

A méhnyakrák sugárkezelése és radiokemoterápiája

POLGÁR CSABA^{1,2}, MAJOR TIBOR^{1,2}, VARGA SZILVIA¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, ²Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Prof. dr. Polgár Csaba, Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.,
e-mail: polgar.csaba@oncol.hu, tel.: +36-1-224-8690

Közlésre érkezett:

2022. október 24.

Elfogadva:

2022. december 6.

A méhnyakrák kezelésében jelentős szerepe van a sugárkezelésnek, az összes méhnyakrákos beteg mintegy kétharmadánál indikált a sugárterápia. A sugárkezelés javallatai az esetek jelentős részében I-II. szintű evidencián alapulnak, bizonyos esetekben azonban a kezeléseket retrospektív klinikai tanulmányok eredménye támogatja. Összefoglaló közleményünkben a kuratív és palliatív sugárkezelés és radiokemoterápia indikációit tekintjük át, illetve bemutatjuk a modern külső besugárzás és a brahiterápia technikai fejlődését. *Magy Onkol* 66:307-314, 2022

Kulcsszavak: méhnyakrák, sugárkezelés, radiokemoterápia, brahiterápia

Radiotherapy has a significant role in the management of cervical cancer. Radiotherapy is indicated in two-thirds of all cervical cancer patients. Indications of radiotherapy are based on level I-II evidences in the vast majority of cases, although in some cases the use of radiotherapy is supported by the results of retrospective clinical trials. In this review, indications of curative and palliative irradiation and radio-chemotherapy are summarized and technological advances of contemporary external beam radiotherapy and brachytherapy are presented.

Polgár C, Major T, Varga S. Radiotherapy and radio-chemotherapy of cervical cancer. Magy Onkol 66:307-314, 2022

Keywords: cervical cancer, radiotherapy, radio-chemotherapy, brachytherapy

BEVEZETÉS

A méhnyakrák kezelésében jelentős szerepe van a sugárkezelésnek, az összes méhnyakrákos beteg mintegy kétharmadánál indikált a sugárterápia [1]. A méhnyakrák – az igen korai stádiumú elváltozások (*in situ* karcinóma, St. I/A és St. I/B1 válogatott esetei) kivételével – kombinált kezeléssel (műtét + sugárkezelés ± kemoterápia vagy sugárkezelés ± kemoterápia) gyógyítható a legeredményesebben [2, 3]. A sugárkezelés javallatai az esetek jelentős részében I-II. szintű evidencián alapulnak, bizonyos esetekben azonban – randomizált vizsgálatok hiányában vagy azok ellentmondásos eredményei miatt – a kezeléseket retrospektív, nagy betegszámú klinikai tanulmányok eredménye támogatja [1]. A tudományos evidenciák alapján kidolgozott kezelési irányelveknek megfelelően, a betegség stádiumának, a prognosztikai faktoroknak és a beteg általános állapotának mérlegelésével a nőgyógyász, sugárterápiás és klinikai onkológus szakorvos szoros együttműködése során lehet az egyénre szabott, legmegfelelőbb kezelési tervet felállítani. Bizonyos esetekben hasonló eredményt biztosító alternatív kezelések között választhatunk. A választást ilyenkor is a multidiszciplináris konzílium („onkoteam”), a kezelést végző centrumok tapasztalatai, felkészültsége és a beteg esetleges preferenciája határozza meg.

A kuratív sugárkezelést indikáció szerint preoperatív, posztoperatív vagy definitív céllal végezzük [2, 3]. Ilyen esetben a kezelés intenciója a beteg szervezetben lévő daganat teljes eradikálása és a beteg számára a tartós lokoregionális daganatmentesség és a teljes gyógyulás biztosítása. A palliatív sugárkezelés célja előrehaladott stádiumokban (St. IV/A-B) a lokálisan kiterjedt daganat és/vagy a távoli áttétek okozta tünetek (pl. fájdalom) csökkentése, a szövődmények (pl. vérzés) elkerülése és az életminőség javítása [4]. A sugárkezelést külső besugárzással (teleterápia) vagy

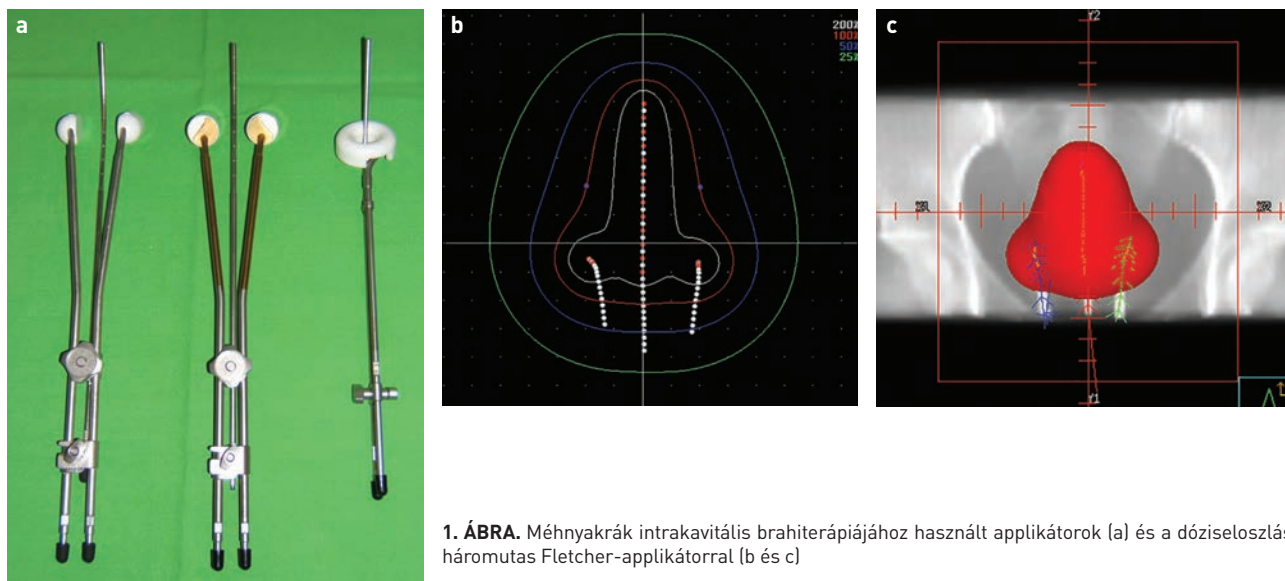
üregi belső kezeléssel (brahiterápia; BT) végezzük. A két kezelést egymással, illetve a teleterápiát bizonyos esetekben kemoterápiával kombináljuk.

