

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta



MUDr. Zuzana Vlachová

Vztah mezi dobou plánování a reálnou dávkou na rizikové orgány  
při 3D-brachyterapii karcinomu děložního čípku

Disertační práce

Doktorský studijní program: Onkologie

Školitel: Doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D.

Olomouc 2020

PALACKY UNIVERZITY OF OLOMOUC

Faculty of Medicine



Zuzana Vlachová, M.D.

Relationship between planning time and real dose to organs at risk in  
3D-brachytherapy in patients with cervical cancer

Doctoral Thesis

Doctoral Study Programme in Clinical Oncology

Supervisor: Doc. Martin Doležel, M.D., Ph.D.

Olomouc 2020

Místopřísežně prohlašuji, že jsem doktorskou disertační práci na téma: „Vztah mezi dobou plánování a reálnou dávkou na rizikové orgány při 3D brachyterapii karcinomu děložního čípku“ zpracovala samostatně, a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Současně tímto dávám souhlas k zařazení své práce do Lékařské knihovny Lékařské fakulty UP v Olomouci, kde může být užívána ke studijním účelům za předpokladu, že v případě použití pro publikační či přednáškové účely bude tento zdroj řádně citován.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze své práce v informačním systému Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci, dne 1. 9. 2020

.....

MUDr. Zuzana Vlachová

## **Poděkování**

Rádá bych na tomto místě poděkovala svému školiteli Doc. MUDr. Martinovi Doleželovi, PhD., za odborné vedení disertační práce, mnoho cenných rad, pomoc na praktické části a za velkou podporu mého vědeckého snažení. Neméně důležité poděkování patří také všem kolegům na Onkologické klinice, kteří mi v průběhu disertační práce poskytli svou podporu.

Děkuji i přednostovi Onkologické kliniky prof. MUDr. Bohuslavu Melicharovi, PhD., za příležitost, za podporu při získávání klinických zkušeností v oboru a za příležitosti účastnit se i dalších zajímavých projektů.

MUDr. Zuzana Vlachová

# Obsah

1. Obecný úvod.....	5
1.1 Epidemiologie.....	5
1.2 Rizikové faktory .....	8
1.3 Prognostické faktory.....	9
1.4 Klinické příznaky .....	11
1.5 Diagnostika.....	12
1.6 TNM klasifikace.....	13
1.7 Histologické typy.....	15
1.7.1 Maligní epitelové nádory.....	15
1.7.2 Maligní mezenchymální nádory.....	16
1.7.3 Smíšené maligní epitelové a mezenchymální nádory .....	17
1.8 Léčba .....	18
1.8.1 Léčba chirurgická .....	18
1.8.1.1 Konizace .....	18
1.8.1.2 Trachelektomie a radikální trachelektomie .....	18
1.8.1.3 Hysterektomie.....	19
1.8.1.4 Pánevní exenterace .....	19
1.8.1.5 Lymfadenektomie.....	20
1.8.1.6 Transpozice ovarií .....	21
1.8.1.7 Biopsie sentinelové uzliny.....	21
1.8.2 Definitivní chemoradioterapie.....	22
1.8.2.1 Konkomitantní chemoradioterapie .....	22
1.8.2.2 Zevní radioterapie.....	23
1.8.2.3 Brachyterapie.....	27
2. Léčba podle klinických stadií.....	32
2.1 Carcinom in situ .....	32
2.2 Invazivní karcinom u pacientek po simplexní nebo radikální hysterektomii.....	33
2.3 Stadium IA.....	34
2.4 Stadia IB a IIA.....	36
2.5 Stadia IB2 až IVA .....	40
3. Východiska disertační práce.....	42
4. Cíle a hypotéza .....	43

5.	Soubor pacientek a použitá metodika.....	44
6.	Výsledky.....	46
7.	Diskuze.....	60
8.	Závěr.....	63
9.	Seznam použitých pramenů a literatury .....	64
10.	Seznam tabulek.....	80
11.	Seznam grafů.....	81
12.	Seznam zkratek.....	82
13.	Seznam publikací autora disertační práce .....	83

## ***1. Obecný úvod***

### ***1.1 Epidemiologie***

Nádory děložního čípku byly v roce 2016 v České republice deváté nejčastěji hlášené novotvary (3%). Ve stejném roce bylo v České republice zaznamenáno 822 nových případů invazivního nádoru hrdla děložního, což představuje 15,3 případů na 100 000 žen (**Obr. 1**). V Olomouckém kraji bylo v roce 2016 zaznamenáno 46 nových případů. V přepočtu na 100 000 žen je to 14,2.

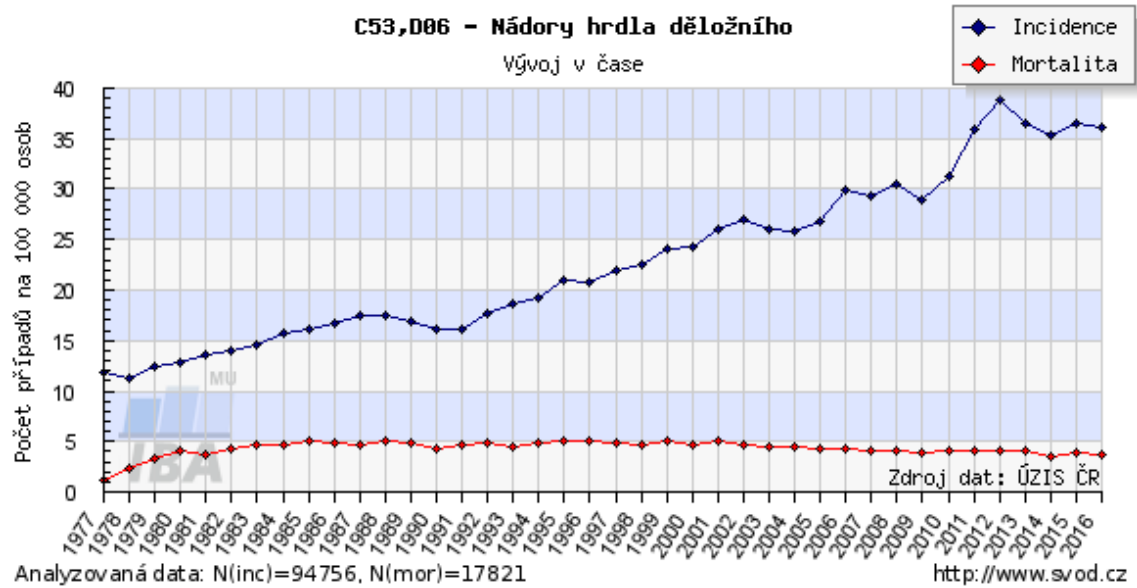
Celosvětově představuje karcinom čípku děložního nejčastější gynekologickou malignitu a současně čtvrtou nejčastější malignitu prokázanou u žen. Výskyt nových případů v Evropě je za rok 2016 deklarován 12,7 na 100 000 žen, ve světě 10,0 případů na 100 000 žen.

Na danou diagnózu v roce 2016 v České republice zemřelo 314 pacientek, což je v přepočtu na 100 000 žen 5,8 úmrtí. V porovnání s evropským standardem počet úmrtí na karcinom děložního čípku v roce 2016 činil 4,2 na 100 000 žen je 4,2, ve světě 3,1 úmrtí na 100 000 žen.

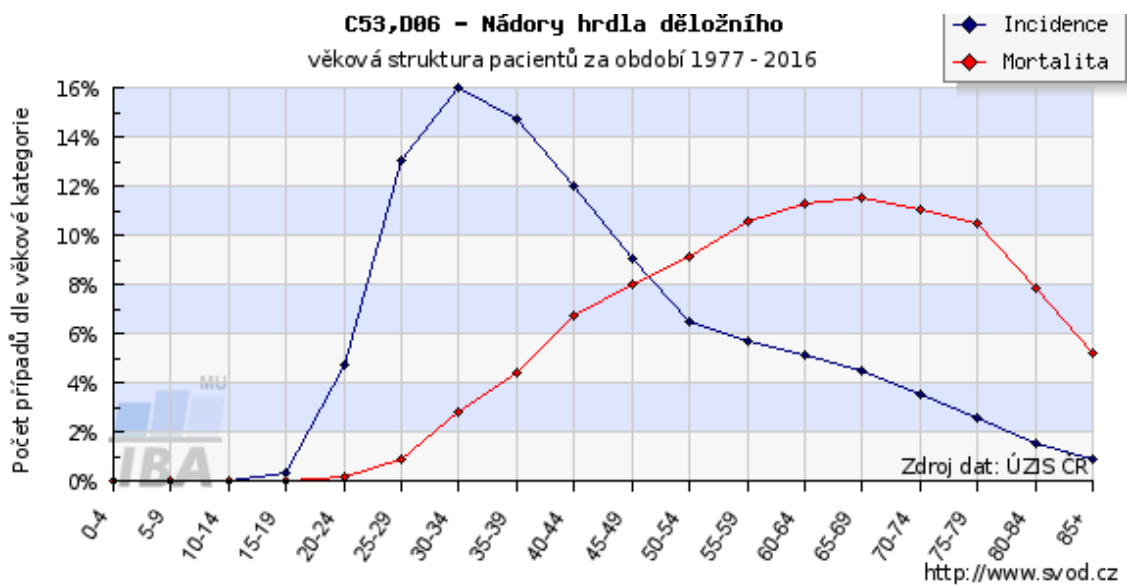
Z hlediska věkové struktury byl prokázán nejvyšší výskyt tohoto onemocnění u pacientek mezi dvacátým pátým a padesátým rokem života (**Obr. 2**).

Procentuální zastoupení klinických stadií ukazuje **Obr. 3**.

Počet diagnostikovaných invazivních nádorů ve srovnání s rokem 2009 klesá, pravděpodobně v souvislosti s probíhajícím screeningovým programem. V České republice byl oficiálně spuštěn v roce 2008. Každá žena má 1x za rok nárok na kolposkopické a cytologické vyšetření.



**Obr. 1: Časový vývoj hrubé incidence karcinomu děložního čípku**  
Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100 000 osob).

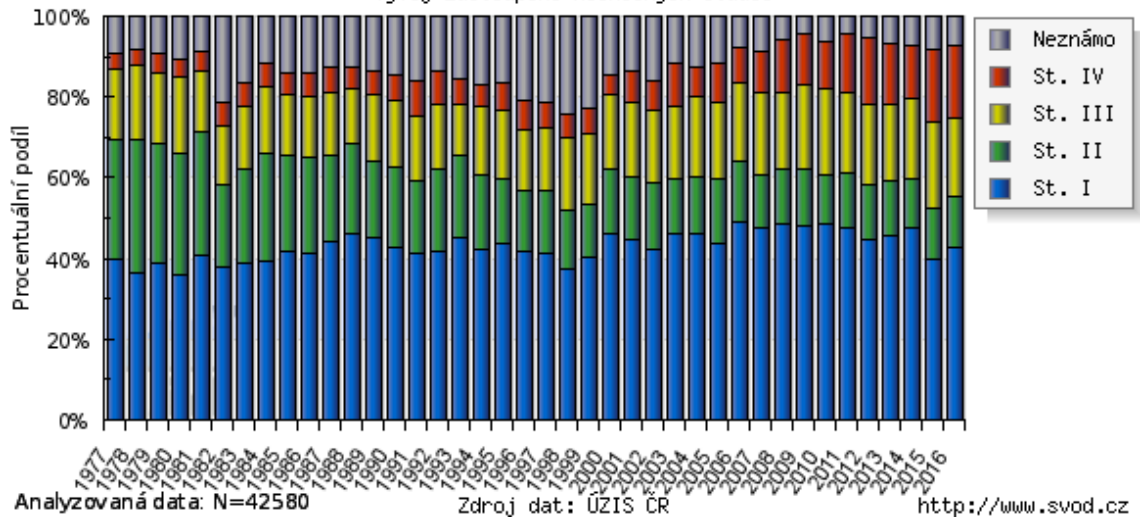


**Obr. 2: Věková struktura pacientů**  
Graf zobrazuje věkovou strukturu pacientů s karcinomem děložního čípku a zemřelých na tuto diagnózu.



**C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri, ženy**

vývoj zastoupení klinických stadií



**Obr. 3: Zastoupení klinických stadií v čase**

Graf zobrazuje časový vývoj % zastoupení klinických stadií. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace platné v době stanovení diagnózy pacienta.

<http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>

## 1.2 Rizikové faktory

Rizikové faktory lze rozdělit do 3 skupin. Jedná se o faktory demografické, behaviorální a medicínské:

- Demografické: vyšší věk, rasa, nižší socioekonomický status, nižší úroveň vzdělání, rozvojové země.
- Behaviorální a sexuální: promiskuita, časná koitarché, rizikový mužský partner, kouření, dieta s nedostatkem folátů, betakarotenu a vitamínu C.
- Medicínské: multiparita, časný věk prvního těhotenství, infekce specifickými typy HPV, imunosuprese, HIV pozitivita, absence cytologického screeningu, rodinná zátěž. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)

Množství molekulárních a epidemiologických studií potvrdilo významnou roli lidského papilomaviru (HPV) v karcinogenezi děložního čípku. HPV DNA je přítomna až u 95 % karcinomů. V současné době je známo více než 100 subtypů lidského papilomaviru, z nichž jsou zejména typy 16, 18, 31, 33, 45 a 56 asociovány s maligní transformací a nalézány u děložních karcinomů a cervikální intraepiteliální neoplázie.

Hlavní roli v ní hrají onkoproteiny genů E6 a E7, které vstupují do řady interakcí, z nichž podstatná je inaktivace proteinů supresorových genů p53 a pRb. Vyřazení těchto antionkogenů, které se za fyziologických okolností podílejí na inhibici dělení, diferenciaci a stárnutí buněk, vede ke ztrátě jejich antiproliferační kontrolní funkce. (10, 11, 12, 13, 14)

HPV 18 je dle literatury asociován se špatně diferencovanými tumory, adenokarcinomy, zvýšeným výskytem postižení lymfatických uzlin, špatnou odpovědí na léčbu a častější recidivou, zatímco HPV 16 s keratinizujícími karcinomy. (15)

### ***1.3 Prognostické faktory***

Nejvýznamnějším prognostickým faktorem je rozsah nemoci, nicméně v literatuře je udávána i řada dalších faktorů s rozdílnou mírou jednoznačnosti a významu.

#### **Věk**

Prognosticky význam věku je sporný. Zatímco někteří autoři dokumentují vztah mezi mladším věkem a výskytem nížce diferencovaných nádorů či vyššího stadia nemoci, jiní tuto vazbu nepotvrzují. (16, 17, 18, 19, 20)

#### **Rasa/Socioekonomický status**

Rovněž vliv rasy na výsledek léčby je kontroverzní, přestože někteří autoři jeho vliv dokládají. (21, 22) Mundt vysvětluje rozdíl v CSS mezi běloškami a Afroameričankami rozdílnou hladinou hemoglobinu a rozdílným použitím brachyterapie. V multivariantní analýze u souboru 410 žen rasa nezávislým prognostickým faktorem skutečně nebyla. (23) Obdobně Grigsby přes rozdílnou hodnotu OS mezi běloškami a Afroameričankami udává obdobnou hodnotu CSS. (24) Naopak vliv faktorů jako jsou nízký socioekonomický status, horší celkový stav pacientky, vyšší stadium nemoci, nižší hodnota hemoglobinu a přítomnost komorbidit, je potvrzen jednoznačně. (25, 26)

#### **Anémie/Hypoxie**

Velké množství retrospektivních studií potvrdilo vliv anémie či hypoxie tumoru na horší výsledky léčby. (27, 28, 29, 30, 31) Přesto benefit korekce anémie na klinické výsledky zůstává nejistý. (32, 33, 34)

#### **Stadium**

Stadium onemocnění zůstává pro pacientky s karcinomem děložního čípku nezpochybnitelně nejvýznamnějším prognostickým faktorem. V mnoha studiích byl vztah mezi hloubkou stromální invaze, velikostí tumoru, incidencí metastatického postižení lymfatických uzlin a přežitím jednoznačně prokázán. (35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44)

V poslední době roste počet prací zabývajících se vlivem molekulárně-biologických a molekulárně-genetických parametrů na výsledky léčby. Například stanovením cévní denzity nádoru (45), mírou apoptózy (46), T (pot) (47), expresí Bax, Bcl-2 a p53 (48), přítomností p27/Kip 1 (49), amplifikací onkogenu c-myc (50), hladinou TGF- $\beta$ 1 (51) či expresí COX-2 (52).

## **1.4 Klinické příznaky**

Preklinická stadia (prekancerózy) jakožto intraepiteliální léze a časné invazivní léze jsou zcela bezpříznaková a lze je diagnostikovat pouze z odběru cytologie (tzv. stěrů), nebo při kolposkopii s cílenou biopsií.

Pokročilejší onemocnění se projevují výtokem, špiněním, respektive krvácením (převážně po koitu). Velmi pokročilé léze mohou způsobit renální obstrukci, ileus, hematurii, pánevní bolesti (často v lumbo-sakrální oblasti), nebo izolovanou bolest dolních končetin při venózní a lymfatické obstrukci.

**Lokální symptomy:** postkoitální špinění či krvácení

výtok

bolesti (lokální šíření, hydronefróza)

makroskopická či mikroskopická hematurie

subileošní až ileóšní stavy, enterorhagie (objemné lokální šíření)

**Celkové symptomy:** únava, nechutenství, úbytek hmotnosti, febrilní stavy, kachexie

anémie (kostní metastázy, objemné lokální či diseminované  
onemocnění)

algický syndrom (kostní metastázy)

patologické zlomeniny

## **1.5 Diagnostika**

Základní metodou je komplexní gynekologické vyšetření.

Kolposkopickému vyšetření, odběru biopsie, ev. LEEP (loop electrosurgical excision) a konizaci předchází zjištění abnormální cytologie, nebo pozitivní test na HPV. Při pozitivním histopatologickém vyšetření pak následují další níže uvedené vyšetřovací modalita k určení rozsahu onemocnění.

Od devadesátých let je využíváno kontrastní CT vyšetření břicha a pánve. Specifická CT vyšetření k určení postižení lymfatických uzlin se uvádí kolem 93 % a senzitivita 44 %. (53)

Několik klinických studií prokázalo, že expertní vaginální a transrektální ultrasonografické vyšetření je k určení lokálního rozsahu pokročilého onemocnění stejně efektivní jako využití magnetické rezonance. (54-57) Využití expertního ultrazvuku k určení lokálního nálezu je v dnešní době stále více využívána metoda i s ohledem na skutečnost, že se jedná o vyšetření nejméně zatěžující pacientku. Nicméně stále je zlatým standardem vyšetření magnetickou rezonancí (MR), která nejlépe zobrazuje lokoregionální poměry a suspektní postižení lymfatických uzlin. Pro určení vzdálených metastáz je nejvhodnější vyšetření pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s počítačovou tomografií (PET CT). Pro staging paraaortálních uzlin je udávána senzitivita PET CT 75 % a specifická 92 %. (58) K verifikaci suspektního prorůstání nádoru do močového měchýře je indikována cystoskopie ev. rektoskopie s bioptickou verifikací při podezření na infiltraci stěny rekta.

