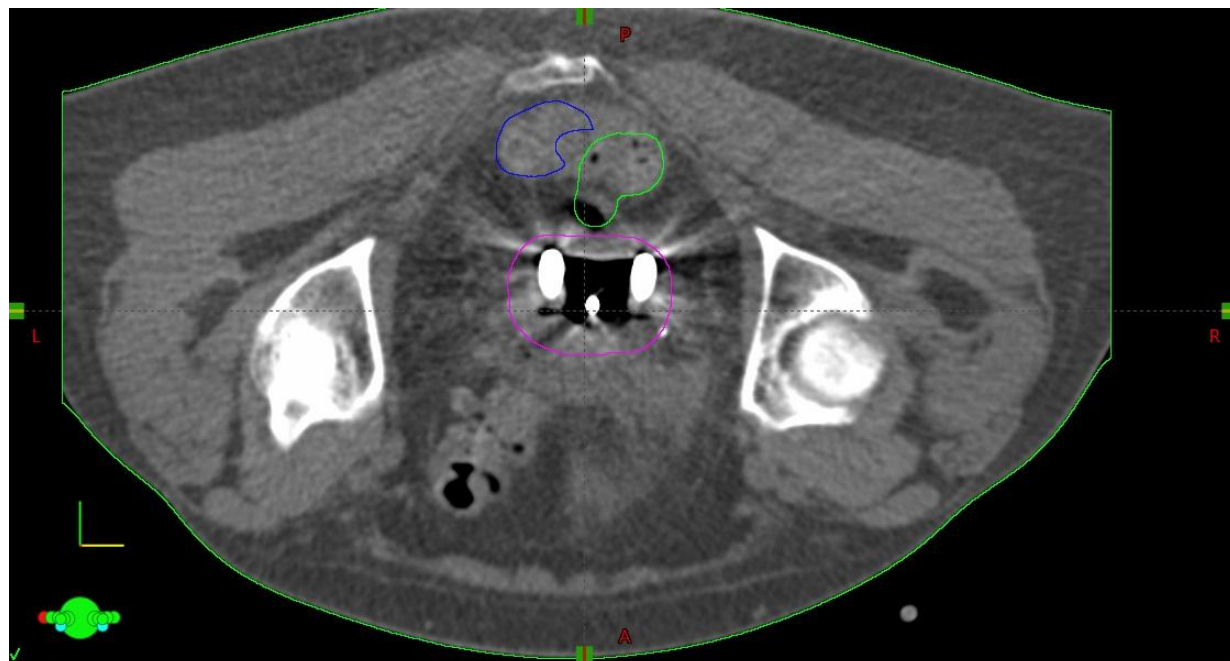
SONDA + RING



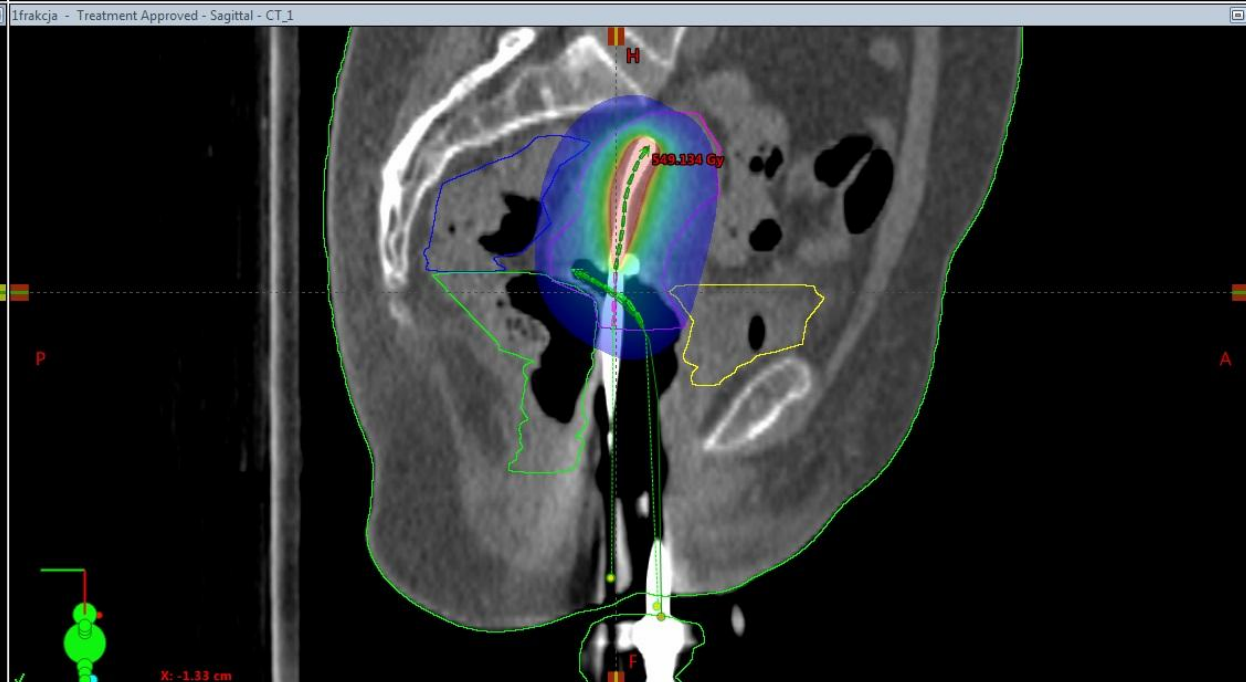
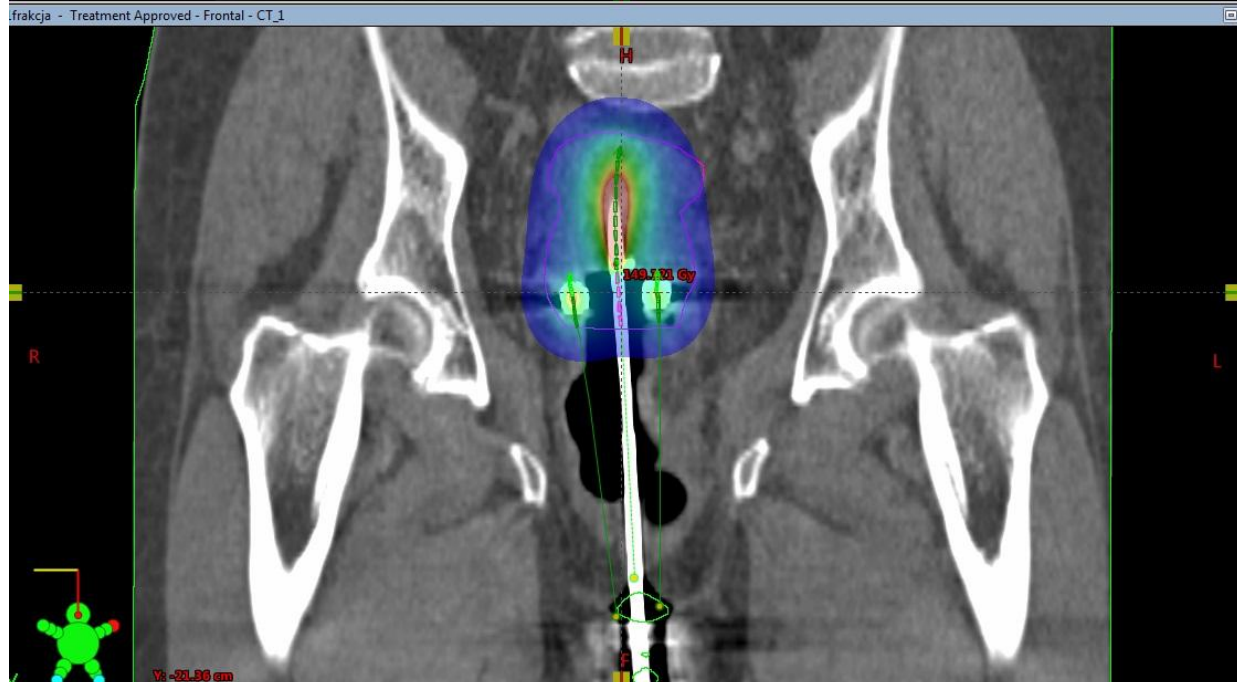
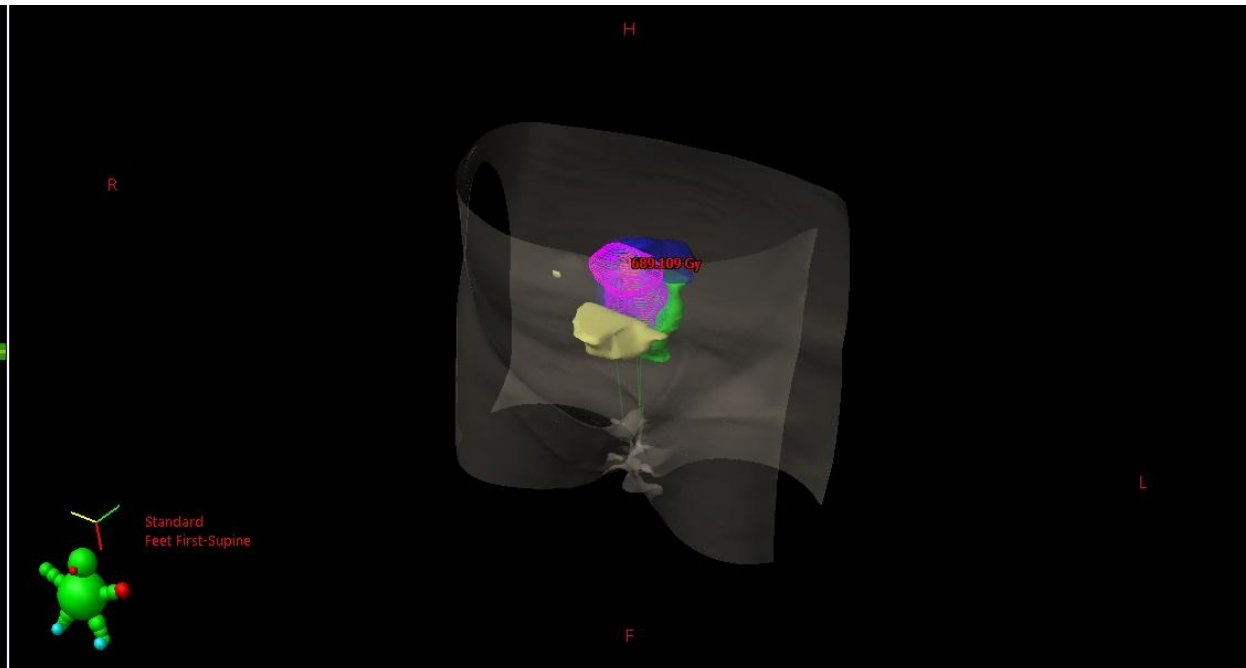
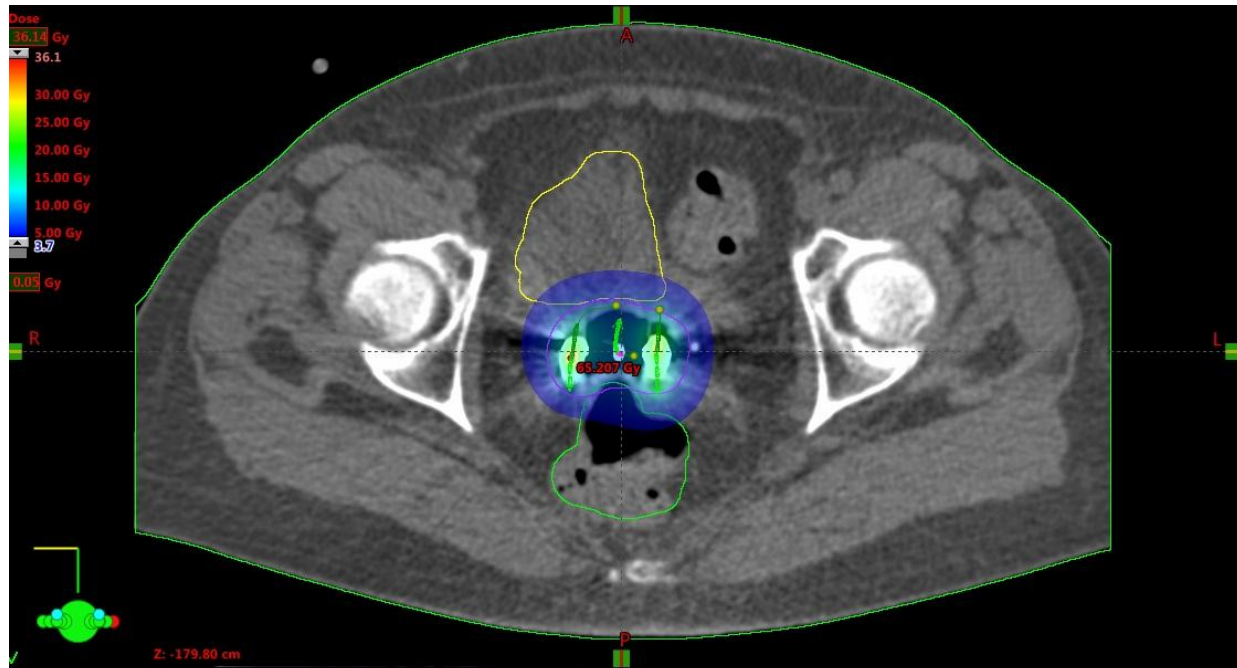
FLETCHER



FLETCHER



FLETCHER



SONDA + WALEC

The figure displays four panels related to brachytherapy planning for a gynecological tumor. The top-left panel shows an axial CT scan with isodose lines (50.00%, 75.00%, 90.00%, 98.00%, 100.00%, 200.00%) and a 1 cm scale bar. The top-right panel shows a coronal CT scan with isodose lines and a 1 cm scale bar. The bottom-left panel shows a coronal CT scan with isodose lines and a 1 cm scale bar. The bottom-right panel shows a 3D model of the applicator (red) and organs at risk (yellow and green) within a 3D volume.