KURATÍV SUGÁRKEZELÉS

Preoperatív sugárkezelés

A méhnyakdaganatoknál a korai stádiumokban (St. I/A-II/A) a műtét az elsődlegesen választandó kezelés. A preoperatív sugárkezelés évtizedekig standard terápiának számított, napjainkban az angolszász országokban már nem alkalmazzák, de egyes országokban (pl. Franciaország, Svédország) ma is elfogadott kezelési alternatíva [5–14]. A műtét előtti sugárkezelés célja egyrészt a primer tumor megkisebbitése/elpusztítása, másrészt a daganatsejtek devitalizálása által az esetleges műtét alatti tumoros szóródás esélyének csökkentése. Preoperatív kezelés során 2×8 Gy vagy 3×6 Gy dózisú, nagy dózisteljesítményű („high dose rate”; HDR) üregi (intrakavitális) BT-t végzünk a méhnyakba és hüvelyboltozatba helyezett applikátorral (1. ábra). Az esetek jelentős hányadában (stádiumtól és a sugárkezelés dózisától függően 33–86%-ban) a preoperatív BT hatására a műteti specimenben már nem található reziduális tumor [5–14]. Több tanulmány igazolta azt is, hogy a preoperatív sugárkezelés hatására kialakult teljes patológiai remisszió (pCR) a daganatmentes és teljes túlélés önálló prognosztikai faktora [5, 7, 13]. A preoperatív BT további előnye, hogy pCR elérése esetén – ha a kismedencei nyirokcsomók is negatívak (pN0) – a posztoperatív kismedencei sugárkezeléstől és annak esetleges mellékhatásaitól megkímélhetők a betegek.

A preoperatív BT előnyeinek igazolására eddig egyetlen prospektív, randomizált vizsgálat korai eredményeit ismerjük [15, 16]. Az Országos Onkológiai Intézet (OOI) által szervezett multicentrikus, randomizált vizsgálatban a 2×8 Gy dózisú preoperatív HDR BT szignifikánsan növelte a pCR arányát



1. ÁBRA. Méhnyakrák intrakavitális brahiterápiájához használt applikátorok (a) és a dóziseloszlás háromutas Fletcher-applikátorral (b és c)

1. TÁBLÁZAT. Posztoperatív sugárkezelés kezelési algoritmusai rizikócsoporthoz szerint

Rizikócsoporthoz	Posztoperatív sugárkezelés
Alacsony rizikó <i>Preop. RT után:</i> maradék tumor már nincs (pCR, pN0) <i>Preop. RT nélkül:</i> pN0 és LVI-neg. és strómainvázio <10 mm és ép sebészi szél >3 mm és grade I-II	Posztop. RT nem szükséges <i>vagy</i> egyedüli hüvelyi brahiterápia: – 3×5–6 Gy HDR BT
Közepes rizikó R0 reszekció és pN0 és parametrán terjedés nélkül, <i>de</i> grade III tumor és/vagy LVI-poz. és/vagy strómainvázio ≥10 mm és/vagy közeli (≤3 mm) sebészi szél	Posztop. kombinált RT (tele- és brahiterápia): 2×7 Gy HDR BT + 45–50,4 Gy teleterápia
Magas rizikó R1-2 reszekció és/vagy pozitív nyirokcsomó (pN1) és/vagy szövettani-lag igazolt parametrán terjedés	Posztop. szimultán RKT: 2×7 Gy HDR BT + 45–50,4 Gy teleterápia ±10 Gy boost + heti 40 mg/m ² ciszplatint iv. [5–6 ciklus]

RT: radioterápia; RKT: radiokemoterápia; LVI: limfóvaszkuláris invázio; HDR BT: high dose rate brahiterápia

(25,7% vs. 11,2%) és jelentősen csökkentette a pozitív sebészi szél arányát (1,5% vs. 11,4%) is. A 29 hónapos követési idő után még nem volt detektálható szignifikáns különbség a lokális daganatmentességben és a teljes túlélésben. Ennek kimutatására hosszabb követési idő szükséges. Addig mind a preoperatív sugárkezeléssel, mind az anélkül végzett műtét megfelelő eljárásnak tekinthető az operábilis, korai méhnyakdaganatok kezelésére. Hangsúlyozni kell, hogy a preoperatív radioterápia (RT) után sem csökkenthető a műtét radikálitása, vagyis minden esetben radikális hisztorektómia és limfadenektómia (LAD) végzendő.

Posztoperatív sugárkezelés

Preoperatív RT után, ha a műtéti preparátumban maradék tumor nincs (pCR) és a nyirokcsomókban sincs áttét (pN0), úgy posztoperatív RT nem szükséges. Felszínes maradék tumor vagy rosszul differenciált (grade 3) tumor esetén posztoperatív, csonkbiztosító BT jön szóba. Ha preoperatív RT nem volt, a posztoperatív sugárkezelés indikációját a végleges hisztológiai lelet alapján meghatározott rizikócsoporthoz megfelelően állíthatjuk fel [1. táblázat].

Radikálisan operált, alacsony rizikójú betegeknél posztoperatív sugárkezelés általában nem szükséges. Közepes rizikójú betegeknél (grade 3 tumor, nyirokérbetörés, mély strómainvázio, közeli sebészi szél) a műtét után a kismencedei régió külső sugárkezelését hüvelyconki BT-vel kombináljuk.