### ***Vyšetřovací metody:***

1. Celkové fyzikální vyšetření (včetně gynekologického vyšetření)
2. Biopsie
3. CT břicha/CT plic
4. MR pánve
5. PET/CT
6. Cystoskopie
7. Rektoskopie

## 1.6 TNM klasifikace

T – Primární nádor

TX primární nádor nelze hodnotit

Tis karcinom in situ (preinvazivní karcinom)

T1 nádor omezen na hrdlo (šíření na tělo děložní by nemělo být zohledněno)

T1a invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky, stromální invaze s maximální hloubkou 5,0 mm, měřená od baze epitelu a horizontální šíření 7,0 mm nebo méně. Postižení venózního nebo lymfatického vaskulárního prostoru klasifikaci neovlivňuje.

T1a1 měřená stromální invaze o hloubce 3,0 mm nebo méně a 7,0 mm nebo méně v horizontálním šíření. Hloubka invaze by měla být měřena od baze epitelu (povrchového či žlázového), ze kterého vznikla. Hloubka invaze se definuje jako vzdálenost nádoru od epitelu-stromální junkce přilehlé, nejpoверхověji uložené epiteliální papily, k nejhlubšímu bodu invaze nádoru. Postižení venózního nebo lymfatického vaskulárního prostoru klasifikaci neovlivňuje. Všechny makroskopicky viditelné léze, byť jen s povrchovou invazí, jsou T1b/IB.

T1a2 měřená stromální invaze více než 3,0 mm, ne však více než 5,0 mm s horizontálním šířením 7,0 mm nebo méně

T1b klinicky zřetelná léze omezená na hrdlo nebo mikroskopická léze větší než T1a2/IA2

T1b1 klinicky zřetelná léze 4,0 cm nebo méně v největším rozměru

T1b2 klinicky zřetelná léze větší než 4,0 cm v největším rozměru

T2 nádor se šíří mimo dělohu, ne však do stěny pánevní či dolní třetiny pochvy

T2a nádor bez šíření do parametria

T2a1 klinicky zřetelná léze 4,0 cm nebo méně v největším rozměru

T2a2 klinicky zřetelná léze větší než 4,0 cm v největším rozměru

T2b nádor se šířením do parametria

T3 nádor se šíří ke stěně pánevní, postihuje dolní třetinu pochvy, nebo způsobuje hydronefrózu či funkci ledviny

T3a nádor postihuje dolní třetinu pochvy, bez šíření ke stěně pánevní

T3b nádor se šíří ke stěně pánevní, a /nebo způsobuje hydronefrózu či funkci ledviny

T4 nádor postihuje sliznici močového měchýře či rekta, nebo se šíří mimo malou pánev

N - Regionální uzliny – odpovídající kategorie není v klasifikaci FIGO zavedena

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit

N0 regionální mízní uzliny bez metastáz

N1 metastázy v regionálních mízních uzlinách

M - Vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 bez vzdálených metastáz

M1 vzdálené metastázy (zahrnují inguinální uzliny a intraperitoneální postižení).

Vyloučeny jsou metastázy pochvy, pánevní serózy a adnex.

### **Stadia onemocnění**

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IA1	T1a1	N0	M0
Stadium IA2	T1a2	N0	M0
Stadium IB1	T1b1	N0	M0
Stadium IB2	T1b1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIA1	T2a1	N0	M0
Stadium IIA2	T2a2	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T3a	N0	M0
Stadium IIIB	T3b/T1,T2,T3	N jakékoliv	M0
Stadium IVA	T4	N jakékoliv	M0
Stadium IVB	T jakékoliv	N jakékoliv	M1

TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání 2017, česká verze 2017, ISBN 978-80-7472-173-1



## **1.7 Histologické typy**

Naprostá většina nádorů děložního hrdla jsou maligní epitelové nádory s převahou dlaždicobuněčného karcinomu. Ostatní nádory jsou zastoupeny v malé míře.

Z mezenchymálních nádorů převažuje leiomyosarkom, ze smíšených nádorů maligní smíšený müllerianský nádor a adenosarkom. Maligní melanom a další typy jsou zcela výjimečné. (59-60)

### **1.7.1 Maligní epitelové nádory**

Maligní epitelové nádory jsou nejčastější nádory děložního hrdla, přičemž mezi nimi převažuje dlaždicobuněčný karcinom tvořící 60-80 % všech karcinomů této oblasti. Většina nádorů vzniká v oblasti transformační zóny hrdla. Adenokarcinomy představují 10-15 % karcinomů, zbylá část připadá na vzácné nádory, jako je adenoskvamózní karcinom, adenoidně cystický karcinom, adenoidně bazocelulární karcinom a nádory s neuroendokrinní diferenciací. V zemích se zavedeným screeningovým programem dochází k poklesu incidence invazivních dlaždicobuněčných karcinomů za současného zvyšujícího se výskytu adenokarcinomů.

#### *Dlaždicobuněčný karcinom*

Dlaždicobuněčný karcinom děložního hrdla etiologicky souvisí s HPV infekcí. Invazivní karcinom vzniká z prekurzorových lézí, tzv. high-grade cervikální intraepiteliální neoplázie (CIN2, CIN3 a carcinoma in situ). Ze skupiny invazivních karcinomů je někdy vyčleňován karcinom s časnou stromální invazí (do 1 mm), respektive karcinom mikroinvazivní (nejblíže odpovídající pT1a1, avšak bez přítomnosti invaze do lumen lymfatických a krevních cév). Dle histologického obrazu jsou dlaždicobuněčné nádory rozděleny do několika níže uvedených typů. Typizace nádorů má i prognostický charakter, neboť například verukózní a kondylomatózní karcinom má prognózu velice dobrou, zatímco bazaloidní dlaždicobuněčný karcinom je nádor velice agresivní.

- Rohovějící dlaždicobuněčný karcinom
- Nerohovějící dlaždicobuněčný karcinom
- Bazaloidní dlaždicobuněčný karcinom

- Kondylomatózní (warty) dlaždicobuněčný karcinom
- Verukózní dlaždicobuněčný karcinom
- Papilární dlaždicobuněčný karcinom
- Lymphoepithelioma-like dlaždicobuněčný karcinom
- Skvamotranzicionální karcinom

#### *Maligní nádory ze žláзовého epitelu*

Jedná se o heterogenní skupinu nádorů charakterizovanou glandulární diferenciací, která vzniká z pluripotentních subkolumnárních buněk. Prekurzor invazivního karcinomu představuje adenocarcinoma in situ. Skupina zahrnuje adenokarcinomy, které se vzhledem ke společnému vývoji z paramezonefritického (Müllerova) ductu vyskytují i v jiných oblastech vnitřního genitálu, nebo primárně vznikají z peritonea. Tyto nádory zahrnují mucinózní (50-60 %), endometroidní (30 %), světlobuněčný a serózní adenokarcinom (5 %) a mezonefrický adenokarcinom. Častý je výskyt nádorů tvořených více než jedním typem adenokarcinomu. Pokud minoritní složka přesahuje 10 %, jsou hodnoceny jako smíšený adenokarcinom

#### *Ostatní maligní epitelové nádory*

Do této skupiny patří adenoskvamózní karcinom, adenoidně cystický karcinom, adenoidně bazocelulární karcinom, nediferencovaný karcinom a nádory s neuroendokrinní diferenciací (karcinoid, atypický karcinoid, malobuněčný karcinom a velkobuněčný neuroendokrinní karcinom).

### **1.7.2 Maligní mezenchymální nádory**

Maligní mezenchymální nádory jsou velmi vzácné. Nejčastějším nádorem této skupiny je leiomyosarkom. Sporadický výskyt mají embryonální rhabdomyosarkom, endometriální stromální sarkom a nediferencovaný endometriální sarkom. Ostatní typy maligních mezenchymálních nádorů, jako je angiosarkom, alveolární sarkom měkkých tkání a některé další typy, jsou popisovány spíše kazuisticky.

### **1.7.3 Smíšené maligní epitelové a mezenchymální nádory**

Jedná se o raritní nádory zahrnující maligní smíšený mülleriánský nádor, adenosarkom a nádor připomínající Wilmsův nádor ledviny.

## **1.8 Léčba**

V léčbě karcinomu děložního čípku se využívají tři základní modalitty – chirurgická léčba, radioterapie a systémová léčba. Pro dosažení co nejlepších výsledků je zcela zásadní multidisciplinární přístup. Každá pacientka je diskutována na onkogynekologickém multidisciplinárním týmu, jehož členy jsou optimálně radiolog, patolog, onkogynekolog, radiační a klinický onkolog, event. klinický psycholog. Smyslem týmu je komplexní zhodnocení nálezu i s ohledem na celkový stav a přání pacientky a rozhodnutí o strategii léčby.

### **1.8.1 Léčba chirurgická**

V případě chirurgické léčby lze dle žádoucího rozsahu výkonu použít konizaci, trachelektomii, radikální trachelektomii, hysterektomii, radikální hysterektomii či pánevní exenteraci. Stran stagingu lymfatických uzlin se používá vyšetření sentinelové lymfatické uzliny či lymfadenektomie.

#### *1.8.1.1 Konizace*

Konizace je chirurgická metoda, která se využívá k diagnostickým účelům a při odstranění celé léze s bezpečnostním lemem 5 mm i k účelům terapeutickým. Provádí se zejména u malých nádorů s minimální invazí, bez postižení parametrií. Nejčastěji se provádí tzv. LEEP technika (Loop Electrosurgical Excision Procedure) pomocí vysokofrekvenčních chirurgických nástrojů.

#### *1.8.1.2 Trachelektomie a radikální trachelektomie*

Trachelektomie představuje odstranění čípku v celém jeho rozsahu. Radikální trachelektomie je odstranění celého čípku dělohy včetně parametrií. Provádí se u nízkých stadií onemocnění s cílem zachování fertility.

Největší zkušenosti s touto technikou jsou u žen s tumory o velikosti do 2 cm, přičemž histologické typy jako například malobuněčný neuroendokrinní tumor či gastrický typ adenokarcinomu nejsou pro tento přístup vhodné.

Před tímto výkonem by měla být doplněna vyšetření k vyloučení uzlinového postižení (CT, PET/CT, MR) a infiltrace do endocervikálního kanálu či děložního těla (MR).

Součástí radikální trachelektomie je systematická pánevní lymfadenektomie. Přístup je volen dle zvyklostí pracoviště, je možné abdominálně, vaginálně či laparoskopicky.

### *1.8.1.3 Hysterektomie*

Hysterektomie představuje odstranění dělohy, přičemž prostá hysterektomie je alternativa trachelektomie u pacientek, které již neplánují graviditu. Poprvé byl tento výkon k léčbě karcinomu čípku popsán Wertheimem již v roce 1912.

Radikální hysterektomie se podle rozsahu resekce parametrií a pochvy rozlišuje na několik typů.

*Typ A* – extrafasciální hysterektomie s minimální resekci paracervikální tkáně mediálně k ureteru, s minimální resekci vaginy do 1 cm

*Typ B* – modifikovaná radikální hysterektomie s parciální resekci vezikouterinního a uterosakrálního ligamenta. Resekce parametrií až k průběhu ureteru a resekce minimálně 1 cm vaginy. Tento typ hysterektomie se doporučuje u stadia IB1 bez paracervikální lymfadenektomie a u stadia IB2 s resekci laterálních paracervikálních uzlin.

*Typ C* – klasická radikální hysterektomie, kdy jsou odstraněna vezikouterinní i uterosakrální ligamenta v celém rozsahu, resekce pochvy 1,5 až 2 cm. V rámci typu C se rozlišují ještě podtypy C1 a C2 v závislosti na šetření autonomního nervového systému, kdy typ C2 je radikálnější typ resekce s poškozením autonomního nervového systému.

*Typ D* – zahrnuje radikální hysterektomii s resekci tkání až ke stěně pánevní, včetně resekce vnitřní ilické vény a jejich větví, fascií a laterálních svalů. Tento typ bývá indikován ojediněle, spíše u recidiv onemocnění.

### *1.8.1.4 Pánevní exenterace*

Pánevní exenterace je využívána k odstranění nádorové masy z pánve zejména u recidivujícího onemocnění. Tato metoda je dominantně paliativní, přesto představuje odstranění dělohy, lymfatických uzlin, močového měchýře (přední exenterace), nebo rektosigmoidea (zadní exenterace), případně obou (totální exenterace). Mandatorní je vyloučení expanze mimo pánev a fixace do pánevní stěny, stejně tak vzdálené metastázy jsou absolutní kontraindikací k tomuto výkonu. Tento výkon je extrémně

zatěžující, a proto i kromě vlastní indikace je zohledňován celkový stav, motivace a zázemí pacientky. Zcela raritně může být záměr výkonu u vysoce selektovaných pacientek radikální s kurativním cílem kompletní eliminace recidivy nemoci.

#### *1.8.1.5 Lymfadenektomie*

Odstranění lymfatických uzlin pánevních (paracervikální, hypogastrické – obturatorní a dolní mezenterické, horní a společné mezenterické, presakrální) a paraaortálních má přínos diagnostický, tj. určení metastatického postižení uzlin čili staging, a tím i stanovení rizika onemocnění. Dopad na celkové přežití nebyl jednoznačně prokázán.

Dnes jsou lymfadenektomie prováděny zejména laparoskopicky (extraperitoneálně). Od laparotomického (transperitoneálního) přístupu se s ohledem na komplikace postupně ustupuje. (61-62)

Analogicky jako u hysterektomie jsou i u lymfadenektomie popisovány 4 úrovně rozsahu provedení:

*Level 1* – odstranění interních a externích ilických uzlin

*Level 2* - odstranění interních i externích ilických uzlin, odstranění společných ilických uzlin a odstranění uzlin presakrálních

*Level 3* - odstranění interních i externích ilických uzlin, společných ilických uzlin, uzlin presakrálních a odstranění uzlin intramesenterických

*Level 4* - odstranění interních i externích ilických uzlin, společných ilických uzlin, uzlin presakrálních, uzlin intramesenterických a infrarenálních paraaortálních

Randomizovaná GOG studie u 626 pacientek prokázala postižení paraaortálních uzlin RR pro TTR 11,0 a RR pro OS 6,2. (63) U pacientek s postižením paraaortálních uzlin úměrně roste riziko extrapelvicke rekurence.

Lymfadenektomie, respektive chirurgický debulking postižených lymfatických uzlin teoreticky umožňuje ozáření těchto oblastí nižší dávkou čili teoreticky i větší šanci na úspěch léčby. V případě, že lymfadenektomii nelze provést, nebo by její provedení mohlo vést k selhání léčby, je s výhodou využívána technika IMRT resp. VMAT, jelikož tyto techniky umožňují kromě šetření okolních rizikových orgánů i selektivní eskalaci dávky do 60 až 65 Gy. (64, 65, 66, 67)

#### *1.8.1.6 Transpozice ovaríí*

U premenopauzáních pacientek má kombinovaná léčba karcinomu cervixu přímý dopad na funkci vaječnicků. U pacientek s nízkým stadiem onemocnění, léčených chirurgicky, se využívá transpozice vaječnicků. Tím se zachová jejich hormonální funkce u více jak poloviny pacientek. Riziko metastáz do vaječnicků u nižších stadií je asi 1 % u spinocelulárního karcinomu a 5 % v případě adenokarcinomu. (68)

V případě kombinované léčby se díky transpozici ovaríí podstatně zvyšuje šance na zachování jejich funkce, protože se přesunou do míst s nižší dávkou záření. Selhání ovarialní funkce u pacientek po transpozici ovaríí, které následně podstoupí ozáření pánve, se pohybuje kolem 50 %. (69)

#### *1.8.1.7 Biopsie sentinelové uzliny*

Peroperační vyšetřování sentinelové uzliny u klinických stadií od IA1 do IB1 je zatím předmětem klinických studií. Smyslem je predikovat pacientky k pánevní lymfadenektomii v případě prokázání negativity sentinelové uzliny, zatímco při verifikaci metastázy v sentinelové uzlině se lymfadenektomie neprovádí a pacientky se indikují k primární chemoradioterapii.

## 1.8.2 Definitivní chemoradioterapie

### 1.8.2.1 Konkomitantní chemoradioterapie

Kombinovaná léčba chemoterapií a radioterapií zahrnující zevní záření a brachyterapii je aktuálně standardem léčby u pacientek klinických stadií IB2 až IVA. Bylo publikováno mnoho dat, která dokazují, že použití chemoterapie (cis-platina, hydroxyurea a 5- fluorouracil) zvyšuje radiosenzitivitu, která vede i ke zlepšení celkového přežití, zejména u cisplatinu. (70-86)

Chemoradioterapie jako standard léčby byla určena na základě prospektivních studií fáze 3 - GOG 85, GOG 120, RTOG 90-01, SWOG 8797, GOG 123.

V GOG 85 bylo 368 pacientek ve stadiu IIB – IVA bez prokázaného postižení paraaortálních uzlin randomizováno mezi chemoradioterapii pánve za potenciace cisDDP + 5-FU nebo hydroxyureou. Při mediánu sledování 8,7 let bylo dosaženo 5-letého přežití 60 % resp. 47 %. (87)

Obdobný design měla studie GOG 120, která randomizovala 526 identických pacientek mezi chemoradioterapii s hydroxyureou, chemoradioterapii s cisplatinou a chemoradioterapii s platinou, fluorouracylem a hydroxyureou. Čtyřleté přežití bylo 37 %, 69 % a 69 %. (88)

RTOG na podkladě výsledků studie 79-20 vytvořila protokol 90-01, ve kterém srovnávala u žen bulky s onemocněním IB – IIA či IIB – IVA radikální radioterapii pánve a paraaortálních uzlin s chemoradioterapií za potenciace cisDDP a 5-FU. Při mediánu sledování 6,6 let dosáhlo rameno s potenciací lepšího 8-letého přežití (67 % vs. 41 %) bez rozdílu toxicity. (89)

Studie SWOG 8797 randomizovala pacientky po hysterektomii s pozitivními okraji, invazí do parametrií či do lymfatických uzlin do adjuvantní radioterapie pánve či chemoradioterapie s cisDDP + 5-FU. Kombinovaná léčba prokázala benefit přežití ve 3 letech (77 % vs 87 %). (90)

Protokol GOG 123 randomizoval pacientky s IB nádorem děložního čípku mezi radioterapii s následnou extrafasciální hysterektomií a chemoradioterapii s cisDDP s následnou hysterektomií. Kombinovaná léčba prokázala benefit v přežití ve 3 letech (74 % vs 83 %). (91)



### *1.8.2.2 Zevní radioterapie*

#### *Lineární urychlovač*

K zevní radioterapii se využívají lineární urychlovače. Princip fungování lineárních urychlovačů spočívá v generování vysokofrekvenčních mikrovln z magnetronu do vlnovodu. Z elektronového děla jdou současně do vlnovodu elektrony, které jsou urychlovány působením mikrovln. Elektromagnet urychlené elektrony odchýlí, a ty dopadají na wolframový terčík a vzniká fotonové záření.

Fotonový svazek, který vystupuje z lineárního urychlovače, je dále tvarován clonami kolimátoru. Běžné urychlovače využívají energie 6 MeV, 10 MeV, 15 MeV či 18 MeV. Některé typy umožňují i využití urychlené elektrony (6, 9, 12, 18 MeV).