Általában elfogadott, hogy radikális hisztorektómia után, közepes és magas rizikójú esetekben a posztoperatív sugárkezelés szignifikánsan csökkenti a helyi (kismencedei) recidívák arányát [17]. Ezzel szemben a posztoperatív RT túlélést javító hatása közepes kockázatú betegeknél nem egyértelmű. A viszonylag nagy betegszámú (n=277) randomizált GOG 92-es vizsgálatban ugyan a műtét utáni sugárkezelés javította mind a 10 éves daganatmentes (82,5% vs. 69,3%; RR: 0,54; p=0,007), mind a teljes túlélést (80,3% vs. 71,4%; RR: 0,70; p=0,074), de mivel a teljes túlélés vonatkozásában a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét, így közepes rizikójú betegcsoportokban egyesek vitatják a posztoperatív sugár-

kezelés értékét [18, 19]. Magyarországon a daganatmentes túlélésben több mint 10%-os javulást biztosító sugárkezelést közepes rizikójú betegeknél is javasoljuk [2, 3].

Randomizált vizsgálatok eredményei alapján magas rizikójú betegeknél (kismencedei nyirokcsomóáttét, parametrium mikroszkópos érintettsége, pozitív sebészi szél) a posztoperatív, konkomittáló radiokemoterápia (RKT) szignifikánsan javítja az eredményeket. A Southwest Oncology Group (SWOG) 8797-es vizsgálatában a ciszplatinnal és 5-fluorouracillal (5-FU) végzett szimultán RKT az 5 éves túlélést 14%-kal (80% vs. 66%; RR: 1,96; p=0,003), a recidívamentes túlélést pedig 17%-kal (80% vs. 63%; RR: 2,01; p=0,003) javította az egyedüli posztoperatív RT-hez képest [20, 21].

Szövettanilag igazolt paraaortikus (PAO) nyirokcsomóáttét indokolja a PAO régió sugárkezelését is. A prognózis rossz, az 5 éves túlélés a klinikai stádiumtól függetlenül 50% körül várható. Az egyéb távoli áttét kialakulásának esélye ilyenkor igen magas, ezért szimultán és/vagy adjuváns kemoterápia javíthatja az eredményeket.

Definitív sugárkezelés, radiokemoterápia és radiokemo-immunterápia

Korai, operábilis stádiumokban (St. I/A, I/B1, II/A1) műtéti kontraindikáció esetén, illetve lokálisan előrehaladott stádiumokban (St. I/B2, II/A2, II/B, III/A-B és IV/A) kuratív célú, teljes dózissal, kombinált sugárkezelést végzünk, amit I/B2 stádiumtól konkomittáló, ciszplatintartalmú kemoterápiával egészítünk ki. A definitív radioterápia, illetve radiokemoterápia indikációját a stádium függvényében a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Retrospektív vizsgálatok eredményei alapján operábilis (St. I-II) stádiumokban az egyedüli sugárkezelés a radikális műtéttel összemérhető eredményeket ad [17]. Landoni [22] randomizált vizsgálatában I/B-II/A stádiumban a definitív, kombinált RT ugyanolyan 5 éves túlélést (83% vs. 83%) és daganatmentes túlélést (74% vs. 74%) biztosított, mint a radikális műtét, de a grade 2-3 mellékhatások aránya szignifikánsan alacsonyabb volt a radioterápiás karon (12% vs.

2. TÁBLÁZAT. Definitív radioterápia, illetve radiokemoterápia indikációja és dózisa a klinikai stádium függvényében

Stádium	Kezelés	Teleterápia dózisa	Brahiterápia dózisa
I/A1	RT: egyedüli BT	–	6×7 Gy HDR BT (heti 2 frakció)
I/A2, I/B1, II/A1	RT: kombinált, akcelerált RT (BT + teleterápia)	45 Gy [akcelerált kezelés, heti 4 frakció]	4–5×7 Gy HDR BT (heti 1 frakció)
I/B2, II/A2, III/A-B, IV/A	RKT: heti 40 mg/m ² ciszplatin + teleterápia + boost BT	45–50,4 Gy ±10 Gy parametran boost	3–4×7 Gy HDR BT boost (kezelés végén, heti 1–2 frakció)

RT: radioterápia; RKT: radiokemoterápia; HDR BT: high dose rate brahiterápia

28%). Ezzel szemben a Norvég Rádium Kórház randomizált vizsgálatában II/A-B stádiumú betegeknél a preoperatív sugárkezeléssel kombinált radikális műtéttel szignifikánsan jobb 5 éves túlélést értek el, mint definitív sugárkezeléssel (87% vs. 72%) [23]. Perez és mtsai. [17] randomizált vizsgálatában, I/B stádiumban a definitív sugárkezelés hasonló eredményeket (82% vs. 80%) biztosított, de II/A stádiumban radikális műtét után jobb volt a relapszusmentes túlélés, mint a radioterápiás karon (79% vs. 56%). A GOG-RTOG vizsgálatban, 4 cm-nél nagyobb (St. I/B2) daganatoknál ugyancsak jobb volt a relapszusmentes túlélés (65% vs. 57%) a műtéttel kezelt betegeknél [17]. Mindezek alapján korai stádiumokban műtét javasolt, de a legújabb nemzetközi ajánlások alapján a magasabb és összeadódó morbiditás miatt kerülni kell a radikális műtét és külső sugárkezelés kombinációját [24]. Ennek megfelelően, ha a preoperatív stagingvizsgálatok I/B1 és II/A1 stádiumokban nyirokcsomó-pozitivitást valószínűsítenek, vagy a műtét során nyirokcsomóáttét igazolódik, megfontolandó a hiszterekтомia helyett a definitív szimultán RKT alkalmazása.

Számos randomizált vizsgálat és metaanalízis igazolta, hogy I/B2-IV/A stádiumokban a ciszplatinalapú konkomittáló RKT a progressziómentes túlélést 13%-kal (tartomány: 10–27%), a teljes túlélést pedig 10%-kal (tartomány: 9–16%) javítja az egyedüli sugárkezeléshez képest [3. táblázat] (25–30).