Lineární urychlovače navíc využívají i příslušenství typu klínů, kompenzačních filtrů a bloků k optimalizaci polí. Multileaf kolimátor je několik desítek párů protilehlých wolframových lamel, které jsou řízeny počítačem, jsou dynamické, a slouží ke tvarování svazku záření.

#### *Trojrozměrná konformní radioterapie*

Trojrozměrná konformní radioterapie CRT je v obecném pojetí každá ozařovací technika, při které hranice cílového objemu odpovídají trojrozměrnému zobrazení objemu tumoru. Za průkopníky konformní radioterapie jsou považováni Umegaki a Takahashi, kteří na počátku 60. let 20. století jako první vyvinuli rotační konformní techniku. (92, 93) Sterling jako první provedl prostorovou kalkulaci dávky a 3D zobrazení anatomických struktur pomocí počítačem generované filmové smyčky. (94) Konformní radioterapie v užším slova smyslu je spojena se zavedením počítačové tomografie (CT) do klinické praxe v 70. letech. Zobrazení pomocí CT poskytuje plně trojrozměrný model anatomie organismu a umožňuje přesnou identifikaci cílového objemu a rizikových struktur. V Rhode Island Hospital byla vyvinuta v roce 1979 nová metoda zobrazení, která umožňuje pohled z perspektivy svazku záření (beam's eye view BEV). (95) V roce 1983 byl představen moderní 3D plánovací systém s kvalitním a barevným BEV zobrazením a s možností generování rentgenogramů na základě digitální rekonstrukce CT obrazu (digitally reconstructed radiograph DRR). (96-97) Do širší klinické praxe se konformní radioterapie dostala v 80. a zejména 90. letech 20. století. (98-102)

### *Radioterapie s modulovanou intenzitou - IMRT*

Díky technologickému pokroku byly do klinické praxe zavedeny nové technologie jako radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) a recentně i obrazem řízená radioterapie (IGRT). IMRT umožňuje lepší rozložení dávky v prostoru s minimalizováním ozářeného objemu okolních zdravých tkání díky lepšímu tvarování svazku záření, významnějším poklesu dávky na okrajích cílového objemu a modulaci průtoku záření napříč svazkem. (103-105) Z hlediska technického provedení IMRT je možno k modulaci záření použít kompenzační filtry či vícelistové kolimátory (MLC). Užití kompenzačních filtrů představuje nejstarší a nejjednodušší metodu IMRT. Modulace dávky je způsobena vložením kompenzačního filtru přímo do svazku záření. Ozářením z více polí s využitím kompenzačních filtrů tak lze docílit vhodné rozložení dávky. V současné době však radioterapie s pomocí kompenzačních filtrů díky rozvoji nových metod nepředstavuje nejvýhodnější možnost techniky IMRT.

V klinické praxi se nejvíce uplatňují dvě statické techniky (s fixní polohou ramena ozařovače) užívající vícelistový kolimátor (MLC). Technika mnoha statických polí (multiple-static-field MSF), označovaná také jako step-and-shoot technika, spočívá v tom, že superpozicí několika (5-10) dílčích polí (segmentů) rozdílně tvarovaných pomocí MLC se dosáhne požadované modulace svazku. Při daném úhlu gantry je nejprve ozářen první segment, potom se lamely MLC automaticky posunou a ozáří se druhý segment, opět se posune MLC a následuje třetí segment atd. Po iradiaci posledního plánovaného segmentu se změní úhel gantry a celý proces se opakuje u dalšího pole. Technika s dynamickým vícelistovým kolimátorem (dynamic multileaf collimator DMLC) spočívá v tom, že lamely MLC se během ozáření plynule pohybují napříč svazkem. Řídící software určuje sekvenci pohybu lamel a také rychlost pohybu. Mění se rychlosti pohybu jednotlivých párů lamel je svazek požadovaným způsobem modulován. Méně časté je použití rotačních technik jako např. sekvenční kyv či tomoterapie. Hlavním benefitem sekvenčního kyvu je nezávislost velikosti ozařovaného objemu na limitní velikosti ozařovacího pole urychlovače. Toho je dosaženo ozářením objemu o tloušťce 2 cm u každého kyvu a následným přesným posunem stolu v podélném směru. Tomoterapie využívá rotující ramena urychlovače a pohybujícího se stolu. Při ozáření se pohybuje nemocný se stolem longitudinálně a současně rotuje gantry.

Na rozdíl od konvenčního plánování, kdy po určení počtu a uspořádání polí proběhne prostorová kalkulace distribuce dávky s následným hodnocením objemových histogramů (pokrytí cílového objemu, maximální a minimální dávku v cílovém objemu, expozici kritických orgánů), využíváme u IMRT obráceného postupu – tzv. inverzního plánování. Radiační onkolog nejprve definuje parametry svazku záření a parametry týkající se cílových struktur (cílový objem, kritické orgány). Plánovací systém pro inverzní plánování umožňuje pro cílové struktury určit maximální a minimální dávku a přiřadit jednotlivým strukturám koeficienty priority. Plánovací systém potom stanoví postupně pro každý svazek optimální profil intenzity. Postupuje při tom tak, že do algoritmu pro výpočet intenzity integruje elektronovou denzitu tkání od distálního okraje cílového objemu až k povrchu těla.

Vlastní výpočet rozložení dávky je založen na skutečnosti, že ozářený objem je rozdělen na malé objemové jednotky (voxely) a dávka pro každý z nich je vypočtena při výchozím zatížení zvolených polí. Svazek je rozdělen do malých, tzv. tužkových svazků (pencil beam) a je vypočten příspěvek z každého z nich do cílového objemu i kritických orgánů. Zatížení každého tužkového svazku je výpočetním systémem upravováno tak, aby docházelo k pozitivním změnám ozařovacího plánu. Tento proces se opakuje tak dlouho, dokud dochází k příznivým změnám vypočteného skóre. Výsledkem je tedy plán, který pro dané podmínky s maximální dosažitelnou přesností dodržuje předepsané rozložení dávky v cílovém objemu, a dávky v kritických orgánech jsou pod limity, které byly původně stanoveny.

Metoda IMRT umožňuje dosáhnout lepší prostorové distribuce dávky než 3D-CRT zejména u cílových objemů konkávního tvaru. Schopnost vytvářet konkávní obrysy ozářených objemů je možno využít u celé řady diagnóz. (106-109)

### *Obrazem řízená radioterapie – IGRT*

Konvenční metoda verifikace nastavení využívá tzv. elektronický portálový zobrazovací systém (EPID), což je plošný detektor megavoltových (MV) fotonů tvořený maticí detektorů (ionizační komory, amorfní křemík) umístěných pod pacientem naproti zdroji terapeutických MV fotonů. Provedený MV snímek v předozadní a laterální projekci se následně porovná s tzv. digitálně rekonstruovaným rentgenogramem (DRR), což je numericky vypočítaný snímek ze série CT snímků (3D modelu pacienta) odpovídající dané projekci. Tímto způsobem lze však pouze korigovat nastavení dle kostěných struktur či dle kovových markerů implantovaných přímo do nádoru.

Moderní radiační přístroje mají zařazeny kV rentgenku a flat-panel detektor (kV plošný detektor) v úhlu 90° resp. 270° vůči hlavici urychlovače na jeho rameni. Postup radiografické verifikace nastavení je podobný jako v případě MV zobrazování pomocí EPID, je ale výrazný rozdíl v kvalitě, resp. kontrastu verifikačního snímku.

Další možností využití kV soustavy je provedení tzv. verifikačního cone beam CT (CBCT), což je provedení rotace o 360° a pořízení sérií projekcí kuželovým (cone) svazkem. Rekonstrukčním algoritmem se podobně jako u klasického CT získá trojrozměrný obraz ozařované oblasti. Tato metoda pak umožňuje plně třídimenzionální srovnání verifikačních CT snímků s CT sérií pořízenou plánovacím CT. Nevýhodou CBCT je časová zátěž pro personál a mírná radiační zátěž pro pacienta, výhodou je přesné nastavení pacienta dle polohy a současně možné hodnocení zatížení rizikových orgánů.

Obrazem řízená radioterapie současně umožňuje díky přesnému nastavení pacientů redukovat bezpečnostní lem pro PTV. Po eliminaci chyby při nastavení je hlavním úkolem bezpečnostního lemu obsáhnout pohyby cílového objemu v průběhu ozáření.  
(110-114)

### *1.8.2.3 Brachyterapie*

Brachyterapie je skupina ozařovacích technik používaných k léčbě maligních nádorů, při kterých se uzavřený radionuklidový zářič (URZ) zavádí přímo do nádoru nebo do jeho bezprostřední blízkosti. Brachyterapie má ve srovnání s teleterapií některé specifické rysy. Je to jednak vysoká dávka záření v oblasti aplikátorů s prudkým poklesem do okolí, dále nehomogenita dávky s maximy kolem jednotlivých radioaktivních zdrojů, možnost aplikovat do limitovaného objemu větší dávku ve srovnání se zevním ozářením za šetření zdravých tkání a aplikace účinné dávky záření v kratším čase než při frakcionované teleterapii.

Brzy po objevu Radia M. Curie v roce 1898 bylo zjištěno, že ho lze využít k léčebným účelům. První zavedení tohoto radionuklidu bylo provedeno ve skleněné kapsli v roce 1904 a první kovový aplikátor pro brachyterapii cervikálního karcinomu byl popsán v roce 1905. (115)

Zařazení brachyterapie po zevní radioterapii v léčbě karcinomu čípku dělohy přineslo poznání, že pravděpodobnost ovlivnění nádoru, resp. vyléčení koreluje s velikostí dávky a objemem tumoru. (116) Studie potvrdily, že eskalace dávky díky brachyterapii aplikované po zevním záření signifikantně prodlužuje přežití. (117-121)

Podle typů aplikace se brachyterapie rozděluje na:

*Intrakavitární* – zdroj je zaveden pomocí aplikátoru do tělních dutin (pochva, čípek, děloha)

*Intraluminální* – zdroj je pomocí aplikátoru zaváděn do trubicových orgánů (jícen, bronchy, žlučové cesty)

*Intersticiální* – implantace aplikátorů do tkáně (prsá, vulva, jazyk, rty, prostata, měkké tkáně)

*Muláž* – aplikátory jsou dle přesné geometrie fixovány na nosiči a přikládány na povrch těla (bazaliomy a karcinomy kůže)

#### *Zdroje v brachyterapii*

<sup>192</sup>Iridium – pro automatické afterloadingové přístroje s vysokým dávkovým příkonem jsou používána tzv. iridiová zrna. Zrna jsou 3-6 mm dlouhá o

průměru 0,6 mm, uzavřená v plášti z oceli. Poločas rozpadu je 74 dnů a průměrná energie gama záření je 0,34 MeV.

<sup>226</sup>Radium – pro léčebné účely se používalo gama záření rozpadových produktů radia. Energie produkovaného záření je 0,83 MeV a poločas rozpadu radia je 1620 let.

<sup>137</sup>Cesium – poločas rozpadu je 30 let, energie záření 0,66 MeV, pro afterloadingové přístroje se využívají kuličky caesia uspořádané do řetězců

<sup>60</sup>Kobalt – vysokoenergetický 1,25 MeV, poločas rozpadu je 5 let, využití jako bodový zdroj pro automatické afterloadingové přístroje

<sup>198</sup>Zlato – používá se v permanentní brachyterapii jako zrna, energie záření je 0,412 MeV a poločas rozpadu je 2,7 dne.

### *Afterloading*

Afterloading je metoda, kdy se dle předepsané geometrie zavede neaktivní aplikátor do ozařované oblasti a následně se zavedou „ručně“ aktivní zdroje v případě tzv. manuálního afterloadingu.

Automatický afterloading je řízen dálkově počítačem, tím je minimalizována expozice pracovníků zářením. Podle dávkového příkonu se rozlišují dva typy afterloadingových přístrojů - low dose rate (LDR) a high dose rate (HDR) přístroj.

Dávkový příkon v případě LDR je 0,4 – 2,0 Gy/hod a u HDR více jak 12 Gy/hod. Konstrukčně se tyto systémy neliší. Zdroje jsou umístěny ve stíněném kontejneru a odtud jsou tlakem nebo motoricky přesouvány do zavedených aplikátorů. Před vlastním zavedením zdroje nejdříve přístroj sám zkontroluje správnost propojení, neaktivní zdroj zajíždí do aplikátorů a detekuje případné problémy na trase. Pokud je vše v pořádku, teprve pak je zahájen transport aktivního zdroje. Přístroj je ovládán dálkově, tzn. z ovladovny, pacient je umístěn ve stíněné místnosti, a proto odpadá problém expozice personálu.

Pro *LDR přístroje* se využívají kuličky s obsahem <sup>137</sup>Cs. Mezi aktivní zdroje jsou dle plánu vloženy neaktivní kuličky. Tímto se optimálně modeluje rozložení dávky záření. Délka aplikace se pohybuje v rozmezí 24 až 48 hodin.

*HDR přístroje* využívají <sup>192</sup>Ir s aktivitou 370 GBq. Rozložení dávky je zajištěno setrváním zdroje vždy v určené pozici aplikátoru – tzv. stepping source neboli dwell

position. Vzdálenost mezi pozicemi a setrvání zdroje v jednotlivých pozicích je dáno ozařovacím plánem. Aplikátorů může být několik. Jednotlivé frakce záření trvají několik minut a opakují se v různých časových odstupech – frakcionace.

Dalším typem jsou *PDR přístroje* (pulse dose rate), kdy výsledný dávkový příkon je podobný jako u LDR. PDR přístroje využívají jeden zdroj s aktivitou kolem 37 GBq, který je do aplikátorů zasouvám každou hodinu na několik minut. Celková doba ozařování je stejná jako u LDR přístrojů.

### *Konvenční plánování*

V léčbě karcinomu čípku dělohy byla brachyterapie poprvé použita v roce 1913 a zdrojem záření bylo radium. Postupně se prosadily tři základní plánovací metody, které se odlišují frakcionací, dávkovým příkonem a množstvím použitého radia – Pařížská, Stockholmská a Manchesterská.

Největším přínosem Manchesterské metody bylo určení bodů, do kterých se specifikuje dávka.

**Bod A** se nachází 2 cm nad poševní klenbou a 2 cm laterálně od zavedené uterinní sondy. V tomto místě se kříží a. uterina a ureter.

**Bod B** leží 2 cm nad úrovní kleneb poševních a 5 cm laterálně od uterinní sondy. V tomto místě jsou laterální parametria.

Výsledný plán je rozložení izodóz hruškovitého tvaru, referenční izodóza prochází bodem A. Tato koncepce nevystihuje distribuci dávky.

V roce 1985 ICRU (International Commission On Radiation Units And Measurements) vydala doporučení číslo 38, které popisuje techniky, specifikuje zdroje a užití aplikátory, určuje referenční vzduchové kermy v Gy, popisuje referenční objem, absorbovanou dávku v referenčních bodech a vztah dávky a času, tak aby došlo ke sjednocení rozdílných škol.

Současně se dle RTG snímků lokalizují vlastní aplikátory. Ke stanovení prostorového uložení aplikátorů se nejčastěji využívá metoda ortogonální, ev. semiortogonální. V případě ortogonální se provádí RTG snímky ve dvou navzájem kolmých projekcích – předozadní a boční. Ke snímkování lze využít simulátor nebo C rameno. Další možnosti

je CT zobrazení.

Následně se přenesou data do plánovacího systému a fyzik na snímcích vyznačí pozice zdroje v aplikátorech, body pro definování dávky a referenční body ke stanovení dávky v rizikových orgánech. Požadovanou dávku a limity předepisuje lékař. Plánovací systém provede rekonstrukci v prostoru, výpočet, který se nakonec optimalizuje.

### *Trojrozměrné plánování*

S rozvojem CT ev. MR kompatibilních aplikátorů se postupně zavedlo i trojrozměrné plánování v brachyterapii.

Díky CT a magnetické rezonanci je možno přesně stanovit cílové objemy a rizikové orgány (močový měchýř, rektum a sigmoideum). Je známo, že specifikace referenčních bodů pro rizikové orgány při dvourozměrném plánování (zejména u močového měchýře) v žádném případě nekoreluje s maximální dávkou, a tím i s pozdními poradiačními komplikacemi. (122-126)

V roce 2005 vydala Gyneacological GEC-ESTRO Working Group doporučení pro 3D brachyterapii a stanovila tak společný koncept pro rozdílné klinické přístupy a zdroje. (127-128) Doporučuje stanovení High Risk Clinical Target Volume a Intermediate Risk Clinical Target Volume. V roce 2016 vyšlo detailní doporučení ICRU (International Commission On Radiation Units And Measurements) číslo 89, které poskytuje ucelený přehled historických a současných technik a koncepci brachyterapie karcinomu čípku děložního.

### High Risk Clinical Target Volume (HR CTV)

HR CTV je oblast největšího rizika lokální recidivy, reziduální makroskopická nemoc v době brachyterapie. Zahrnuje vlastní tumor (GTV), celý cervix a extracervikální část tumoru v době brachyterapie.

### Intermediate Risk Clinical Target Volume (IR CTV)

IR CTV je objem odpovídající původnímu rozsahu tumoru v době diagnózy. Zahrnuje High Risk CTV s lemem 5-15 mm dle lokalizace tumoru, potenciálního šíření, regrese nemoci a léčebné strategie.

Ve 3D brachyterapii jsou při reportování dávky kromě obligátního bodu A udávány



rovněž parametry PD, D100 a D90 pro GTV, HRCTV i IRCTV a D0.1cc, D1cc a D2cc pro rizikové orgány (rektum, močový měchýř, sigmoideum).

Dávka se uvádí i v ekvivalentní formě EQD2, odpovídající dávce při konvenční frakcionaci 2 Gy/den při 5 frakcích za týden, k možnému součtu s dávkou z teleterapie. (128-129)

**D100** – minimální dávka obsažená ve 100 % objemu

**D90** – minimální dávka obsažená v 90 % objemu

**D0.1cc** – minimální dávka obsažená v 0.1 cm<sup>3</sup> objemu

**D1cc** – minimální dávka obsažená v 1 cm<sup>3</sup> objemu

**D2cc** – minimální dávka obsažená v 2 cm<sup>3</sup> objemu

**PD** – předepsaná dávka

#### *Aplikace brachyterapie*

Uterovaginální aplikace se provádí v celkové anestezii. Po vyšetření, za sterilních kautel, se zavede močový katetr, který se dle zvyklostí pracoviště a potřeb naplní cca 50 ml. Pomocí vaginálních zrcadel a ev. cervikálních kleští se hysterometrem změří děložní dutina. Zavede se uterinní sonda, poševní aplikátory a instrumentárium se vzájemně zafixuje. Provede se tamponáda. Pro výslednou lokální kontrolu a možné komplikace je optimální inserce aplikátoru klíčová. Nejčastěji se využívá Fletcherův aplikátor s intrauterinní sondou a dvěma ovidy nebo tzv. ring aplikátor

V současnosti je k dispozici množství komerčně vyráběných aplikátorů (aplikátory s ovidy, ring aplikátory, mould aplikátory, rigidní, fixní, semifixní, kovové, plastové), které umožňují kombinovat i možnosti intrakavitární a intersticiální brachyterapie díky otvorům pro intersticiální jehly pro pacientky s lokálně pokročilým onemocněním. Mnoho z těchto aplikátorů, s výjimkou individuálních mould aplikátorů, jsou použitelné pro LDR, HDR i PDR brachyterapii.

## ***2. Léčba podle klinických stadií***

### ***2.1 Carcinom in situ***

Pacientky s karcinomem in situ mohou být léčeny pomocí konizace, hysterektomie (u žen po splnění reprodukčních cílů) či radioterapií v případě pacientek s komorbiditou vylučující chirurgické řešení.

Pacientky, které nemají splněný reprodukční plán a jsou dobře spolupracující, je možné léčit konzervativně – terapeutickou konizací chirurgicky či pomocí LEEP. (130)

V současnosti není doklad, že by některá z těchto fertilitu zachovávajících technik byla účinnější. Při využití této metody je však nezbytné dosáhnout mikroskopicky negativních okrajů. Pokud je mikroskopický okraj po konizaci pozitivní, je nutné do šesti týdnů provést rekonizaci či hysterektomii. Samozřejmě je pečlivá dispenzarizace. (131)

Hysterektomie by měla být standardem u žen s histologicky prokázaným adenokarcinomem in situ, protože často vychází z cervikálního kanálu. Nicméně klinický průkaz benefitu hysterektomie nad konzervativním chirurgickým přístupem doložen nebyl. Současně se používá u pacientek s dlaždicobuněčným karcinomem in situ s pozitivním okrajem či nálezem nevhodným ke konizaci.

U pacientek, které jsou pro komorbidity kontraindikovány k chirurgickému výkonu, nález je multifokální či invaduje do pochvy, je možno použít radioterapii. (132-134)

Ogino a spol. publikoval data, kdy léčil HDR brachyterapií 14 pacientek s CIN 3, šest pacientek s VAIN 3 a šest pacientek s CIN 3 recidivou po hysterektomii. 17 z těchto pacientek bylo léčeno samotnou brachyterapií a 3 v kombinaci se zevním zářením. Střední aplikovaná dávka brachyterapie byla 26,1 Gy (20-30 Gy). Po době sledování 90 měsíců neměla žádná z těchto pacientek recidivu onemocnění, přičemž toxicita léčby se projevila u 3 žen krvácením z konečníku, které spontánně vymizelo. (135)

## ***2.2 Invazivní karcinom u pacientek po simplexní nebo radikální hysterektomii***

Extrafasciální hysterektomie není výkon primárně kurativní, protože nejsou odstraněny paravaginální a paracervikální tkáně. Provedení radikální reoperace po předchozí prosté hysterektomii je však obtížné.

V případě nálezu mikroinvazivního onemocnění není další terapie vždy nezbytná. U nemocných s rozsahem nádoru IA1 bez lymfangioinvaze může být výkon dostatečný. U žen s nálezem IA1 s přítomností lymfangioinvaze či rozsahem nemoci IA2/B je vhodné primárně zohlednit resekcční okraj. V případě negativního okraje bez přítomnosti postižení uzlin je dle NCCN (2020) indikována adjuvantní radioterapie pánve s případnou potenciací cisplatinou. Rovněž je možno (u žen nespĺňujících rozsahem Sedlisova kritéria) provést parametrektomii a horní kolpektomii s lymfadenektomií. Sedlisova kritéria byla vytvořena kombinací přítomnosti lymfangioinvaze, hloubky invaze a velikosti nádoru. Díky použití ve studii GOG, která doložila benefit adjuvantní radioterapie, se stala následně evidence-based doloženou indikací adjuvantní léčby.

Ženy s pozitivním okrajem, makroskopickou reziduální emoci, pozitivním nálezem na zobrazovacích vyšetřeniích či rozsahem splňující Sedlisova kritéria by měly podstoupit adjuvantní chemoradioterapii. (136-138)

### 2.3 Stadium IA

Karcinomy cervixu stadia IA představují mikroinvazivní léze diagnostikované pouze mikroskopicky. Terapií volby je u stadií IA1 **konizace**, a pokud jsou okraje negativní, následuje pečlivá dispenzarizace. (139)

Jako dostatečné okraje při konizaci se většinou akceptují lemy 8-10 mm. Těsnější okraje, lymfovaskulární invaze a větší hloubka invaze jsou negativní prognostické faktory recidivy nemoci. (140) Bylo doloženo, že pokud je hloubka invaze do 3 mm, tak je riziko incidence postižení lymfatických uzlin méně než 1 %. Proto v těchto případech není pánevní lymfadenektomie doporučena. (141-142)

Karcinomy stadia IA2 se léčí **chirurgicky** – *radikální hysterektomií, trachelektomií* a ve vysoce vyselektovaných případech raritně i *konizací v kombinaci s lymfadenektomií*. Přes malý rozsah primární nemoci je totiž pravděpodobnost diseminace do lymfatických uzlin až 10 %. Pacientky kontraindikované k chirurgickému výkonu lze léčit radioterapií.

V randomizované studii LACC NCT00614211 Ramirez zkoumal, zda má u žen stadia IA1 s lymfangioinvazí až do stadia IB význam způsob provedené operace. Celkem 319 žen bylo randomizováno do ramene minimálně invazivního výkonu a 312 do ramene s otevřeným chirurgickým výkonem. Bohužel po dobu sledování 2,5 let nebylo možno doložit noninferioritu minimálního přístupu, jelikož pacientky měly vyšší riziko recidivy, nižší procento přežití bez nemoci i horší celkové přežití. (143)

Tyto překvapivé výsledky potvrdila i epidemiologická studie 2 velkých databází (National Cancer Database – NCDB; Surveillance, Epidemiology, and End Results Database - SEER). Ta hodnotila výsledky radikální hysterektomie u žen identického rozsahu nemoci jako v Ramirezově studii v letech 2010-2013. Minimální invazivní výkon podstoupilo 1225 žen, zatímco otevřenou technikou 1236 nemocných. Při mediánu sledování 45 měsíců byla léčba méně invazivního přístupu spojena s horším přežitím. (144)

U mladých patientek s žádostí o zachování fertility se provádí *radikální trachelektomie a laparoskopická lymfadenektomie*, přičemž incidence centrální recidivy je přibližně 5 %. (145-149) Většinou je na základě žádosti pacientky zvažována u žen mladších 40 let

s rozsahem nemoci IA2-IB1 při velikosti nádoru nepřesahující 2 cm, přičemž nález na MR nesmí prokazovat invazi tumoru do dolního děložního segmentu.

V případě kontraindikace chirurgického výkonu je možno použít **radioterapii**, přičemž *samotná intrakavitární brachyterapie* by měla být použita jen v případě invaze tumoru méně než 3 mm. U větších tumorů pro nezanedbatelné riziko diseminace do lymfatických uzlin je vhodná i *zevní radioterapie* včetně ozáření lymfatických pánevních uzlin. Zcela analogicky jako u chirurgického výkonu.

## 2.4 *Stadia IB A IIA*

Volba mezi definitivní radioterapií a radikální chirurgií u stadií IB a IIA je stále kontroverzní a upřednostnění jedné metody před druhou závisí hlavně na zvyklostech pracoviště, zohlednění přání pacientky o zachování fertility, celkovém stavu nemocné a charakteru léze. Někteří autoři u mladších pacientek preferují operaci pro možnost zachování funkčnosti ovarií, což eliminuje předčasnou menopauzu. Menší negativní vliv operačního výkonu na poléčebnou kvalitu života (sexuální aktivitu) při srovnání s radikální chemoradioterapií. Nicméně podle některých studií, byla pozorována zachovalá ovariální funkce pouze u 50-60 % chirurgicky léčených žen bez pooperační radioterapie. (150)

Přímé srovnání výsledků léčby chirurgické a radioterapie je zatíženo mnoha nesrovnalostmi jako je selekce pacientek, staging, rozdílné léčebné techniky apod. (151)

**Chirurgie** skýtá možnost důkladného a histopatologicky potvrzeného rozsahu nemoci zejména v oblasti lymfatických uzlin, ovšem dosud nebyl prokázán vliv chirurgického stagingu na celkové přežití. (152-153) Rovněž hypotetický přínos debulkingu makroskopické nemoci v uzlinách není jednoznačný. (154)

V éře MR se chirurgové mohou spolehnout na zhodnocení operability podle zobrazení. Vliv selekce pacientek na výsledky chirurgických studií byl ilustrován opakovaně v GOG studiích, kde byla míra upuštění od operace pro peroperační větší rozsah nemoci zejména pro extrauterinní propagaci mezi 8,7 % až 12 %. (155-156)

U těchto nemocných byla bohužel doba bez nemoci (DFS) signifikantně kratší než u žen, jimž byl radikální chirurgický výkon proveden.

Výsledky **konzervativního postupu** prezentoval Hamberger ve studii se 151 ženami stadia IA-IB s tumory do 10 mm, které podstoupily *samotnou intrakavitární brachyterapii*. Ve skupině 41 pacientek ve stádiu IA nebyla prokázána žádná recidiva, u pacientek stadia IB z 93 byl prokázán relaps pouze u 4 z nich. Nicméně u 3 ze 17 pacientek (18 %) ve stádiu IB s tmorem větším než 1 cm bylo zaznamenáno selhání lokální léčby. Pouze 3 ze 151 pacientek (2 %) měly posléze komplikace třetího stupně. (157)

Pětileté přežití pacientek stadia IB léčených *kombinací zevní radioterapie a*

*brachyterapie bez chemoterapie* se pohybuje mezi 86 % a 92 %, u stádia IIA činí zhruba 75 %. Konkomitantní chemoterapie významně zvyšuje přežití u pacientek stadia IB a IIA, což bylo prokázáno ve studii RTOG 90-01, kam bylo zařazeno 272 pacientek ve stadiích IB až IIA. Osmileté přežití u pacientek léčených samostatnou radioterapií bylo 55 %, proti 78 % u pacientek léčených konkomitantní chemoradioterapií. (158)

Zatímco přímému srovnání chirurgie s chemoradioterapií se dosud žádná studie nevěnovala, komparace výsledků radikální hysterektomie s definitivní radioterapií publikovány byly.

Newton a Roddick v prospektivních randomizovaných studiích uvádějí u pacientek stadií IB a IIA léčených radikální hysterektomií nebo samotným ozařováním ekvivalentní přežití a riziko pánevní recidivy. (159-160)

Obdobně Landoni publikoval výsledky prospektivní randomizované studie srovnávající 172 žen stadia IB až IIA léčených operačně a 171 žen absolvujících radioterapii. Pacientky stadia pT2b s pozitivními resekcními okraji či postižením pánevních uzlin po operaci následně podstoupily adjuvantní ozařování. Při mediánu sledování 87 měsíců bylo pětileté přežití a DFS obdobné u obou léčebných modalit, přičemž recidiva byla zaznamenána u 25 % chirurgicky léčených pacientek a u 26 % pacientek ozařovaných. Překvapivě byla míra morbidit ve skupině pacientek léčených chirurgicky ve srovnání se skupinou léčených radioterapií větší (28 % vs. 12 %). Kombinace chirurgie a ozařování dle očekávání způsobila horší toxicitu (zvláště urologickou). (161)

Nutno podotknout, že žádná randomizovaná studie nesrovnávala chemoradioterapii s radikální hysterektomií, přestože chemoradioterapie vykazuje významně lepší přežití než samotná radioterapie u pacientek stadia IB až IIA karcinomu čípku. V metaanalýze třech randomizovaných klinických studií, které sledovaly přínos adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatin, radioterapii, nebo kombinace obou modalit u pacientek ve stadiu IA2-IIA karcinomu čípku prokázaly u 2 z nich signifikantní benefit konkomitantní adjuvantní chemoradioterapie (HR=0.56, 95 % CI=0,36 až 0,87). Nebyl však pozorován přínos v případě sekvenční léčby chemoterapií a radioterapií. (162)

**Neoadjuvantní chemoterapie** v kombinaci s chirurgickou léčbou nezvyšuje dobu přežití ve srovnání s chirurgií samotnou. V metaanalýze šesti studií, přestože bylo pozorováno zlepšení PFS u neoadjuvantní chemoterapie (HR=0,76, 95 % CI=0,62 až

0,94,  $p=0,01$ ), nebylo zaznamenáno lepší celkové přežití. (163) Další metaanalýza 18 studií pacientek s lokálně pokročilým cervikálním karcinomem léčených neoadjuvantní chemoterapií před radioterapií nebo chirurgickým zákrokem nebo obojím, vylučující studie konkomitantní chemoradioterapie, ukázala významnou různorodost výsledků a žádné zevšeobecnující závěry nenabídla. (164)

Význam pooperační léčby byl zkoumán v mnoha studiích. Rotman v prospektivní randomizované studii prokázal, že **adjuvantní radioterapie** pánve dávkou 46 až 50,4 Gy ve 23 až 28 frakcích po radikální operaci se u 2 z 3 rizikových faktorů (invaze do spodní 1/3 stromatu, lymfangioinvaze, tumor větší než 4 cm) snižuje riziko recidivy. Z 277 zařazených pacientek jich bylo 137 randomizováno k ozáření pánve a 140 k observaci. Recidiva tumoru byla zjištěna u 24 (17 %) pacientek v ozařované skupině a u 43 (30,7 %) pacientek bez další intervence. V radioterapeuticky léčené skupině 27 pacientek na nádor zemřelo a ve skupině bez další léčby jich podlehl 40. Byla také sledována statisticky významná redukce rizika recidiv u ozařované skupiny, kdy ve dvouletém intervalu zůstalo bez recidivy 88 % pacientek ozářených, ve srovnání s 79 % pacientek bez další intervence. Rozdíl v celkovém přežití se statisticky významným nestal ( $p=0,074$ ). Závažné nebo život ohrožující vedlejší činky (GOG skupiny 3 nebo 4) se vyskytly u 9 pacientek (6,6 %) ve skupině po radioterapii a u 3 (2,1 %) pacientek ve sledované skupině. (165)

Pacientky, které podstoupily radikální hysterektomii, a mají-li vysoce rizikové prognostické faktory zahrnující pozitivní nález na pánevních uzlinách, mikroskopicky pozitivní resekční okraje, infiltraci parametrií, lymfovaskulární invazi a bulky tumor, jsou indikovány k **adjuvantní chemoradioterapii**. GOG studie potvrdila, že intenzifikace léčby pomocí konkomitantní chemoterapie u této skupiny žen signifikantně zlepšuje 4 - leté přežití ze 71 % na 81 %. Bohužel za cenu vyšší toxicity. (166)

Zda přidávat konkomitantní chemoterapii k pooperačnímu ozáření i u skupiny pacientek se středním rizikem je otázka, která je ověřována řadou klinických studií. Song a spol. popisuje v retrospektivní práci výsledky léčby u stadií IB a IIA pacientek s karcinomem čípku a středními rizikovými faktory (2 nebo více), které byly léčeny adjuvantní radioterapií nebo chemoradioterapií. Chemoradioterapie výrazně snížila riziko pánevní



rekurence a vzdálených metastáz, přičemž nebyl rozdíl ve výskytu akutních a chronických komplikací 3. a 4. stupně v oblasti GIT. (167)

Z metaanalýz studií zahrnujících stádia od IB1 až po IIA cervikálního karcinomu vyplývá, že ženy, které byly adjuvantně ozařovány, měly signifikantně nižší riziko progresu nemoci v 5 letech (RR=0,6, 95 % CI=0,4 až 0,9). Riziko závažných nežádoucích účinků léčby u skupiny pacientek léčených adjuvantní radioterapií, ve srovnání s pacientkami sledovanými, nebylo signifikantně vyšší. (168)

## 2.5 *Stadia IB2 až IVA*

Pacientky s karcinomem čípku dělohy stadií IB2 až IVA jsou léčeny zevní radioterapií pánve s konkomitantní chemoterapií a brachyterapií. Na téma **konkomitantní chemoradioterapie** (využívající hydroxyureu, cisplatinu a 5-FU, v některých studiích kombinovaný s mitomycinem C) bylo vypracováno velké množství studií se zaměřením na radiosenzitivitu. (73, 80, 81, 87, 88, 89, 169) Cis-platina je v případě dlaždicobuněčného karcinom čípku jedním z neaktivnějších cytotoxických agens.

(170) Pokud je podávána konkomitantně, pozorujeme znatelné posílení schopností ničení buněk.

Green a spol. provedl metaanalýzu 19 publikovaných studií, celkem zahrnujících 4 580 randomizovaných pacientek, srovnávající radioterapii s a bez konkomitantní chemoterapie. Konkomitantní chemoradioterapie zlepšuje kontrolu tumoru i celkové přežití (RR= 0,71;  $p < 0,0001$ ) a PFS (RR=0,61;  $p < 0,0001$ ). (171) Maximálního benefitu bylo dosaženo v raných stádiích (I až III) nemoci. Pacientky ve stadiu nemoci IVA (invaze do rekta nebo močového měchýře) mohou být léčeny jak vyšší dávkou zevní radioterapie pánve souběžně s chemoterapií a následnou intrakavitální nebo intersticiální brachyterapií (s celkovou dávkou do bodu A LDR brachyterapie okolo 90 Gy), tak i chemoradioterapií následovanou dalším ozářením parametrií nebo chirurgickou exenterací. (172)

Pacientky s metastatickým postižením paraaortálních lymfatických uzlin je možno léčit dle prospektivní studie RTOG 0116 konkomitantní chemoradioterapií s ozářením pánve i paraaortálních uzlin. (173) Výsledky studie ukázaly, že léčba v tomto režimu je proveditelná, nicméně frekvence výskytu následků pozdní toxicity 3. a 4. stupně činila až 40 %. Míra akutní toxicity přitom nebyla snížena ani po preskripci amifostinu. (174)

Ve snaze o snížení toxicity léčby se i u pacientek s nádory děložního čípku používá radioterapie s modulovanou intenzitou. (175-176)

Radioterapie s týdenním podáním cis-platiny se stala nejpoužívanějším režimem. Ve srovnání s režimy třítydenními má nižší toxicitu a umožňuje tak léčbu dokončit. Počet dokončených cyklů chemoterapie se zdá být nezávislým prediktivním faktorem přežití.

(177) Toto dokazuje i multivariantní analýza dat, kdy počet cyklů chemoterapie je nezávislý prediktivní faktor PFS a OS.

### ***3. Východiska disertační práce***

V současnosti je radikální radioterapie metodou volby v léčbě pacientek s karcinomem čípku děložního stadia I – IIA a s potenciací chemoterapií je zlatým standardem u lokálně pokročilých stádií onemocnění.

Brachyterapie je v současnosti nedílnou součástí radikální léčby karcinomu děložního čípku, která signifikantně zlepšuje celkové přežití. (178) Vzhledem k technologickému pokroku a vývoji CT/MR kompatibilních aplikátorů se trojrozměrné zobrazení postupně implementovalo i do plánování brachyterapie.

Užití CT a MR obrazů umožňuje přesné stanovení cílových objemů a konturaci rizikových orgánů – močový měchýř, rektum a sigma s následnou cílenou optimalizací plánů s ohledem na 3D topografii. (179-184)

Tento teoretický předpoklad byl prokázán i v běžné klinické praxi, kdy Shin potvrdil vliv zobrazovacích metod na výsledný plán se zaměřením na konformitu cílového objemu a míru zatížení rizikových orgánů. (184) Pötter recentně dokonce doložil pozitivní vliv 3D-brachyterapie, využívající k plánování magnetickou rezonanci, na lokoregionální kontrolu i celkové přežití pacientek. (185)

Gyneacological GEC-ESTRO Workong Group vydala doporučení pro 3D-brachyterapii týkající se stanovení cílových objemů, koncepce plánování založené na dose volume parametrech (DVH), rekonstrukce aplikátorů a bazálních principů a parametrů pro MR zobrazení. (127-128)

Tato doporučení byla následně rozpracována a stala se základem ICRU reportu 89, který je aktuálně základním doporučením pro radikální léčbu karcinomu děložního čípku využívající brachyterapii.