A Cochrane adatbázis metaanalízise szerint a szimultán kezelés nemcsak a lokális recidívák, hanem a távoli metasztázisok arányát is csökkenti [30]. Az eddigi eredmények alapján a legtöbb intézetben az elfogadható toxicitás mellett is hatékonynak bizonyuló, heti adagolású, alacsony dózisú (heti 40 mg/m², 5–6 hétig) ciszplatin-monoterápiát alkalmazzák a standard radiokemoterápiás protokollokban. Beszűkült vesefunkciójú betegnél ciszplatin helyett mitomicin-C (12–15 mg/m² az 1. és 5. héten) vagy karboplatin (heti 133 mg/m²) adása javasolható [31]. Jelenleg is számos prospektív tanulmány foglalkozik az RKT részeként a ciszplatin-monoterápiánál potenciálisan hatékonyabb gyógyszer-kombinációk vizsgálatával. A távoli áttétek palliatív kezelésében hatékonynak bizonyult ciszplatin-paklitaxel, ciszplatin-topotekán, illetve ciszplatin-gemcitabin kombinációk klinikai kipróbálása kuratív kezelésként folyamatban van, de a standard kezelésnek továbbra is az RT mellett alkalmazott heti ciszplatinkezelés tekinthető [31, 32].

Az RKT ellenére is rossz prognózisú betegeknél (nyirokcsomó-pozitív St. IB2-IIB és St. III-IVA) prospektív, randomizált vizsgálatokban vizsgálják az RKT vagy RT mellé adott immunterápia hatását [33–35]. Jelenleg a radiokemo-immunterápiás kombinációkban elsősorban a PD-1- és PD-L1-inhibitorok (pembrolizumab és durvalumab), míg radio-immunterápiás kombinációban egy Z-100 nevű bakteriális kivonatból származó immunmodulátor hatékonyságát vizsgálják fázis 3-as vizsgálatokban, de az eredményeket még nem közzölték [35]. Fázis 1-2-es vizsgálatokban CTLA-4-inhibitor (ipilimumab) és egyéb PD-1/PD-L1 gátlók (atezolizumab, nivolumab) és egy anti-EGFR hatású szer (panitumumab) RKT-vel kombinált, konkomittáns vagy szekvenciális alkalmazását is tesztelik [33].

3. TÁBLÁZAT. Szimultán radiokemoterápia vs. egyedüli radioterápia eredményei prospektív, randomizált vizsgálatokban

Vizsgálat	Stádium	Betegszám	Követési idő (év)	Kezelési karok	PMT	TT
RTOG 9001 [25, 26]	I/B2-IV/A	403	6,6	RT	36%	41%
				RT+Cis+5-FU	61%	67%
GOG 85 [27]	II/B-IV/A	368	8,7	RT+HU	47%	43%
				RT+Cis+5-FU	57%	55%
GOG 120 [28]	II/B-IV/A	526	3	RT+HU	47%	50%
				RT+Cis+5-FU+HU	64%	67%
				RT+Cis	67%	66%
GOG 123 [29]	I/B2	369	3	Preop. RT	63%	74%
				Preop. RT+Cis	79%	83%
				RT+Mito C	71%	72%

PMT: progressziómentes túlélés; TT: teljes túlélés; RT: radioterápia; Cis: ciszplatin; 5-FU: 5-fluorouracil; HU: hidroxil-urea; Mito C: mitomicin C

PALLIATÍV SUGÁRKEZELÉS

Távoli áttétek (St. IV/B) esetén, illetve olyan lokálisan kiterjedt (St. III/B-IV/A) méhnyakdaganatoknál, ahol a beteg általános állapota nem teszi lehetővé a teljes dózisú sugárkezelést, azt palliatív céllal végezzük [2–4]. A kezelés célja ilyenkor a beteg panaszainak (háti-kismedencei fájdalom, vérzés) csökkentése, a kialakult szövődmények (uréterobstrukció, hidronefrózis, alsó végtagi limfödéma) megszüntetése, a daganat lehetőség szerinti megkisebbitése, a további progresszió lassítása és az életminőség javítása. Palliatív RT során a besugárzott céltér fogat, az alkalmazott összdózis és a frakcionálás kevésbé standardizálható, mint kuratív kezeléseknél. Általában teleterápiával 10×3 Gy vagy 5×4 Gy dózisú kismedencei besugárzást végzünk. Méhnyakrák okozta akut vérzés csillapítására alkalmazható intrakavitális HDR BT is 1–2 × 8–10 Gy dózisban. A sugárkezelés mellett természetesen sok esetben hüvelyi tamponálás, vérzéscsillapítók és transzfúzió egyidejű adása is szükséges. Ritkán kerül sor a méhnyakdaganatok távoli áttéteinek (PAO nyirokcsomó, ritkábban szupraklavikuláris, inguinális, csont-, és még ritkábban agyi áttétek) palliatív sugárkezelésére.