Nezpochybnitelný klinický benefit je však spojen s časově náročnějším procesem konturace a plánování, který vede k prodloužení intervalu mezi provedením zobrazovacího vyšetření po inserci aplikátorů a vlastním ozáření.

#### ***4. Cíle a hypotéza***

- shromáždit klinická a dozimetrická data pacientek, které byly léčeny radikální chemoradioterapií pro karcinom děložního čípku za využití radikální brachyterapie,
- zahájit u pacientek podstupujících brachyterapii u první a třetí frakce „komparativní CT“ před zahájením vlastního ozáření,
- monitorovat dobu nutnou pro plánování brachyterapie,
- vyhodnotit změny rozložení dávky pro močový měchýř, rektum a sigma v průběhu plánování (rozdíl mezi plánovacím CT a komparativním CT),
- vyhodnotit potenciální korelaci mezi časem nezbytným na plánování a významem dozimetrických změn pro vybrané rizikové orgány,
- na základě získaných údajů vyvodit závěry významné pro klinickou praxi,
- v práci se budeme snažit ověřit hypotézu, že prodloužený čas plánování trojrozměrné brachyterapie založené na CT či MR obraze může vést k topografickým změnám rizikových orgánů, které mohou mít za následek rozdíly v dávce reálně na rizikové orgány aplikované při srovnání s dávkovou distribucí na CT vyšetření vytvořeném ihned po zavedení aplikátorů.

## ***5. Soubor pacientek a použitá metodika***

U 10 pacientek s lokálně pokročilým karcinomem děložního čípku stadia cT2b cN0-1 M0, které podstoupily radikální chemoradioterapii, jsme hodnotili dynamické změny topografie malé pánve v průběhu procesu plánování brachyterapie.

Všechny nemocné absolvovaly chemoradioterapii pánve technikou radioterapie s modulovanou intenzitou dávky LD 45 Gy á 1,8 Gy ve 25 frakcích s potenciací cisplatinou weekly 40 mg/m<sup>2</sup>. Následně podstoupily 3D-based brachyterapii s předepsanou dávkou 4x7 Gy pro minimální pokrytí 90 % klinického cílového objemu s vysokým rizikem (D90 HRCTV). K brachyterapii jsme používali Utrecht CT/MR kompatibilní aplikátor (Nucletron; Elekta, Stockholm, Sweden). Všechny pacientky byly před brachyterapií poučeny o žádoucích dietních opatřeních, eventuálně jim byl podán Yal-gel k vyprázdnění rekta. Inerce afterloadingových aplikátorů byla zvykle provedena v celkové anestezii na aplikačním sále. Standardně se při aplikaci plnil prázdný močový měchýř 50 ml sterilního fyziologického roztoku k udržení anatomické geometrie. Po zavedení aplikátorů se pacientky budily z anestezie a byly převezeny do ozařovny, ve které je současně i CT přístroj (GE Healthcare LightSpeed<sup>16</sup>). K zobrazení a plánování byly použity CT sekvence po 3 mm v rozsahu malé pánve. Snímky byly následně odeslány do plánovacího systému Oncentra verze 4. 3. Přípravu plánu všech pacientek prováděli vždy stejný lékař a fyzik.

Při první a třetí frakci brachyterapie byla u pacientek provedena dvě zobrazovací CT vyšetření. Jedno běžné po inserci afterloadingových aplikátorů a druhé tzv. „komparativní“ po vytvoření plánu těsně před vlastním ozářením.

První CT vyšetření bylo využito pro klasickou tvorbu trojrozměrného plánu dle Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group doporučení. Mimo předepsanou dávku 4x7 Gy pro D90 HR CTV byla použita rovněž kritéria pro sumární dávku při ekvivalentní frakcionaci 2 Gy pro 2 cm<sup>3</sup> rizikových orgánů (EQD2 D2cc) - rektum, močový měchýř a sigma. Sumární EQD2 D2cc pro močový měchýř bylo 90 Gy, pro sigma a rektum LD 75 Gy.

K brachyterapii byl používán automatický afterloadingový systém se zdrojem  $^{192}\text{Ir}$ , přístroj Microselectron, Elekta, Stockholm, Sweden. Ozařování probíhalo na stole pro CT vyšetření, aby se minimalizoval pohyb s pacientkami a nedošlo k dislokaci aplikátorů.

U druhého komparativního CT byly rovněž zakresleny cílové objemy, rizikové orgány a zrekonstruovány aplikátory. Plán byl vytvořen s využitím časových stopping pozicí z původního ozařovaného plánu. Dvacet ozařovacích plánů z plánovacího a dvacet ozařovacích plánů z komparativního CT byly následně porovnány se zaměřením na změny objemu a rozdíly v dávce na rizikové orgány. K hodnocení dávky na močovém měchýři, sigmoideu a rektu byly využity parametry GYN GEC-ESTRO Working Group - dávka v  $0,1 \text{ cm}^3$ , dávka v  $1 \text{ cm}^3$  a dávka ve  $2 \text{ cm}^3$  (D0,1cc, D1cc, D2cc). Rozdíly dávek byly porovnány mezi plánovacím a srovnávacím CT.

Současně byl vyhodnocen vztah mezi délkou plánování a rozdílem dávek na rizikové orgány. Byly srovnány plány, jejichž příprava trvala do mediánu doby nezbytné pro přípravu plánu s plány, u kterých doba plánování medián překročila.

Ke statistickému hodnocení vztahu byl použit korelační koeficient. Korelační koeficient byl použit k vyjádření lineárního vztahu mezi dvěma náhodnými proměnnými - X,Y. Vzorec korelačního koeficientu  $R_{x,y}$  proměnných - X,Y je definován

$$R_{X,Y} = \frac{S_{X,Y}}{\sqrt{S_X^2 S_Y^2}} = \frac{S_{X,Y}}{S_X S_Y},$$

kde  $\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$  je průměr,  $S_x^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2$  je rozptyl

$S_{X,Y} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})$  je kovariance

Hodnota „p“ méně než 0. 05 byla považována za signifikantní

## 6. Výsledky

Průměrná doba plánování, resp. času mezi provedením CT vyšetření po zavedení aplikátorů a CT vyšetřením před zahájením ozáření byla 54 min (s rozsahem od 34 do 64 minut). U 10 plánů byl čas plánování kratší než 54 minut a u druhé poloviny čili u zbývajících 10 - ti plánů, byl plánovací čas delší než 54 minut.

Průměrný objem močového měchýře na plánovacím CT byl 119,6 cm<sup>3</sup> a 141,0 cm<sup>3</sup> na komparativním CT, přičemž medián absolutní změny objemu náplně byl 32,1 cm<sup>3</sup> (1,6 – 108,6 cm<sup>3</sup>). Tato změna představuje rozdíl 27,9 % z původního objemu (0,96 – 155,5 %). Rozdíl v objemu močového měchýře vedla k navýšení dávky u D 0,1cc o 46,7 cGy, u D1cc o 59,2 cGy a u D2cc o 44,7 cGy na každou jednotlivou frakci. (**Tab. 1, Grafy 1a, 1b, 1c**)

Medián objemu rekta na původním plánovacím CT byl 45,5 cm<sup>3</sup> a na komparativním CT 41,6 cm<sup>3</sup>. Medián absolutní změny objemu rekta byl 5,6 cm<sup>3</sup> (0,4cm<sup>3</sup> - 61,8 cm<sup>3</sup>), což představuje rozdíl o 14 % proti původnímu objemu. Tato změna objemu vedla k poklesu dávky u každé frakce u D0,1cc o 7,1 cGy, u D1cc o 3,5 cGy a u D2cc o 4,8 cGy. (**Tab. 2, Grafy 2a, 2b, 2c**)

Medián objemu sigmoidea na plánovacím CT byl 33,7 cm<sup>3</sup> a na komparativním CT 32,1 cm<sup>3</sup>. Průměrná absolutní změna objemu sigmoidea byla 8,4 cm<sup>3</sup> (0,2-74,1 cm<sup>3</sup>), což odpovídá rozdílu o 26 % (0,8 - 428,7 %). Dávky pro sigmoideum vzrostly v jednotlivých frakcích u D0,1cc o 25,7 cGy, u D1cc o 11,8 cGy a u D2cc o 10,0 cGy. (**Tab. 3, Grafy 3a, 3b, 3c**)

Hodnotili jsme rovněž statistický vztah mezi délkou intervalu plánování a změnou dávky na jednotlivé orgány.

Pro sigmoideum činila korelace pro D0,1cc -0,2267, pro D1cc -0,3482 a pro D2cc -0,3184. Pro močový měchýř byly hodnoty pro D0,1cc +0,2067, pro D1cc +0,2637 a pro D2cc +0,2398. Výsledky pro oba výše zmíněné rizikové orgány nebyly výsledky na hladině statistického významu. U sigmoidea má dávka s rostoucí dobou plánování



tendenci spíše pouze mírně klesat, u močového měchýře tendenci pouze minimálně stoupat.

Naopak u rekta byla závislost mezi dobou plánování a dávkou ve všech pozorovaných objemech prokázána jako statisticky významná. S rostoucí dobou plánování se dávka na rektum zvyšovala. Korelační koeficient byl u D0,1cc +0,6715, což odpovídá hodnotě statistické významnosti  $p=0,0061$ . U D1cc činil koeficient +0,6404 při hodnotě  $p=0,011$  a u minimální dávky v rektu o objemu 2cc byla korelace +0,5891 při  $p=0,0197$ .

Medián změny objemu močového měchýře, rekta a sigmoidea při době plánování kratší než 54 minut ve srovnání s dobou plánování delší než 54 minut byl 24,24 cm<sup>3</sup> proti 32,26 cm<sup>3</sup> v případě močového měchýře, 6,25 cm<sup>3</sup> proti 4,62 cm<sup>3</sup> u rekta a 8,44 cm<sup>3</sup> proti 7,9 cm<sup>3</sup> u sigmoidea.

Při hodnocení vztahu průměrné změny dávek původního plánu proti komparativnímu plánu u plánů, jejichž doba plánování byla více jak 54 minut a plánů s dobou plánování méně jak 54 minut, jsme pozorovali vzestup dávek pro rektum a močový měchýř o 99cGy respektive 91,9 cGy v D0,1cc, 61 cGy respektive 52,1 cGy v D1cc a 29,8 cGy respektive 44,9 cGy v D2cc na každou frakci. Naproti tomu byl pozorován pokles dávek na sigmoideum v D 0,1cc o 133,96 CGy, v D1cc o 70,3 cGy a v D2cc 48,6 cGy v každé frakci.

## Tabulky

**Tabulka 1**

Dávka pro močový měchýř v jednotlivých objemech.

<b>Patient</b>	<b><math>\Delta D</math> 0,1cc Bladder (cGy)</b>	<b><math>\Delta D</math> 1cc Bladder (cGy)</b>	<b><math>\Delta D</math> 2cc Bladder (cGy)</b>
<b>1a</b>	19,16	38,59	33,83
<b>1b</b>	-37,79	-29,75	-25,87
<b>2a</b>	-88,04	-29,04	-11,41
<b>2b</b>	275,8	616,38	518,09
<b>3a</b>	-169,13	16,1	41,75
<b>3b</b>	144,76	126,29	111,35
<b>4a</b>	361,37	198,37	144,82
<b>4b</b>	-474,66	-230,23	-153,19
<b>5a</b>	-32,05	-68,75	-74,18
<b>5b</b>	382,05	144,32	85,38
<b>6a</b>	19,72	15,53	25,2
<b>6b</b>	217,21	111,44	80,88
<b>7a</b>	33,4	34,87	47,55
<b>7b</b>	139,46	119,07	111,38
<b>8a</b>	111,61	90,65	78,69
<b>8b</b>	-12,51	-15,83	-8,63
<b>9a</b>	702,03	288,59	193,85
<b>9b</b>	60	71,75	32,76
<b>10a</b>	-5,89	46,67	21,63
<b>10b</b>	125,86	155,83	115,87
<b>Median</b>	<b>46,7</b>	<b>59,21</b>	<b>44,65</b>

**Tabulka 2**

Dávka pro rektum v jednotlivých objemech.

<b>Patient</b>	<b><math>\Delta D</math> 0,1cc Rectum (cGy)</b>	<b><math>\Delta D</math> 1cc Rectum (cGy)</b>	<b><math>\Delta D</math> 2cc Rectum (cGy)</b>
<b>1a</b>	-73,27	-83,58	-74,46
<b>1b</b>	54,28	14,23	12,62
<b>2a</b>	3,6	31,99	36,27
<b>2b</b>	84,81	62,25	57,73
<b>3a</b>	150,05	92,91	70,73
<b>3b</b>	-312,58	-280,04	-255,26
<b>4a</b>	-64,49	-62,01	-55,65
<b>4b</b>	5,51	-2,4	-9,58
<b>5a</b>	-44,42	-25,23	-17,13
<b>5b</b>	-68,89	-43,17	-31,32
<b>6a</b>	-15,57	-4,67	-5,65
<b>6b</b>	16,8	16,59	21,54
<b>7a</b>	-15,51	-9,52	47,55
<b>7b</b>	-338,83	-327,05	-305,16
<b>8a</b>	137,69	76,65	61,61
<b>8b</b>	38,55	35,71	-8,63
<b>9a</b>	-8,86	2,14	-1,72
<b>9b</b>	-5,38	-4,67	-4,01
<b>10a</b>	-113,8	-98,76	-66,7
<b>10b</b>	110,65	105,6	75,7
<b>Median</b>	<b>-7,12</b>	<b>-3,53</b>	<b>-4,83</b>

**Tabulka 3**

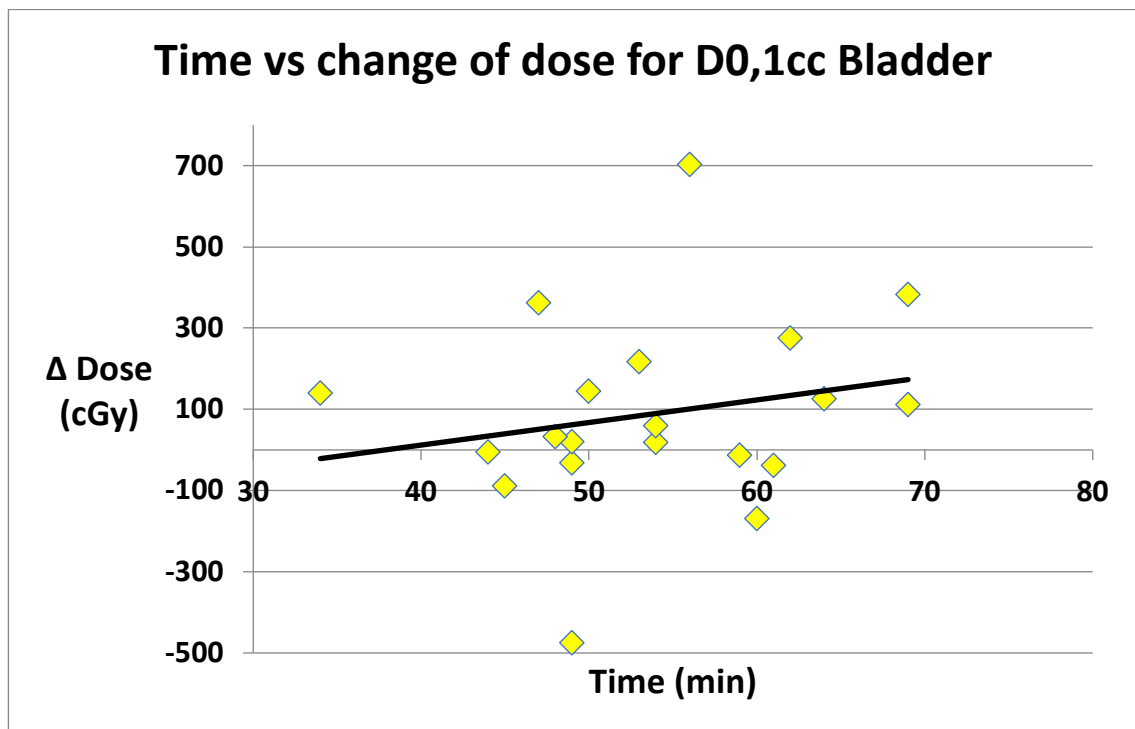
Dávka pro sigmoideum v jednotlivých objemech.

<b>Patient</b>	<b><math>\Delta</math>D 0,1cc Sigma (cGy)</b>	<b><math>\Delta</math>D 1cc Sigma (cGy)</b>	<b><math>\Delta</math>D 2cc Sigma (cGy)</b>
<b>1a</b>	165,97	127,11	102,57
<b>1b</b>	-149,19	-98,61	-89,37
<b>2a</b>	-71,12	-61,38	-56,5
<b>2b</b>	-74,13	-64,75	-73,57
<b>3a</b>	-57,05	9,77	31,83
<b>3b</b>	116,85	132,58	142,8
<b>4a</b>	181,24	81,89	59,7
<b>4b</b>	89,74	80,04	88,85
<b>5a</b>	67,39	46,07	37,71
<b>5b</b>	-31,97	-37,23	-33,55
<b>6a</b>	15,69	-59,55	-71,37
<b>6b</b>	66,22	10,82	7,45
<b>7a</b>	138,85	101,78	-8,93
<b>7b</b>	-81,74	-1,45	-8,69
<b>8a</b>	-33,34	-128,95	-134,32
<b>8b</b>	-287,86	65,35	29,4
<b>9a</b>	376,44	212,42	158,52
<b>9b</b>	30,54	10,52	-10,87
<b>10a</b>	88,76	94,5	70,43
<b>10b</b>	25,72	12,81	12,63
<b>Median</b>	<b>25,72</b>	<b>11,82</b>	<b>10,0</b>

## Grafy

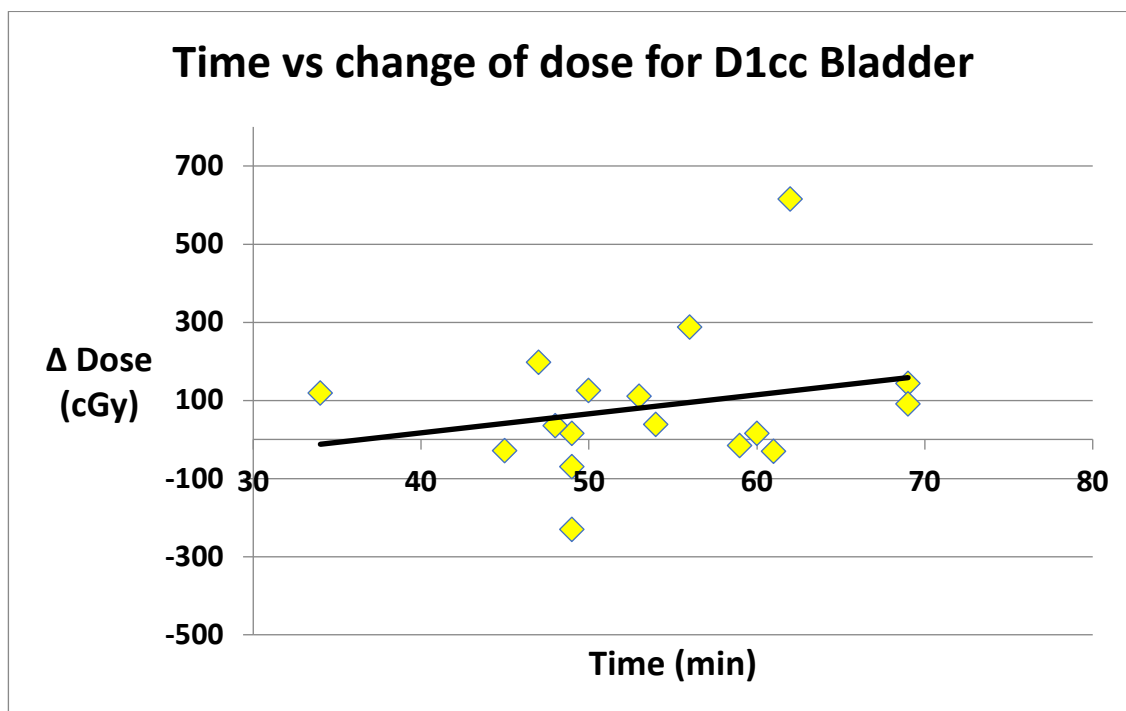
### Graf 1a

Závislost času a změny dávky v močovém měchýři v objemu 0,1 cm<sup>3</sup>.