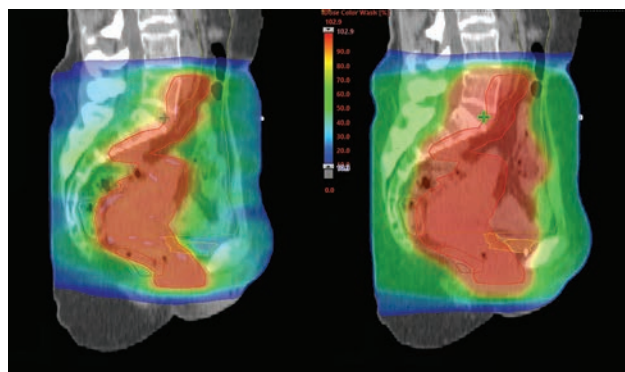
A MÉHNYAKRÁK LOKÁLIS RECIDÍVÁJÁNAK SUGÁRKEZELÉSE

A lokális recidívák sugárkezelése elsősorban a primer kezelés során alkalmazott RT dózistól és formájától függ [2]. Előzetes RT nélkül végzett műtét utáni helyi daganatkiújulás esetén teljes dózisú kismedencei sugárkezelés végzendő ± szimultán kemoterápiával. Hüvelycsonki recidíva esetén a teleterápiát intrakavitális vagy intersticiális BT-vel egészíthető ki. Szövetközi BT alkalmazható a paravaginális és/vagy parametrán reziduális tumor ún. „boost” kezelésére is. Előzetes teljes dózisú RT után elsősorban sebészi „salvage” jön szóba, mivel teljes dózisú ismételt RT nem végezhető. Reirradiáció az előzetes besugárzás idejét, dózisát és céltér fogatát figyelembe véve, egyedi elbírálás alapján végezhető a recidíva területére szűkített mezőkkel, óvatos frakcionálással (1,8 Gy/nap) maximum 35–45 Gy összdózissal [17]. Kis volumenű, izolált recidíva esetén szterotaxiás külső sugárkezeléssel, méhúri vérzés esetén pedig üregi brahiterápiával végezhető reirradiáció.

A MODERN KÜLSŐ BESUGÁRZÁS ÉS BRAHITERÁPIA TECHNIKAI LEHETŐSÉGEI

Az 1990-es évek elejéig a külső sugárkezelést röntgenfelvételek alapján, csontos anatómiai tájékozódási pontokat használva, 2 dimenzióban terveztük [33]. Az opponáló kismedencei mezőkkel, majd a négymezős, ún. bokszbetegsugárzással a céltér fogat lefedése biztosított volt, de a térbeli, 3 dimenziós (3D) anatómiai lágyrész-információk hiányában nagy biztonsági zónák alkalmazására volt szükség, ami óhatatlanul az egészséges szövetek és szervek sugárkárosodásával és következményes korai és késői mellékhatásokkal járt az esetek egy részében. Az 1990-es évek elejétől a CT-ala-

pú besugárzástervezés térnyerésével lehetőség nyílt a 3D konformális radioterápia (3D-KRT) alkalmazására, ezzel biztosítva, hogy a sugármezők irreguláris alakját minden irányból a céltér fogat (daganat + biztonsági zóna) alakjának megfelelően, konformálisan alakíthassuk. A daganatról és a környező rizikószervekről nyert 3D-s térfogati információk lehetővé tették a céltér fogat jobb lefedettségét és az egészséges szövetek lehetőség szerinti kímélését, ezzel jelentősen javítva a külső sugárkezelés eredményességét és párhuzamosan csökkentve a radiogén mellékhatások előfordulási arányát. További előrelépést jelentett az intenzitásmódulált radioterápia (IMRT), melynek során nemcsak a mezők térbeli alakját tudjuk tetszőlegesen formálni, hanem az adott sugárnyalábon belül a sugárzás intenzitását is tetszőlegesen tudjuk változtatni, amivel a céltér fogat lefedettsége optimalizálható és a rizikószervek terhelése is tovább csökkenthető [2. ábra] [33]. Azóta számos vizsgálat igazolta,

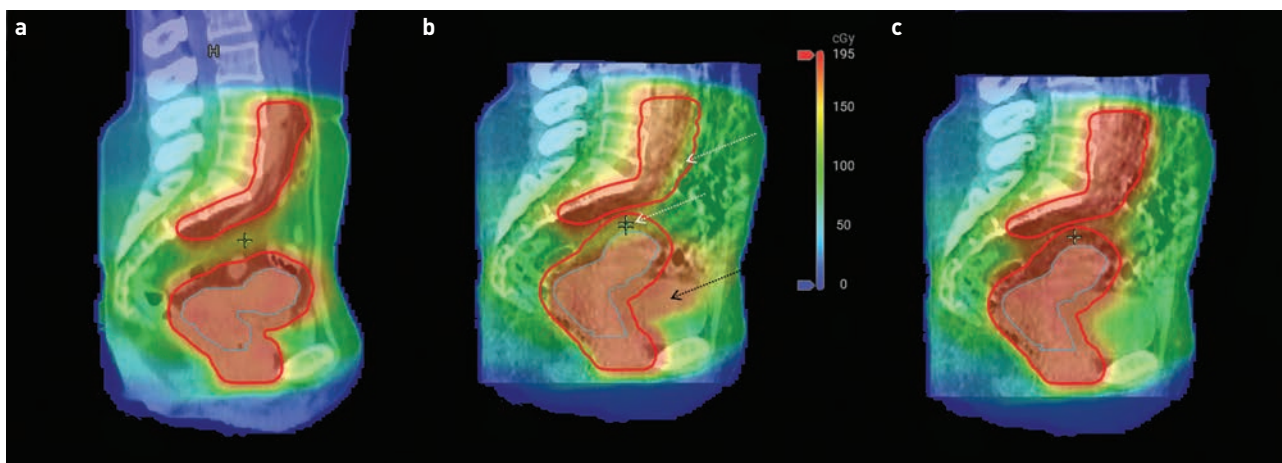


2. ÁBRA. Méhnyakrák kismedencei külső sugárkezelésének dóziseloszlása szagittális CT-képeken intenzitásmódulált radioterápiával (bal oldal) és hagyományos 3D konformális sugárkezeléssel (jobb oldal). IMRT-vel a végbél, a vékonybelek és a hólyag jelentős része kívül marad az előírt dózis ≥90%-át megkapó zónából (piros terület)

hogy kismedencei sugárkezelések során az IMRT alkalmazása szignifikánsan csökkentette mind a gasztrointesztinális, mind a genitourinális, mind a hematológiai mellékhatások arányát és súlyosságát, anélkül, hogy a túlélési eredmények romlottak volna [36–38].

Az IMRT lehetőséget ad a teljes kismedence sugárkezelése mellett a pozitív nyirokcsomók dóziskiemelésére is ún. szimultán integrált „boost” (SIB) technikával. Ennek lényege, hogy a kismedencére adott 45 Gy (25×1,8 Gy) dózis mellett a megnagyobbodott, pozitív nyirokcsomókra nagyobb napi frakciódózissal (2,2–2,4 Gy/nap) nagyobb összdózist (54–60 Gy) tudunk adni [39, 40].

Az IMRT alkalmazása mellett a rizikószervek és ép szövetek a daganat körüli biztonsági margó csökkentésével is kímélhetők. Erre jelent megoldást a képvezérelt sugárkezelés („image-guided radiotherapy”; IGRT) alkalmazása, aminek napi rutinba való bevezetését az ez tette lehetővé, hogy a modern



3. ÁBRA. Méhnyakrák adaptív intenzitásmodulált külső sugárkezelésének dóziseloszlása szagittális CT-képeken. a) Eredetileg tervezett céltérfogat (piros vonal) és dóziseloszlás. b) Kezelés előtti CBCT-felvételen látható a méh megváltozott pozíciója (kék vonal) és az adaptált céltérfogat (piros vonal) ennek megfelelő változása. Az eredeti terv leadásával a céltérfogat egy része nem kapná meg az előírt dózist (fehér nyílak), a hólyag jelentős része pedig a nagy dózisu területbe kerülne (fekete nyíl). c) Dóziseloszlás online adaptív újrakontúrozás és újratervelés után

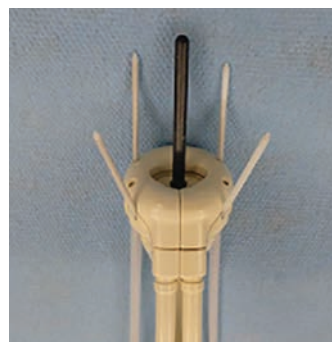
lineáris gyorsítókat napjainkban már integrált kúpsugaras CT-vel („cone-beam CT”; CBCT) forgalmazzák, ami lehetőséget ad akár napi gyakorisággal a kezelési pozícióban végzett képalkotásra (ún. „on-board imaging”), az anatómiai változások és napi beállítási pontatlanságok korrekciójára. Az IGRT segítségével az igen precízen tervezett dózisok napi leadásának pontosságát is biztosítani tudjuk – ezzel tovább javítva a sugárterápia eredményességét.

A méhnyakdaganatok sugárkezelésénél további nehézséget jelent, hogy a méh helyzete a sugárkezelés alatt és a különböző kezelési napok között is változhat – a végbél és a hólyag teltségének függvényében az eltérés különböző irányokban 10–27 mm is lehet [33, 41]. A kezelés hetei alatt pedig a daganat regressziója miatt is változhat a besugárzandó céltérfogat nagysága és kiterjedése [42]. Ennek a problémának a megoldására az elmúlt években a sugárterápiás technológia további fejlődésével megteremtődtek az adaptív sugárkezelés feltételei. A besugárzókészülékekbe integrált gyors képalkotás és a nagy teljesítményű tervező számítógép használatával ma már lehetőség van az online adaptív radioterápiára, melynek során minden kezelési frakció előtt készült CT-felvételek alapján kerül sor az aznapi anatómiai helyzetnek megfelelő céltérfogat újrakontúrozására („recontouring”) és a dóziseloszlás újratervelésére („replanning”) [33, 42]. Az OOI-ben 2022 tavasza óta van lehetőségünk a külső besugárzásoknál a legújabb adaptív radioterápiás platform használatára (3. ábra). A rizikószervek újrakontúrozásánál már mesterséges intelligenciát is alkalmazó, CBCT-alapú, adaptív besugárzásra alkalmas besugárzókészülékkel a napi adaptív sugárkezelés ideje 15-20 perc alá szorítható.

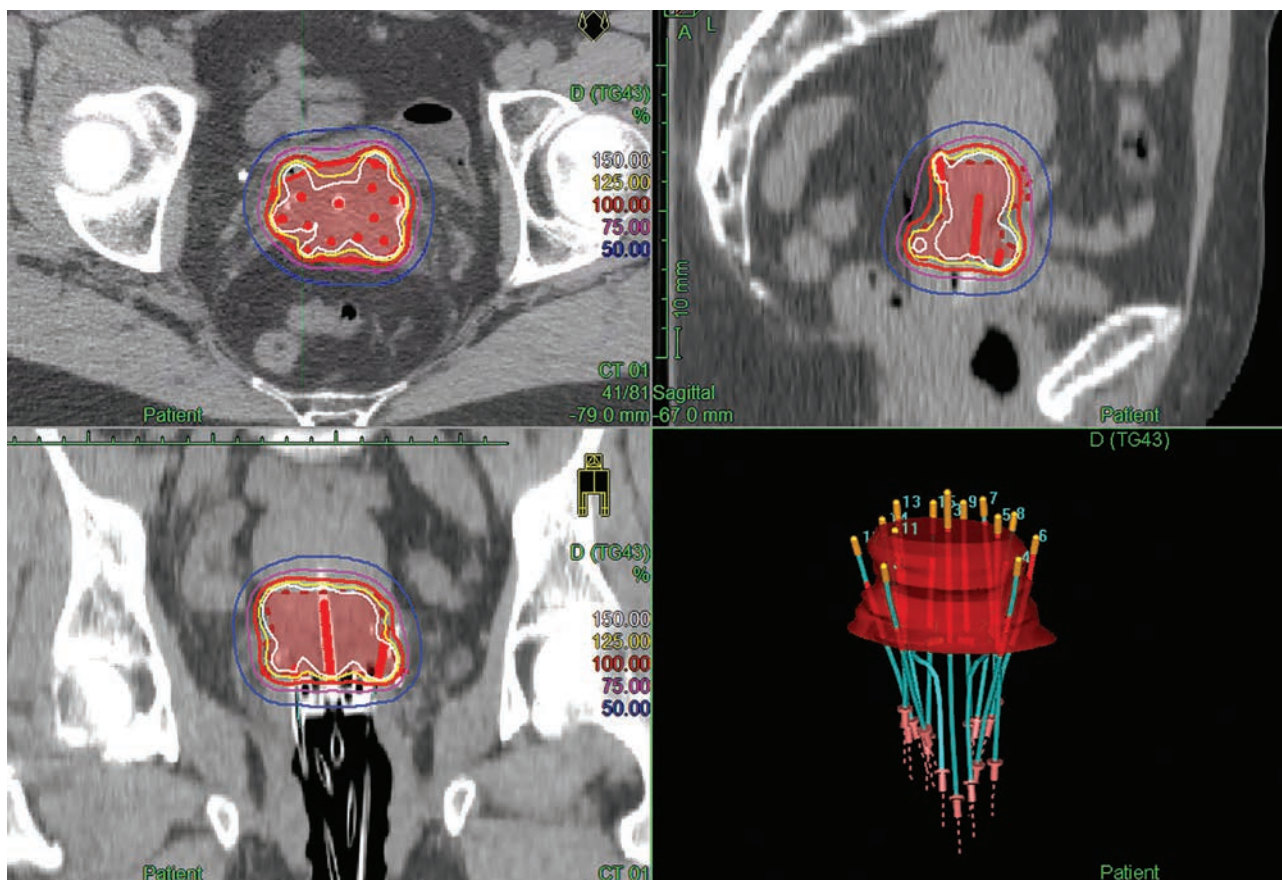
A napi adaptív RT újabb lehetőségét az MRI-vel integrált lineáris gyorsítók (ún. „MR-LINAC”) sugárterápiás piacon történő megjelenése alapozta meg [42]. Az MR-LINAC igen