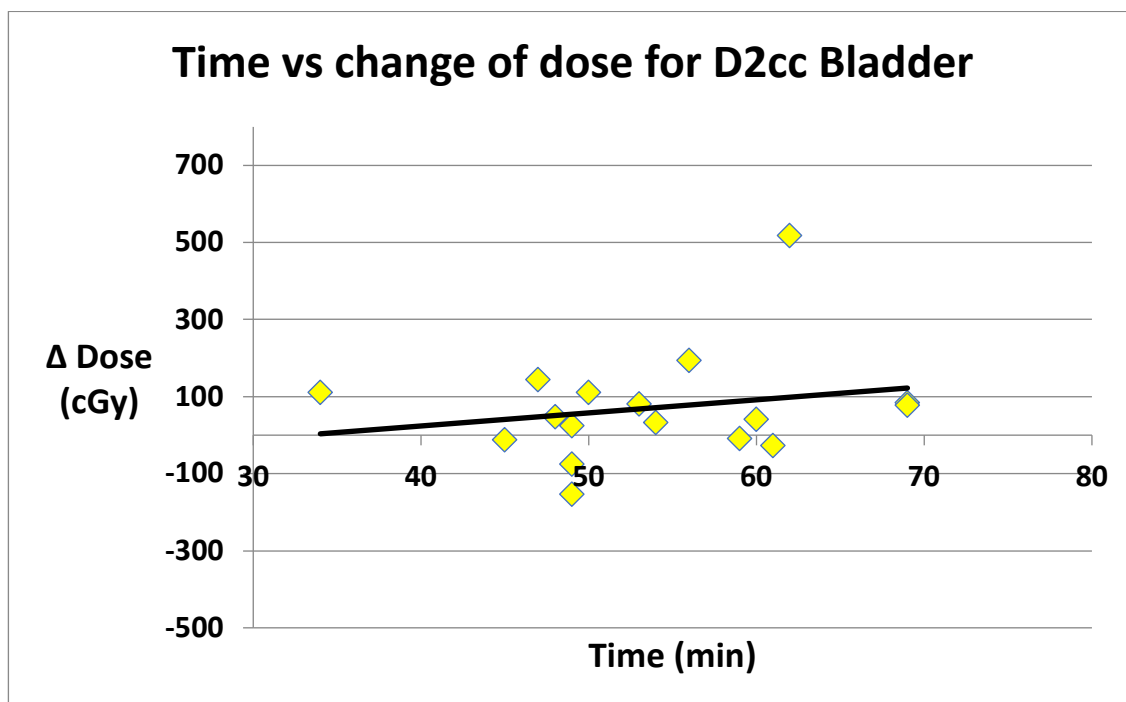
## Graf 1b

Závislost času a změny dávky v močovém měchýři v objemu 1 cm<sup>3</sup>.



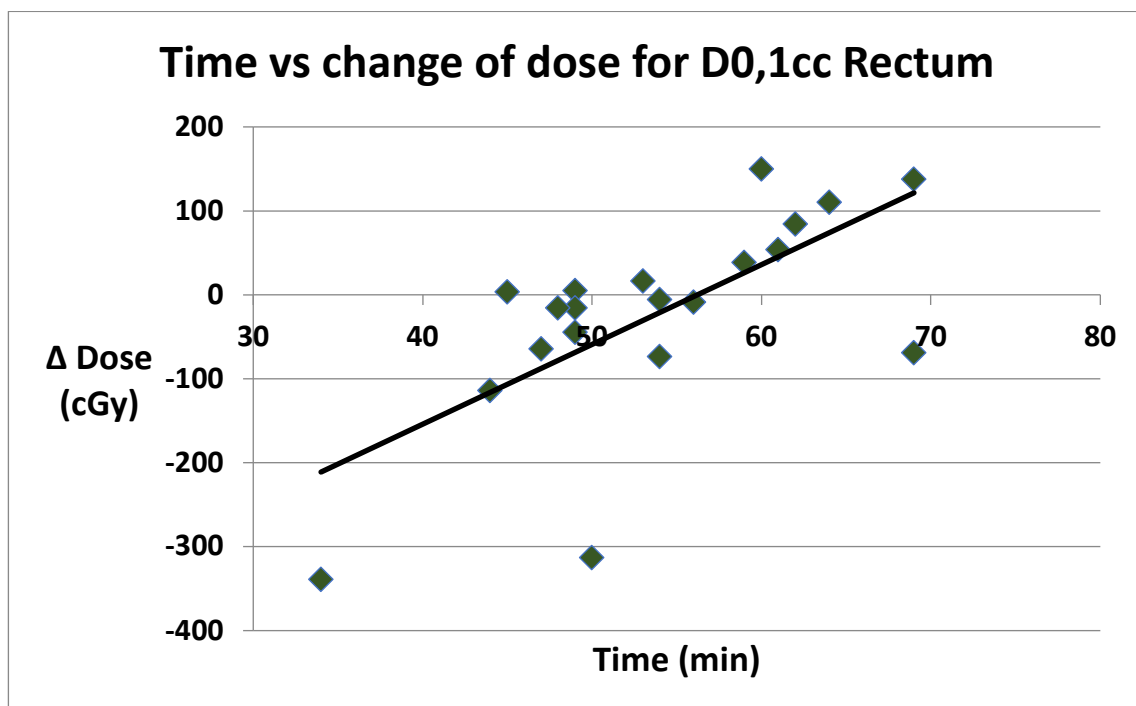
### Graf 1c

Závislost času a změny dávky v močovém měchýři v objemu 2 cm<sup>3</sup>.



## Graf 2a

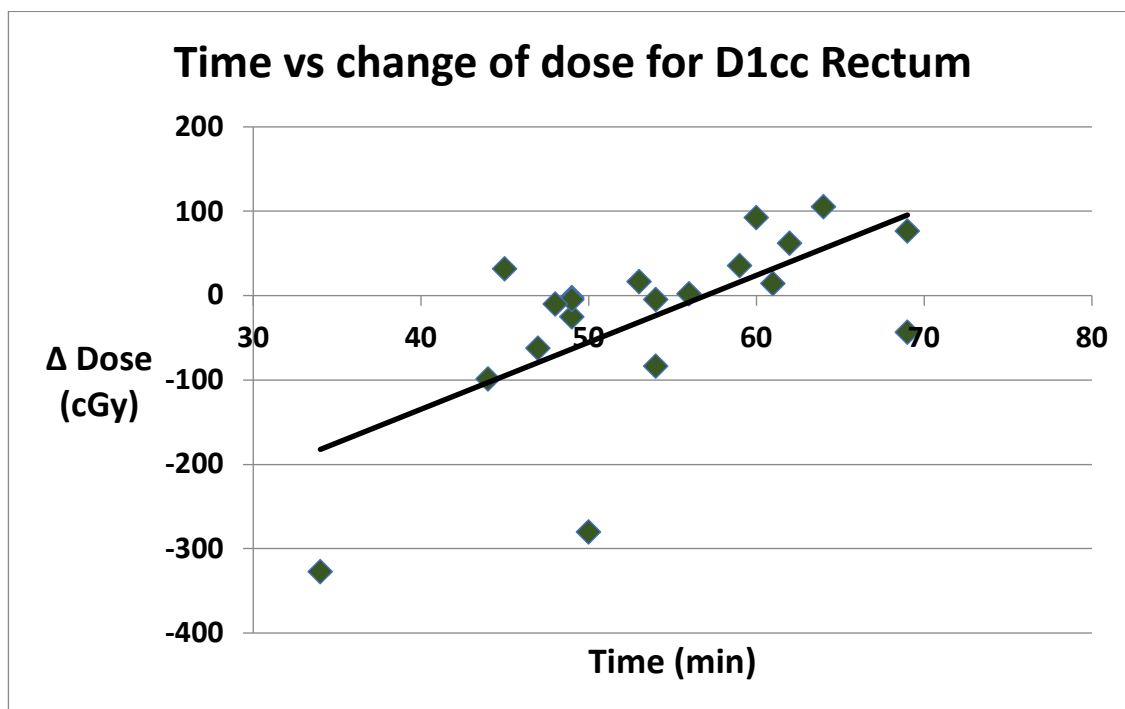
Závislost času a změny dávky v rektu v objemu 0,1 cm<sup>3</sup>.





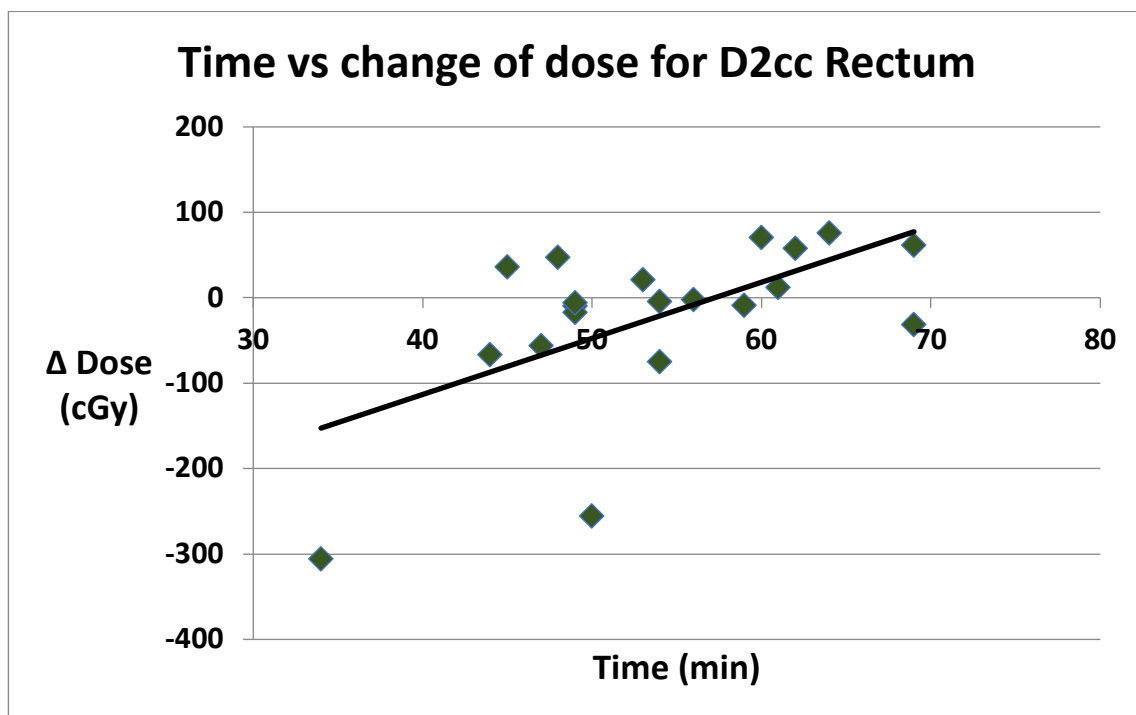
## Graf 2b

Závislost času a změny dávky v rektu v objemu 1 cm<sup>3</sup>.



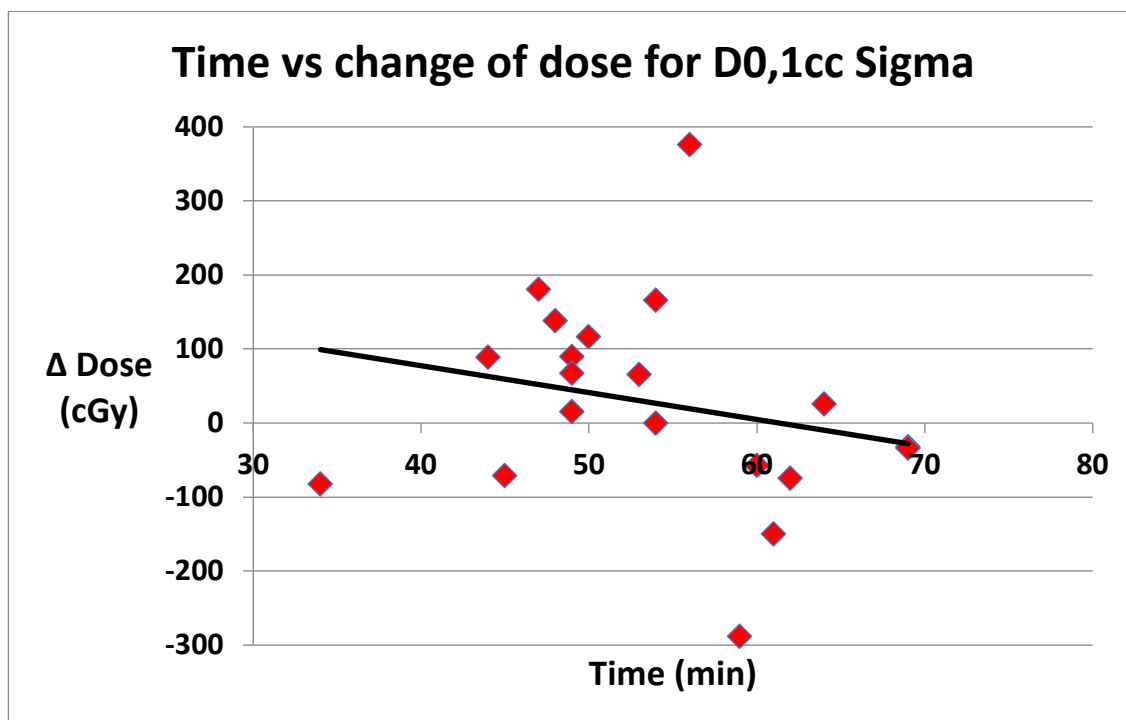
## Graf 2c

Závislost času a změny dávky v rektu v objemu 2 cm<sup>3</sup>.



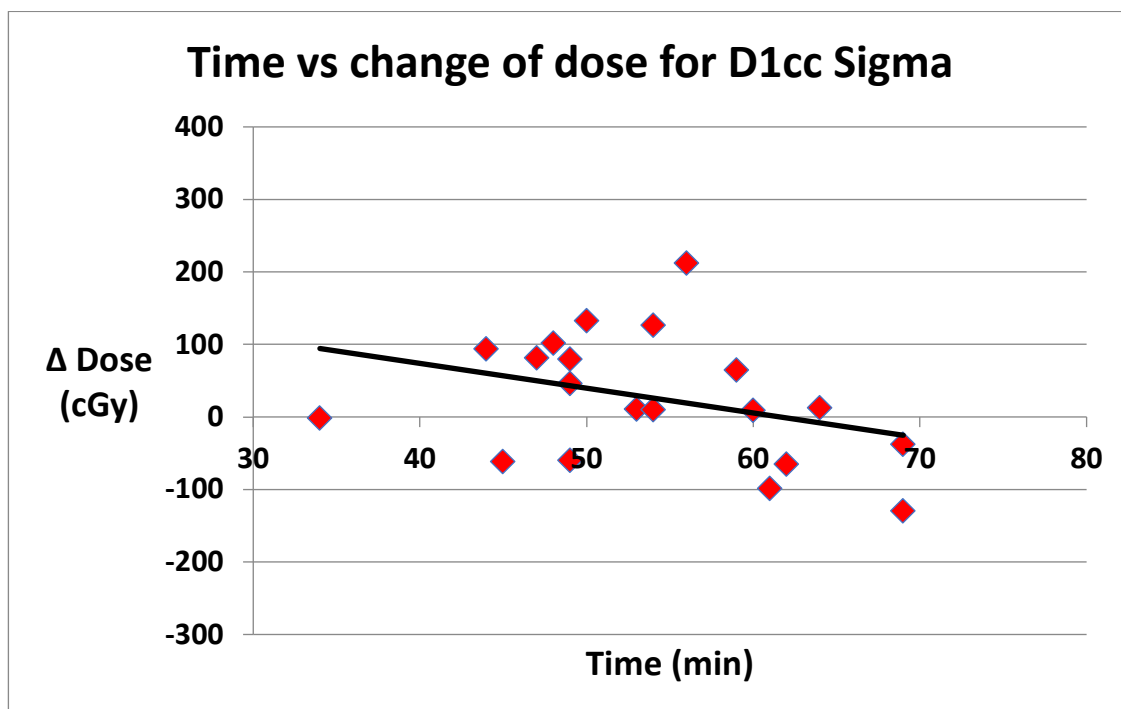
### Graf 3a

Závislost času a změny dávky v sigmoideu v objemu 0,1 cm<sup>3</sup>.