magas ára mellett a napi MR-képalkotás és az adaptív sugárkezelés időigényessége (50–80 perces napi kezelési idő) egyelőre gátat szab az elterjedésének [43]. Az MR-vezérelt sugárkezelések költséghatékonysága is megkérdőjelezhető, mivel az igen drága készülékeken mindössze napi 8-10 beteg kezelhető. A klinikai bevezetés korai szakaszában egyelőre nagyon kevés adat áll rendelkezésre az MR-vezérelt, adaptív teleterápia klinikai eredményekre gyakorolt objektív hatásáról [42].

A teleterápiával szemben a méhnyakdaganatok közel-terápiájában a képvezérelt, adaptív BT általánosan elfogadottá vált az elmúlt évtizedben [44]. Az RKT után elvégzett MR-képalkotás alapján tervezett BT bevezetése során egyértelművé vált, hogy a nagy térfogatú reziduális tumorok „boost” brachiterápiájában az üregi (intrakavitális) kezelést szövetközi



4. ÁBRA. Méhnyakrák kombinált üregi és szövetközi kezelésére is alkalmas CT- és MRI-kompatibilis brachiterápiás applikátor. A centrális, intracervikálisan elhelyezhető csatorna (fekete) mellett egyenes és ferde, intersticiálisan implantálható tűk (fehér) segítségével optimalizálható a dóziseloszlás



5. ÁBRA. Méhnyakrák adaptív, képvezérelt, kombinált üregi és szövetközi brahiterápiájának CT-alapú dóziseloszlása. Az intracervikális csatornán kívül összesen 15 egyenes és ferde tű implantálására került sor a bilaterális parametrán terjedést mutató reziduális tumor lefedése érdekében

(intersticiális) implantációkkal kell kiegészíteni a megfelelő céltérfogat-lefedettség eléréséhez [4., 5. ábra] [45].

Ma már retrospektív és prospektív vizsgálatok eredményei igazolják, hogy az MR-vezérelt, adaptív és szövetközi tűzdeléssel kiegészített üregi BT több mint 10%-kal javítja a lokális daganatmentességet és csökkenti a mellékhatások arányát is [46, 47]. Mindezek alapján a legtöbb fejlett országban az MR-vezérelt, adaptív BT standard kezelésnek számít [33]. Azon intézményekben, ahol az MR-készülékek elérhetősége limitált, CT-alapon is elvégezhető a képvezé-

relt, adaptív BT („image-guided adaptive brachytherapy”; IGA-BT) [48, 49]. Az OOI-ben jelenleg telepítés alatt van a brahiterápiás műtőhöz integrált, kizárólag a sugárterápiás tervezéseket segítő MRI-készülék, ami lehetőséget ad az MRI-alapú nőgyógyászati BT napi rutinba történő bevezetésére Magyarországon is. Mindemellett a brahiterápiás applikátorok fejlődése és a BT-ben is alkalmazott inverz besugárzástervezés is javította a dozimetriai eredményeket, amelyek hozzájárulhatnak a klinikai eredmények további javulásához [50, 51].

IRODALOM

1. Usmani N, Farshad F, Du J, et al. An evidence-based estimate of the appropriate rate of utilization of radiotherapy for cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:812–827, 2005
2. Varga Sz, Polgár Cs. Nőgyógyászati daganatok sugárkezelése. In: *Nőgyógyászati onkológia*. Szerk. Pete I, Kásler M. Zafír Press, Budapest 2013, pp. 269–279
3. Demeter A, Varga Sz. Nőgyógyászati daganatok kezelése – Méhnyakrák. In: *Onkológia és sugárterápia*. Szerk. Polgár Cs. Semmelweis Kiadó, Budapest 2018, pp. 145–151
4. Polgár Cs. A palliatív sugárkezelés indikációi. *LAM* 13:373–378, 2003

5. Atlan D, Touboul E, Deniaud-Alexandre E, et al. Operable stages IB and II cervical carcinomas: A retrospective study comparing preoperative uterovaginal brachytherapy and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:780–793, 2002
6. Bataille B, Escande A, Le Tinier F, et al. Outcomes of pre-operative brachytherapy followed by hysterectomy for early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 30:181–186, 2020
7. Beskow C, Agren-Cronqvist AK, Granath F, et al. Pathologic complete remission after preoperative intracavitary radiotherapy of cervical cancer stage IB and IIA is a strong prognostic factor for long-term survival: analysis of the Radiumhemmet data 1989–1991. *Int J Gynecol Cancer* 12:158–170, 2002

8. Gauci PA, Kee DLC, Thamphy B, et al. Preoperative high-dose-rate brachytherapy for high-risk early-stage cervical cancer: Long-term clinical outcome analysis. *Brachytherapy* 21:273–282, 2022
9. Kellas-Slęczka S, Wojcieszek P, Szigl M, et al. Pre-operative high-dose-rate brachytherapy in early-stage cervical cancer: long-term single-center results. *J Contemp Brachytherapy* 14:43–51, 2022
10. Mundt AJ, Waggoner S, Herbst A, et al. Preoperative intracavitary brachytherapy in early-stage cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 22:73–77, 1999
11. Muschitz S, Petrow P, Briot E, et al. Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and the histopathologic findings in 33 patients with operable cervix carcinoma. *Radiother Oncol* 73:187–194, 2004
12. Póka R, Szluha K, Hernádi Z, et al. Analysis of survival in stage IB and IIA cervical cancer treated with and without preoperative local radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 16:208–211, 1995
13. Resbeut MR, Alzieu C, Gonzague-Casabianca L, et al. Combined brachytherapy and surgery for early carcinoma of the uterine cervix: Analysis of extent of surgery on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:873–881, 2001
14. Varela Cagetti L, Gonzague-Casabianca L, Zemmour C, et al. The impact of modern preoperative high-dose-rate brachytherapy in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 161:166–172, 2021
15. Vízkeleti J, Pete I, Vereczkey I, et al. Patológiai komplett remisszió preoperatív, nagy dózisteljesítményű brachyterápiát követően operábilis méhnyakdaganatos betegeknél: egy prospektív, randomizált vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 56:171–177, 2012
16. Vízkeleti J, Vereczkey I, Fröhlich G, et al. Pathologic complete remission after preoperative high-dose-rate brachytherapy in patients with operable cervical cancer: Preliminary results of a prospective randomized multicentric study. *Pathol Oncol Res* 21:247–256, 2015
17. Perez CA, Kavanagh BD. Uterine cervix. In: *Principles and practice of radiation oncology*. Eds. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2004, pp. 1800–1915
18. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 73:177–183, 1999
19. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:169–176, 2006
20. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18:1606–1613, 2000
21. Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 96:721–728, 2005
22. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 350:535–540, 1997
23. Sundfør K, Trope CG, Kjørstad KE. Radical radiotherapy versus brachytherapy plus surgery in carcinoma of the cervix 2A and 2B – long-term results from a randomized study 1968–1980. *Acta Oncol* 35:99–107, 1996
24. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. 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* 127:404–416, 2018
25. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1137–1143, 1999
26. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 22:872–880, 2004
27. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17:1339–1348, 1999
28. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1144–1153, 1999
29. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1154–1161, 1999
30. Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD002225, 2005
31. Dunst J, Haensgen G. Simultaneous radiochemotherapy in cervical cancer: Recommendations for chemotherapy. *Strahlenther Onkol* 177:635–640, 2001
32. Rojas-Espaillet LA, Rose PG. Management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol* 17:485–492, 2005
33. Faye MD, Alfieri J. Advances in radiation oncology for the treatment of cervical cancer. *Curr Oncol* 29:928–944, 2022
34. Feng CH, Mell LK, Sharabi AB, et al. Immunotherapy with radiotherapy and chemoradiotherapy for cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 30:273–280, 2020
35. Monk BJ, Enomoto T, Kast WM, et al. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: Recent data and ongoing trials. *Cancer Treat Rev* 106:102385, 2022
36. Lin Y, Chen K, Lu Z, et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: A meta-analysis. *Radiat Oncol* 13:177, 2018
37. Klopp AH, Moughan J, Portelance L, et al. Hematologic in RTOG 0418: A phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:83–90, 2013
38. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. Patient-reported toxicity during pelvic intensity-modulated radiation therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. *J Clin Oncol* 36:2538–2544, 2018
39. Jayatilakebanda I, Tsang YM, Hoskin P. High dose simultaneous integrated boost for node positive cervical cancer. *Radiat Oncol* 16:92, 2021
40. Lőcsei Z, Sebestyén K, Sebestyén Z, et al. IMAT-IGRT treatment with simultaneous integrated boost as dose escalation for patients with cervical cancer: A single institution, prospective pilot study. *Pathol Oncol Res* 27:608446, 2021
41. Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 26:185–196, 2014
42. Shelley CE, Barraclough LH, Nelder CL, et al. Adaptive radiotherapy in the management of cervical cancer: Review of strategies and clinical implementation. *Clin Oncol* 33:579–590, 2021
43. de Mol van Otterloo SR, Christodouleas JP, Blezer ELA, et al. The MOMENTUM study: An international registry for the evidence-based introduction of MR-guided adaptive therapy. *Front Oncol* 10:1328, 2020
44. Tanderup K, Nielsen SK, Nyvang GB, et al. From point A to the sculpted pear: MR image guidance significantly improves tumour dose and sparing of organs at risk in brachytherapy of cervical cancer. *Radiother Oncol* 94:173–180, 2010
45. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary versus intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis of the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol* 120:434–440, 2016
46. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in Retro EMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 120:428–433, 2016
47. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-II): A multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 22:538–547, 2021.
48. Fröhlich G, Vízkeleti J, Nhung NA, et al. Méhnyakdaganatok képvezérelt adaptív intersticiális-intrakavitális brachyterápiájának dozimetriai elemzése és a hagyományos kezelési technikákkal való összehasonlítása. *Magy Onkol* 62:242–248, 2018
49. Vízkeleti J, Fröhlich G, Nhung NA, et al. Előrehaladott méhnyakdaganatok képvezérelt adaptív kombinált intrakavitális-intersticiális brachyterápiájának bevezetése Magyarországon. *Magy Onkol* 62:249–257, 2018
50. Fröhlich G, Geszti G, Vízkeleti J, et al. Dosimetric comparison of inverse optimisation methods versus forward optimisation in HDR brachytherapy of breast, cervical and prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 195:991–1000, 2019
51. Major T, Fröhlich G, Ágoston P, et al. The value of brachytherapy in the age of advanced external beam radiotherapy: a review of the literature in terms of dosimetry. *Strahlenther Onkol* 198:93–109, 2022