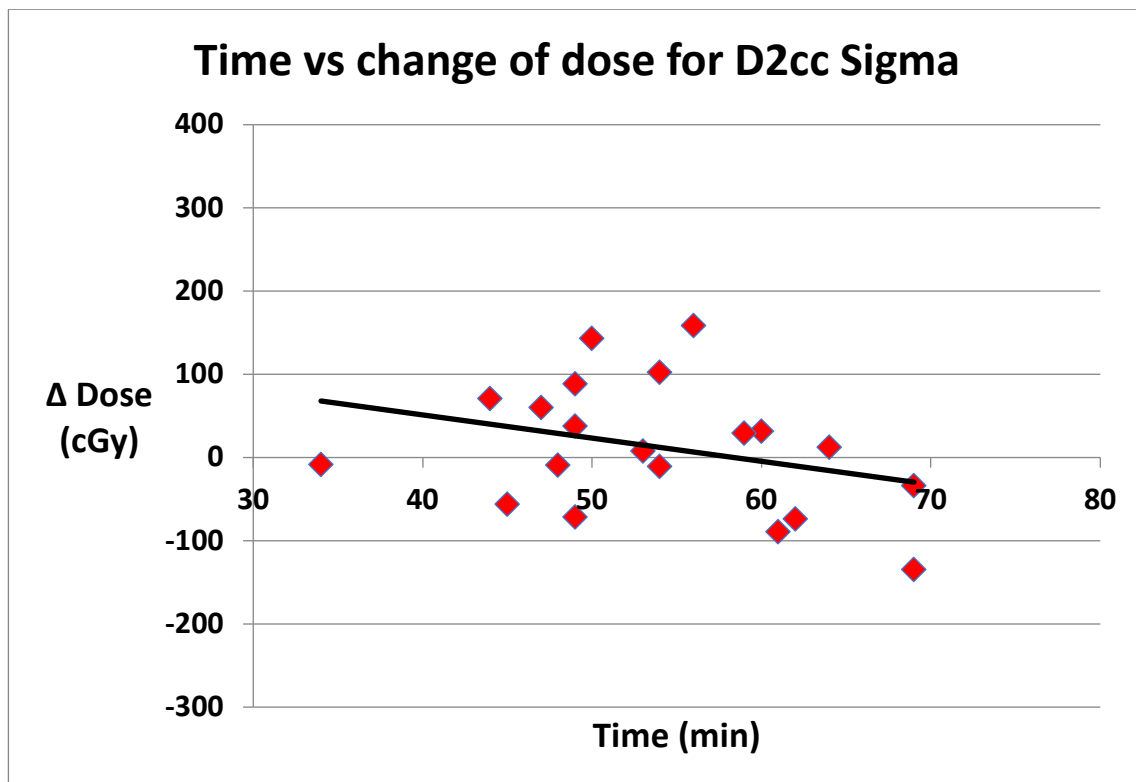
### Graf 3b

Závislost času a změny dávky v sigmoideu v objemu 1 cm<sup>3</sup>.



### Graf 3c

Závislost času a změny dávky v sigmoideu v objemu 2 cm<sup>3</sup>.



## 7. Diskuze

Obrazem řízená CT/MR brachyterapie významně zlepšuje léčebné výsledky u žen s lokálně pokročilým karcinomem čípku dělohy. Poetter dokonce doložil, že u žen s tumory vstupně většími než 5 cm vede použití brachyterapie založené na plánování pomocí magnetické rezonance ke zlepšení celkového přežití ve 3 letech o 30 % (z 28 % na 58 %) a přežití bez nádoru o 22 % (z 40% na 62%). Takto výrazný benefit nikoli v „surrogate endpoints“, nýbrž přímo v přežití je nevídaný a za posledních 25 let v onkologii solidních tumorů nemá obdoby (s výjimkou imatinibu u gastrointestinálního stromálního tumoru). (185, 186)

Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group iniciovala vytvoření multicentrické observační studie EMBRACE (Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI-based adaptive BRACHyterapy in locally advanced CErvical cancer), která přinesla nová data k hodnocení lokoregionální kontroly, recidivy, celkového přežití, morbidity, kvality života, prognostických a prediktivních parametrů. (187-190)

Tento nezpochybnitelný benefit s sebou ovšem nese i jisté komplikace. Jednou z nich je kromě vyšších nároků na personál či vybavení pracovitě pomocí CT/MR kompatibilních aplikátorů i významně vyšší časová náročnost trojrozměrného plánování, neboť příprava 3D plánu trvá daleko déle než konvenční specifikace dávky do virtuálního bodu v prostoru nemajícího vztah k velikosti či topografii vlastního nádoru. (191-192)

Je zajímavé, že vztahem mezi prodloužením doby plánování a jejím vlivem na topografii rizikových orgánů včetně potenciálních změn dávky na okolní orgány se detailně dle dostupné literatury nikdo systematicky nezabýval.

V naší práci jsme se proto soustředili na tuto problematiku, přičemž jsme si stanovili hypotézu, že prodloužený čas plánování trojrozměrné brachyterapie může vést k topografickým změnám rizikových orgánů, které mohou mít sekundárně za následek rozdíly v dávce reálně na rizikové orgány aplikované při srovnání s dávkovou distribucí

na CT vyšetření vytvořeném ihned po zavedení aplikátorů.

Zjistili jsme, že nejvýznamnější změny jsou vyjádřeny u rekta, kde s rostoucí dobou tvorby ozařovacího plánu roste objem rekta, což vede k významnému reálnému navýšení dávky ve srovnání s dávkou aplikovanou ihned po zavedení aplikátorů.

Při porovnání s dávkou aplikovanou dle původního plánovacího CT tak ve skutečnosti dochází u žen, u kterých trvá plánování nadprůměrně dlouho, k navýšení dávky na frakci o 0,99 Gy pro objem 0,1cc rekta, o 0,61 Gy objem 1 centimetru krychlového a o 0,3 Gy pro objem dvou kubických centimetrů. To ve výsledku znamená možné navýšení o 22,3 % pro D0,1cc, 18,4 % pro D1cc a 9,6 % pro D2cc v porovnání s průměrnou dávkou původního plánu pro jednotlivé objemy konečníku.

Předpokládáme, že velmi důležitým faktorem, který hraje roli při rozdílné době přípravy brachyterapeutického plánu, je různě obtížné zakreslování jednotlivých struktur s ohledem na topografii malé pánve u každé pacientky a rovněž manuální optimalizace plánu.

Velmi zajímavé je, že korelace mezi dobou plánování a změnou objemu, respektive dávkou bylo pozorováno jenom pro rektum. Přitom ke změnám objemu dochází i u močového měchýře a sigmoidea. Předpokládáme, že navýšení objemu, respektive dávky na rektum v průběhu plánování, pravděpodobně souvisí s redukcí vzdálenosti mezi stěnou rekta a aplikátoru.

Dle našich informací se jedná o první práci zaměřenou na vliv času plánování na reálnou dávku na rizikové orgány s detailní analýzou změn objemu rizikových orgánů v čase.

Nomden v dozimetrické práci na 15 pacientkách, které podstoupily po chemoradioterapii pánve 2 aplikace HDR a 4 frakce PDR MR-based brachyterapii, hodnotil změny dávky ekvivalentní 2 Gy frakcionaci. Hodnotil MR před ozářením a MR po zavedení aplikátorů a MR po ozáření s MR před ozářením. Nejvýznamnější rozdíly byly patrné u rekta. Limitem této práce byla skutečnost, že pro rizikové orgány udával dávku pouze ve dvou centimetrech krychlových, neudával změny objemu a dobu trvání plánování. (193)

Analogicky sledoval Simha vliv intrafrakčních změn na dávkovou distribuci, přičemž nejvýznamnější změny byly pozorovány na sigmoideu ve všech sledovaných parametrech (0,1 cc, 1 cc, 2 cc). (194)

Největší studie zabývající se intrafrakčními a interfrakčními variacemi anatomie na dozimetrické výsledky publikovala Nicole Nesvacil jako společnou práci 6 center v rámci GEC ESTRO GYN spolupráce (Vienna, Mount Vernon, Utrecht, Oslo, Tata Memorial Hospital, Aarhus), kdy sledovali změny u 120 pacientů na kontrolních zobrazeních v odstupu 3 hodin až 20 dnů. Pro intrafrakční změny doložili největší změny dávky ve 2 centrimetrech krychlových pro rektum, u interfrakčních změn u sigmoidea. Velkou výhodou je velké množství pacientů a množství kvalitních dat z renomovaných pracovišť, nevýhodou nehomogenní soubor s rozdílnými technikami (PDR/HDR) a variabilní dobou mezi plánovacím zobrazením a kontrolním vyšetřením. (195)

Předchozí publikace se zaměřovaly zejména na interfrakční variabilitu, zatímco detailní dozimetrická analýza intrafrakčních změn na dávkovou distribuci v dostupné literatuře zatím chybí. Naše práce se tak zdá být jedinečná nejen v přesném hodnocení anatomických změn a jejich vlivu na reálnou dávkovou distribuci, ale rovněž v korelaci s časovým faktorem. Na základě našich výsledků protrahovaná tvorba plánu pro HDR brachyterapii může vést k neobjektivnímu hodnocení reálné dávkové distribuce na rizikové orgány, zejména na rektum. Jelikož reálná dávková distribuce neodpovídá skutečnosti v důsledku změn topografie malé pánve v čase. Jedním z cílů v procesu plánování by tak jistě měla být snaha o redukci času přípravy ozařovacího plánu.

Významným limitem této studie je samozřejmě nízký počet zařazených pacientek. Potvrzení našeho pozorování by vyžadovalo konfirmační studii s větším počtem žen, nicméně tento jistý nedostatek jsme se snažili eliminovat použitím mediánu místo průměrné hodnoty. Přesto si dovoluujeme tvrdit, že doba procesu plánování má vliv na reálnou dávkovou distribuci, a to zejména v oblasti rekta.



## **8. Závěr**

V naší práci se nám podařilo splnit všechny cíle, a dokonce i potvrdit hypotézu, že protrahovaná tvorba ozařovacího plánu může vést vlivem změn topografie v malé pánvi k aplikaci odlišných dávek na rizikové orgány, než by odpovídalo vypočtené dávkové distribuci. Zdá se, že nejvýznamnější změny v dávce se týkají rekta.

Současně se nám podařilo potvrdit, že tyto změny jsou u rekta časově závislé. S rostoucí dobou plánování je reálná dávka na tento rizikový orgán při srovnání s vypočteným plánem větší. Jednoznačným závěrem pro klinickou praxi tedy je, že jednou z našich základních snah by kromě správného zavedení aplikátorů a přesné konturace objemů měla být i rychlost plánování brachyterapie tak, aby dávková distribuce maximálně odpovídala realitě.

## ***9. Seznam použitých pramenů a literatury***

1. Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, et al. Sexually transmitted diseases and other risk factors for cervical dysplasia among Southwestern Hispanic and non-Hispanic white women. *JAMA* 1994; 271:1181–1188.
2. Christopherson WM, Parker JE. Relation of cervical cancer to early marriage and childbearing. *N Engl J Med* 1965; 273:235–239.
3. Drill VA. Oral contraceptives: relation to mammary cancer, benign breast lesions and cervical cancer. *Annu Rev Pharmacol* 1975; 15:367–385.
4. Gram IT, Austin H, Stalsberg H. Cigarette smoking and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia, grade III, and cancer of the cervix uteri. *Am J Epidemiol* 1992; 135:341.
5. Green J, Barrington DG, Smith JS, et al. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer* 2003; 88:1713–1720.
6. Hoskins WC, Perez CA, Young RC, eds. Principles and practice of gynecologic oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
7. Keighley E. Carcinoma of the cervix among prostitutes in a women's prison. *Br J Venereal Dis* 1968; 44:254–255.
8. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1(HIV)-positive and high-riskHI-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:226–235.
9. Szarewski A. Smoking and cervical neoplasia: a review of the evidence. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3:229–256.
10. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Path* 2002; 55:244–265.
11. Nahmias AJ, Naib ZM, Josey WE. Epidemiological studies relating genital herpetic infection to cervical carcinoma. *Cancer Res* 1974; 34:1111–1117.
12. Reeves WC, Brinton LA, Garcia M, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *N Engl J Med* 1989; 320:1437–1441.
13. Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1994; 84:591–597.
14. Zhang J, Rose BR, Thompson CH, et al. Associations between oncogenic human

- papillomaviruses and local invasive patterns in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 57:170–177.
15. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. International Biological Study of Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796–802.
  16. Dattoli MJ, Gretz HFIII, Beller U, et al. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as a major determinant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:41–47.
  17. Rutledge FN, Mitchell MF, Nunsell S, et al. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. *Gynecol Oncol* 1992; 44:123–130.
  18. Delaloye JF, Pampallona S, Coucke PA, et al. Younger age as a bad prognostic factor in patients with carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64:201–205.
  19. Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based on data from 10,022 cases. *BMJ* 1998; 296:386–391.
  20. Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J, et al. Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1998; 71:291–298.
  21. Chen F, Trapido EJ, Davis K. Differences in stage at presentation of breast and gynecologic cancers among whites, blacks, and Hispanics. *Cancer* 1994; 73:2838–2842.
  22. Weiss LK, Kau TY, Sparks BT, et al. Trends in cervical cancer incidence among young black and white women in metropolitan Detroit. *Cancer* 1994; 73:1849–1854.
  23. Mundt AJ, Connell PP, Campbell T, et al. Race and clinical outcome in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1998; 71:151–158.
  24. Grigsby PW, Hall-Daniels L, Baker S, et al. Comparison of clinical outcome in black and white women treated with radiotherapy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 79:357–361.
  25. Brooks SE, Chen TT, Ghosh A, et al. Cervical cancer outcomes analysis: impact of age, race, and comorbid illness on hospitalizations for invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 79:107–115.
  26. Katz A, Eifel PJ, Moughan J, et al. Socioeconomic characteristics of patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated with radiotherapy in the 1992 to 1994 patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:443–450.
  27. Höckel M, Schlenger K, Mitze M, et al. Hypoxia and radiation response in human tumors. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6:3–9.

28. Knocke TH, Weitmann HD, Feldmann HJ, et al. Intratumoral pO<sub>2</sub> measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 1999; 53:99–104.
29. Rofstad EK, Sundfr EK, Lyng H, et al. Hypoxia-induced treatment failure in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix is primarily due to hypoxia-induced radiation resistance rather than hypoxia-induced metastasis. *Br J Cancer* 2000; 83:354–359.
30. Haensgen G, Krause U, Becker A, et al. Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:865–872.
31. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, et al. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:778–787.
32. Kapp KS, Poschauko J, Geyer E, et al. Evaluation of the effect of routine packed red cell transfusion in anemic cervix cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2002; 54:58–66.
33. Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:2047–2050.
34. Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, et al. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol* 2000; 57:13–19.
35. Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35:130–135.
36. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989; 35:314–320.
37. Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV, et al. Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix: does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol* 1996; 62:139–147.
38. Toita T, Nakano M, Higashi M, et al. Prognostic value of cervical size and pelvic lymph node status assessed by computed tomography for patients with uterine cervical cancer treated by radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:843–849.
39. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975; 46:507–510.
40. Fletcher GH. Cancer of the uterine cervix: Janeway lecture. *AJR Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971; 111:225–242.

41. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:9–16.
42. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69:2796–2806.
43. Leveque J, Laurent JF, Burtin F, et al. Prognostic factors of the uterine cervix adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80:209–214.
44. Silver DF, Hempling RE, Piver MS, et al. Stage I adenocarcinoma of the cervix: does lesion size affect treatment options and prognosis? *Am J Clin Oncol* 1998; 21:431–435.
45. Obermair A, Wanner C, Gilbi S, et al. Tumor angiogenesis in stage IB cervical cancer: correlation of microvessel density with survival. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:314–319.
46. Chung EJ, Seong J, Yang WI, et al. Spontaneous apoptosis as a predictor of radiotherapy in patients with stage IIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Oncol* 1999; 38:449–454.
47. Tsang RW, Wong CS, Fyles AW, et al. Tumour proliferation and apoptosis in human uterine cervix carcinoma: II. Correlations with clinical outcome. *Radiother Oncol* 1999; 50:93–101.
48. Mukherjee G, Freeman A, Moore R, et al. Biologic factors and response to radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:187–193.
49. Oka K, Suzuki Y, Nakano T. Expression of p27 and p53 in cervical squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy alone: radiotherapeutic effect and prognosis. *Cancer* 2000; 88:2766–2773.
50. Iwasaka T, Yokoyama M, Oh-Uehida M, et al. Detection of human papillomavirus genome and analysis of expression of c-myc and Ha-ras oncogenes in invasive cervical cancers. *Gynecol Oncol* 1992; 46:298–303.
51. Dickson J, Davidson SE, Hunter RD, et al. Pretreatment plasma TGFbeta1 levels are prognostic for survival but not morbidity following radiation therapy of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:991–995.
52. Kim YB, Kim GE, Pyo HR, et al. Differential cyclooxygenase-2 expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:822–829.
53. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, et al. Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *Gynecol Oncol* 2009; 112(1):95–103.

54. 'Alsd'ottir K. P, Fischerova D, Franchi D, et al. Preoperative prediction of lymph node metastasis and deep stromal invasion in women with invasive cervical cancer: prospective multicenter study using 2D and 3D ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 2015; 45: 470–475.
55. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 766 – 772.10.
56. Testa AC, Ludovisi M, Manfredi R, et al. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 335–344.11.
57. Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A, et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. *Gynecol Oncol* 2013; 128 449-453.
58. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001; 19:3745–3749.
59. Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson D, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 63:304–311.
60. Littman P, Clement PB, Henriksen B, et al. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1976; 37:2238–2246.
61. Berman ML, Lagasse LD, Watring WG, et al. The operative evaluation of patients with cervical carcinoma by an extraperitoneal approach. *Obstet Gynecol* 1977; 50(6):658–664.
62. Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, et al. Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1980; 9:90–98.
63. Berman ML, Keys H, Creasman W, et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a gynecologic oncology group study). *Gynecol Oncol* 1984; 19:8–16.
64. Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, et al. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer* 1998; 82:2241–2248.
65. Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW, et al. PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes-a dose-escalation treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:28–35.
66. Esthappan J, Chaudhari S, Santanam L, et al. Prospective clinical trial of positron emission tomography/computed tomography image-guided intensity-modulated

- radiation therapy for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1134–1139.
67. Poorvu PD, Sadow CA, Townamchai K, et al. Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended-field intensity modulated radiation therapy to paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(5):1262–1268.
  68. Yamamoto R, Okamoto K, Yukiharu T, et al. A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib-IIIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. *Gynecol Oncol* 2001; 82(2):312–316.
  69. Buekers TE, Anderson B, Sorosky JI, et al. Ovarian function after surgical treatment for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80:85–88.
  70. Kavanagh BD, Gieschen HL, Schmidt-Ullrich R, et al. A pilot study of concomitant boost accelerated superfractionated radiotherapy for stage III cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:561–568.
  71. Boyle J, Craciunescu O, Steffey B, et al. Methods, safety, and early clinical outcomes of dose escalation using simultaneous integrated and sequential boosts in patients with locally advanced gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2014; 135(2):239–243.
  72. Vargo JA, Kim H, Choi S, et al. Extended field intensity modulated radiation therapy with concomitant boost for lymph node-positive cervical cancer: analysis of regional control and recurrence patterns in the positron emission tomography/computed tomography era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(5):1091–1098.
  73. Park TK, Choi DH, Kim SN, et al. Role of induction chemotherapy in invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41:107–112.
  74. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage IB squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67:61–69.
  75. Souhami L, Seymour R, Roman TN, et al. Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:871–878.
  76. Park TK, Lee SK, Kim SN, et al. Comparison of concurrent and sequential regimens. *Gynecol Oncol* 1993; 50:196–201.
  77. Varia MA, Bundy DN, Deppe G, et al. Cervical carcinoma metastatic to paraaortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5 -fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:1015–1023.
  78. Lee JW, Kim BG, Lee SJ, et al. Preliminary results of consolidation chemotherapy

following concurrent chemoradiation after radical surgery in high risk early-stage carcinoma of the uterine cervix. *Clin Oncol(R Coll Radiol)* 2005; 17:412–417.

79. Grigsby PW, Mutch DG, Rader J, et al. Lack of benefit of concurrent chemotherapy in patients with cervical cancer and negative nodes by FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:444–449.
80. Christie DRH, Bull CA, Gebiski V, et al. Concurrent 5 -fluorouracil, mitomycin C and irradiation in locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 1995; 37:181–189.
81. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, et al. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:317–322.
82. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, et al. Hydroxyurea as a radiation sensitizer in women with carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:379–383.
83. Tattersall MHN, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1992; 46:176–181.
84. Tattersall MH, Looavidhaya V, Vootiprux V, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer: Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995; 13:444–451.
85. Chiara S, Bruzzone M, Merlini L, et al. for the GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1994; 17:294–297.
86. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol* 1994; 54:307–315.
87. 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 paraaortic lymph nodes: a Gy-necologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17:1339–1348.
88. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144–1153.
89. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and paraaortic irradiation for high risk cervical cancer: an update of radiation therapy on cology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*



2004; 22:872–880.

90. Peters WA III, 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* 2000; 18:1606–1613.
91. Keys H, Bundy B, Stehman F, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:1154–1161.
92. Takahashi S. Conformation radiotherapy: Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol.* 1965; 242(Suppl):1-42.
93. Umegaki Y. Dose distribution in the moving field radiotherapy. *Nippon Acta Radiol.* 1960; 20:2191-2209.
94. Sterling TD, Knowlton KC, Weinkam JJ, Sterling DM. Dynamic display of radiotherapy plans using computer-produced films. *Radiology* 1973; 107:689-691.
95. McShan DL, Silverman A, Lanza D, Reinstein LE, Glicksman AS. A computerized three-dimensional treatment planning system utilizing interactive colour graphics. *Br. J. Radiol.* 1979; 52:478-481.
96. Goitein M, Abrams M. Multi-dimensional treatment planning. I. Delineation of anatomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983; 9:777-787.
97. Goitein M, Abrams M, Rowell D, Pollari H, Wiles J. Multi-dimensional treatment planning. II. Beam's eye view, back projection, and projection through CT sections. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983; 9:789-797.
98. Goldner G, Bombosch V, Geinitz H, et al. Moderate Risk-Adapted Dose Escalation with Three-Dimensional Conformal Radiotherapy of Localized Prostate Cancer from 70 to 74 Gy. First Report on 5-Year Morbidity and Biochemical Control from a Prospective Austrian-German Multicenter Phase II Trial. *Strahlenther Onkol* 2009; 185:94–100.
99. Weiss E, Richter S, Krauss T, et al. Conformal radiotherapy planning of cervix carcinoma: differences in the delineation of the clinical target volume. A comparison between gynaecologic and radiation oncologists. *Radiother Oncol* 2003; 67:87-95.
100. Yamazaki A, Shirato H, Nishioka T, et al. Reduction of late complications after irregularly shaped four-field whole pelvicradiotherapy using computed tomographic simulation compared with parallel-opposed whole pelvic radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:180-4.
101. Bednaruk-Młynski E, Senkus-Konefka E, Szewczyk P, et al. Parallel-opposed fields versus four fields, and two-versus three-dimensional radiotherapy planning in thin patients with gynecological malignancies. *Neoplasma* 2008; 55:151-7.

102. McShan DL, Silverman A, Lanza D, Reinstein LE, Glicksman AS. A computerized three-dimensional treatment planning system utilizing interactive colour graphics. *Br J Radiol* 1979; 52:478-481.
103. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 1;72(3):799-807.
104. Fu WH, Wang LH, Zhou ZM, et al. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2004 Apr 15;10(8):1098-102.
105. Iğdem S, Ercan T, Alço G, et al. Dosimetric comparison of intensity modulated pelvic radiotherapy with 3D conformal radiotherapy in patients with gynecologic malignancies. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30:547-51.
106. Fiorino C, Dell'Oca I, Pierelli A, et al. Simultaneous integrated boost (SIB) for nasopharynx cancer with helical tomotherapy. A planning study. *Strahlenther Onkol.* 2007; 183(9):497-505.
107. Guerrero M, Li XA, Ma L, et al. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(3):933-9.
108. Nakamatsu K, Suzuki M, Nishimura Y, et al. Treatment outcomes and dose-volume histogram analysis of simultaneous integrated boost method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2008; 13(1):48-53.
109. Odrazka K, Petera J, Zouhar M, et al. Clinical results of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for tumors of the head and neck region. *Neoplasma.* 2005; 52(2):85-94.
110. Broggi S, Cozzarini C, Fiorino C, et al. Modeling set-up error by daily MVCT for prostate adjuvant treatment delivered in 20 fractions: Implications for the assessment of the optimal correction strategies. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):246-52.
111. Guckenberger M, Mayer J, Wilbert J, et al. Precision of image-guided radiotherapy (IGRT) in six degrees of freedom and limitations in clinical practice. *Strahlenther Onkol* 2007; 183:307-13.
112. Korreman S, Rasch C, McNair H, et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: A practical and technical review and guide. *Radiother Oncol.* 2010 Feb;94(2):129-144.
113. Schulze D, Liang J, Yan D, et al. Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. *Radiother Oncol.* 2009

Mar;90(3):367-76.

114. Walter C, Boda-Heggemann J, Wertz H, et al. Phantom and in-vivo measurements of dose exposure by image-guided radiotherapy (IGRT): MV portal images vs. kV portal images vs. cone-beam CT. *Radiother Oncol*. 2007 Dec;85(3):418-23.
115. Mould RF. Invited review: the early years of radiotherapy with emphasis on X-ray and radium apparatus. *Br J Radiol* 1995; 68(810):567–582.
116. Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: lack of evidence for a poor prognosis. *Radiother Oncol* 1988; 12:289–296.
117. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983; 51:959–967.
118. Montana GS, Fowler WC, Varia MA, et al. Analysis of results of radiation therapy for stage II carcinoma of the cervix. *Cancer* 1985; 55(5):956–962
119. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, et al. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:95–100.
120. Lanciano RM, Won M, Coia L, et al. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:667–676.
121. Montana GS, Martz KL, Hanks GE. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the USA in 1978. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:87–93.
122. Sun LM, Huang HY, Huang EY, et al. A prospective study to assess the bladder distension effects on dosimetry in intracavitary brachytherapy of cervical cancer via computed tomography-assisted techniques. *Radiother Oncol* 2005; 77:77-82.
123. Sun LM, Huang EY, Ko SF, et al. Computer tomography-assisted threedimensional technique to assess rectal and bladder wall dose in intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71:333-7.
124. Barillot, I., Horiot, J., Maingon, P. et al. Maximum and mean Bladder dose defined from ultrasonography: Comparison with the ICRU reference in gynaecological brachytherapy. *Radiother Oncol* 1994; 30:231-238.
125. Fellner, C., Pötter, R., Knocke, T. et al. Comparison of radiography-and computed tomography-based treatment planning in cervix cancer in brachytherapy with specificn attention to some quality assurance aspects. *Radiother Oncol*, 2001; 58:53–62.
126. Cengiz M, Gürdalli S, Selek U, et al. Effect of bladder distension on dose distribution of intracavitary brachytherapy for cervical cancer: three-dimensional computed tomography plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008

Feb1;70(2):464-8.

127. Haie-Meder C, Pötter R, van Limbergen E, et al. Recommendations from the Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group: Concepts and terms in 3D-image based 3D-treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2004;74: 235–245.
128. Pötter R, Haie-Meder C, vanLimbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose-volume parameters and aspects of 3D-image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006; 78:67–77.
129. De Leeuw AA, Van de Kamer JB, Moerland MA, et al. The effect of alternative biological modelling parameters ( $\alpha/\beta$  and half time of repair  $T_{1/2}$ ) on reported EQD2 values in the treatment of advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011; 101:337-42.
130. Bjerre B, Eliasson G, Linell F, et al. Conization as only treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1976; 125:143–152.
131. Christopherson WM, Gray LA, Parker JE. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: a long-term followup study of eighty cases. *Cancer* 1976; 38:629–632.
132. Perez CA, Kavanagh BD. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ulrich RK, eds. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1800–1915.
133. Delregato JA, Cox JD. Transvaginal roentgen therapy in the conservative management of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Radiology* 1965; 84:1090–1095.
134. Grigsby PW, Perez CA: Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (2): 375-8, 1991.
135. Ogino I, Kitamura T, Okajima H, et al. High-dose-rate intracavitary brachytherapy in the management of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:881–887.
136. Andras EJ, Fletcher G, Rutledge F. Radiotherapy of carcinoma of the cervix following simple hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1973; 115:647–655.
137. Ampil F, Datta R, Datta S. Elective postoperative external radiotherapy after hysterectomy in early-stage carcinoma of the cervix. Is additional vaginal cuff irradiation necessary? *Cancer* 1987; 60:280–288.
138. Green TH Jr, Morse WJ Jr. Management of invasive cervical cancer following

- inadvertent simple hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1969; 33:763–769.
139. Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol* 1989; 33:265–272.
140. Raspagliesi F, Ditto A, Quattrone P, et al. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:88–93.
141. Perez CA, Kavanagh BD. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ulrich RK, eds. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1800–1915.
142. Brunschwig A. The surgical treatment of cancer of the cervix: stage I and II. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968;102:147–151.
143. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al.: Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 379 (20): 1895-1904, 2018.
144. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al.: Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med* 379 (20): 1905-1914, 2018.
145. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:375–378.
146. Webb JC, Key CR, Qualls CR, et al. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 2001; 97:701–706.
147. Covens A, Shaw P, Murphy J, et al.: Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix? *Cancer* 86 (11): 2273-9, 1999.
148. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, et al.: Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 88 (8): 1877-82, 2000.
149. Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, et al.: Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 98 (1): 3-10, 2005.
150. Anderson B, LaPolla J, Turner D, et al. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49:206–214.
151. Zola P, Volpe T, Castelli G, et al. Is the published literature a reliable guide for deciding between alternative treatments for patients with early cervical cancer? *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16:785–797.
152. Fine BA, Hempling RE, Piver MS, et al. Severe radiation morbidity in carcinoma of the cervix: impact of pretherapy surgical staging and previous surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:717–723.
  153. Nelson JH Jr, Boyce J, Macasaet M, et al. Incidence, significance, and follow-up of para-aortic lymph node metastases in late invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1977; 128:336–340.
  154. Kupets R, Thomas GM, Covens A. Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 87:163–170.
  155. Whitney CW, Stehman FB. The abandoned radical hysterectomy: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2000; 79:350–356.
  156. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1989; 35:314–320.
  157. Hamberger AD, Fletcher GH, Wharton JT. Results of treatment of early stage I carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone. *Cancer* 1978; 41:980–985.
  158. 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* 2004; 22:872–880.
  159. Newton M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A prospective comparison with 5 and 10 years follow-up. *Obstet Gynecol* 1975; 123:535–542.
  160. Roddick JW Jr, Greenelaw RH. Treatment of cervical cancer. A randomized study of operation and radiation. *Obstet Gynecol* 1971; 109:754–764.
  161. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350:535–540.
  162. Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD005342.
  163. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD007406.
  164. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21

- randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39(17):2470–2486.
165. 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* 2006; 65:169–176.
166. 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 (8): 1606-13, 2000.
167. Song S, Song C, Kim HJ, et al. 20 year experience of postoperative radiotherapy in IB-IIA cervical cancer patients with intermediate risk factors: impact of treatment period and concurrent chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012; 124(1):63–67.
168. Rogers L, Siu S, Luesley D, et al. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4;CD007583.
169. Coughlin CT, Richmond RC. Biologic and clinical developments of cisplatin combined with radiation: concepts, utility, projections for new trials, and the emergence of carboplatin. *Semin Oncol* 1989; 16:31–43.
170. Rotman MZ. Chemoirradiation: a new initiative in cancer treatment. 1991 RSNA annual oration in radiation oncology. *Radiology* 1992; 184:319–327.
171. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:781–786.
172. Deckers PJ, Ketcham AS, Sugarbaker EV, et al. Pelvic exenteration for primary carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1971; 37:647–659.
173. Small W Jr, Winter K, Levenback C, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:1081–1087.
174. Small W Jr, Winter K, Levenback C, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin and amifostine for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of arm of radiation therapy oncology group (RTOG) 0116. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21:1266–1275.
175. Poorvu PD, Sadow CA, Townamchai K, et al. Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended-field intensity modulated radiation therapy to paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(5):1262–1268.
176. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, et al. Preliminary outcome and toxicity report

- of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(4):1170–1176.
177. Nugent EK, Case AS, Hoff JT, et al. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2010; 116(3):438–441.
178. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Sep 1;87(1):111-9.
179. Fellner, C., Pötter, R., Knocke, T, et al. Comparison of radiography-and computed tomography-based treatment planning in cervix cancer in brachytherapy with specific attention to some quality assurance aspects. *Radiother Oncol*, 2001; 58: 53–62.
180. Pötter, R., Dimopoulos, J., Georg, P, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol*, 2007; 83: 148-155.
181. Dolezel M, Odrazka K, Vanasek J, et al. MRI-based preplanning in patients with cervical cancer treated with 3D brachytherapy. *Br J Radiol*. 2011; 84:850-6.
182. Dolezel M, Odrazka K, Zizka J, et al T. MRI-based preplanning using CT and MRI data fusion in patients with cervical cancer treated with 3D-based brachytherapy: feasibility and accuracy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:146-52.
183. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, Edited by A.Gerbautet, R. Potter, J. J. Mazon, H.Meertens, E.Limbergen, 2003.
184. Shin, K., Kim, T., Cho, J, et al. CT-guided intracavitary radiotherapy for cervical cancer: Comparison of conventional Point A plan with clinical target volume-based 3D plan using dose-volume parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 64: 197-204
185. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al N. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2011 Jul;100(1):116-23.
186. Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncol*. 2013 Oct;52(7):1510-9.
187. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016; 120(3):428-433.



188. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2016; 120:441–6
189. Kirchheiner K, Pötter R, Tanderup K, et al. Health-Related Quality of Life in Locally Advanced Cervical Cancer Patients After Definitive Chemoradiation Therapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy: An Analysis From the EMBRACE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94:1088–98
190. Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, et al. Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016; 120:412–9
191. Siavashpour Z, Aghamiri MR, Jaberi R, et al. Optimum organ volume ranges for organs at risk dose in cervical cancer intracavitary brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy*. 2016; 8(2):135-42.
192. Schindel J, Zhang W, Bhatia SK, et al. Dosimetric impacts of applicator displacements and applicator reconstruction-uncertainties on 3D image-guided brachytherapy for cervical cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2013 Dec;5(4):250-7.
193. Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink JM, et al. Intra-fraction uncertainties of MRI guided brachytherapy in patients with cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Aug;112(2):217-20.
194. Simha V, Patel FD, Sharma SC, et al. Evaluation of intrafraction motion of the organs at risk in image-based brachytherapy of cervical cancer. *Brachytherapy*. 2014 Nov-Dec;13(6):562-7.
195. Nesvacil N, Tanderup K, Hellebust TP, et al. A multicentre comparison of the dosimetric impact of inter-and intra-fractional anatomical variations in fractionated cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2013 Apr;107(1):20-5.

## ***10. Seznam tabulek***

<b>Tabulka 1:</b> Dávky na močový měchýř v jednotlivých objemech.....	48
<b>Tabulka 2:</b> Dávky na rektum v jednotlivých objemech.....	49
<b>Tabulka 3:</b> Dávky na sigmoideum v jednotlivých objemech.....	50

## ***11. Seznam grafů***

<b>Graf 1a:</b> Závislost času a změny dávky v močovém měchýři v objemu 0,1 cm <sup>3</sup> .....	51
<b>Graf 1b:</b> Závislost času a změny dávky v močovém měchýři v objemu 1 cm <sup>3</sup> .....	52
<b>Graf 1c:</b> Závislost času a změny dávky v močovém měchýři v objemu 2 cm <sup>3</sup> .....	53
<b>Graf 2a:</b> Závislost času a změny dávky v rektu v objemu 0,1 cm <sup>3</sup> .....	54
<b>Graf 2b:</b> Závislost času a změny dávky v rektu v objemu 1 cm <sup>3</sup> .....	55
<b>Graf 2c:</b> Závislost času a změny dávky v rektu v objemu 2 cm <sup>3</sup> .....	56
<b>Graf 3a:</b> Závislost času a změny dávky v sigmoideu v objemu 0,1 cm <sup>3</sup> .....	57
<b>Graf 3b:</b> Závislost času a změny dávky v sigmoideu v objemu 1 cm <sup>3</sup> .....	58
<b>Graf 3c:</b> Závislost času a změny dávky v sigmoideu v objemu 2 cm <sup>3</sup> .....	59

## ***12. Seznam zkratek***

BEV – Beam Eye View

CIN – cervikální intraepiteliální neoplázie

Cs – Cesium

CT – Computed Tomography

CTV – Clinical Target Volume

DFS – Disease Free Survival

DMCL – Dynamic Multileaf Collimator

DNA – Deoxyribonucleic Acid

EQD2 – ekvivalentní dávka 2 Gy

ESTRO – European Society for Radiotherapy and Oncology

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

GOG – Gynecologic Oncology Group

ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements

LEEP – Loop Electrosurgical Excision

OS – Overall Survival

PET CT – pozitronová emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií

PFS – Progression Free Survival

RR – Response Rate

TTR – Time To Relaps

NCDB – National Cancer Database Surveillance

SEER – Epidemiology, and End Results Database

### ***13. Seznam publikací autora disertační práce***

1. Vlachová Z, Doležel M, Svozilova K, Jaskova P, Vitaskova D, Matzenauer M, Stuk J, Hartmann I. Prolonged treatment planning can increase real rectal dose in 3D brachytherapy for cervical cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2020 Apr;12(2):118-123. [IF=1,627]

2. Doležel M, Odrážka K, Vanasek J, Hartmann I, Kohlova T, Vlachova Z. Audio-visual navigation reduces treatment time in deep-inspiration breath hold radiotherapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020 164(4): 461-466. [IF=1,141]

3. Matzenauer M, Vrána D, Vlachová Z, Aujesky R, Vrba R, Neoral C, Melichar B. Stereotactic radiotherapy in the treatment of local recurrences of esophageal cancer. *Oncol Lett*. 2017 Mar;13(3):1807-1810. [IF=1,664]

4. Matzenauer M, Vrana D, Vlachova Z, Cwiertka K, Kalita O, Melichar B. Radiotherapy management of brain metastases using conventional linear accelerator. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 Sep;160(3):412-6. [IF=1,076]

5. Lukesova L, Vrana D, Svach I, Zlamalova N, Gatek J, Vlachová Z, Matzenauer M, Koranda P, Hruzova K, Tichy T, Melichar B. Prognostic Influence of Internal Mammary Node Drainage in Patients with Early-stage Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Dec;36(12):6641-6646. [IF=1,937]

6. Vrána D, Študentová H, Matzenauer M, Vlachová Z, Cwiertka K, Gremlica D, Kalita O. Treatment of brain metastases of renal cell cancer with combined hypofractionated stereotactic radiotherapy and whole brain radiotherapy with hippocampal sparing. *Oncol Lett*. 2016 Jun;11(6):3777-3781. [IF=1,390]

7. Doležel M, Odrážka K, Vaňásek J, Štuk J, Hlávka A, Vítková M, Ulrych V, Kohlová T, Vlachová Z, Hafuda A, Hartmann I. Long-Term Clinical Results of IGRT in Prostate Cancer Treatment. *Klin Onkol*. 2020 Winter;33(1):49-54

#### **Kapitola v monografii:**

Fínek J a kol. Systémová léčba pokročilého a metastatického karcinomu ledviny. ISBN: 978-80-907656-4-1. Farmakon Press: v tisku.