

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandar P. Tomašević

**UPOREDNA ANALIZA DOZNIH PARAMETARA
U PLANIRANJU RADIKALNE BRAHITERAPIJE
KARCINOMA GRLIĆA MATERICE
STANDARDNOM RADIOGRAFIJOM I
MAGNETNOM REZONANCOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2019

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Aleksandar P. Tomašević

**COMPARATIVE ANALYSIS OF DOSE
PARAMETERS IN CERVICAL CANCER
RADICAL BRACHYTHERAPY PLANNING WITH
STANDARD RADIOGRAPHY AND MAGNETIC
RESONANCE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019

Mentor: Prof. dr Vesna Plešinac Karapandžić, medicina, Univerzitet u Beogradu,
Medicinski fakultet, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Komentor: Prof. dr Zorica Milošević, medicina, Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Članovi komisije:

1. Prof. dr Marina Nikitović, medicina, Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

2. Doc. dr Suzana Stojanović Rundić, medicina, Univerzitet u Beogradu,
Medicinski fakultet, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

3. Prof. dr Aljoša Mandić, medicina, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski
fakultet, Institut za onkologiju Vojvodine

UPOREDNA ANALIZA DOZNIH PARAMETARA U PLANIRANJU RADIKALNE BRAHITERAPIJE KARCINOMA GRLIĆA MATERICE STANDARDNOM RADIOGRAFIJOM I MAGNETNOM REZONANCOM

REZIME

Uvod:

Karcinom grlića materice se prema podacima registra za rak za centralnu Srbiju nalazi na četvrtom mestu po učestalosti među malignim oboljenjima kod žena, sa incidencom od 26.1/100.000 godišnje i mortalitetom od 13.4/100.000 godišnje.

Osnova lečenja uznapredovalih stadijuma karcinoma grlića materice (FIGO stadijuma IIb – IVa) je konkomitantna primena zračne terapije i Cisplatina hemo-potencijacije. Zračna terapija podrazumeva kombinaciju transkutane zračne terapije (TRT) i brahiterapije (BRT). Visoke doze koje se isporučuju tkivima u blizini aplikatorskog sistema i radioaktivnog izvora, daju brahiterapiji nezamenljivu terapijski značaj u postizanju tumoricidne doze zračenja, ali zbog bliskih anatomskih odnosa u maloj karlici, takođe i veliki značaj u nastanku postiradijacionih sekvela na okolnim organima od rizika (OAR) (bešika, rektum, sigmoidni kolon, tanko crevo).

U toku 2D radiografski baziranog planiranja, koje je osnova brahiterapijskog planiranja u proteklim decenijama, dozna opterećenja na organima od rizika (bešici i rektumu) se određuju indirektno, na osnovu položaja kontrasta plasiranog u ove šuplje organe, dok dozna opterećenja na sigmoidnom kolonu i tankom crevu ostaju potpuno nepoznata. Takođe, obzirom na nemogućnost radiografske vizuelizacije tumorskog tkiva, nepoznata je i pokrivenost ciljnih (tumorskih) volumena terapijskom dozom.

Sa tehnološkim napretkom i uvođenjem MR u brahiterapiju, stvoreni su uslovi za razvoj 3D volumnog brahiterapijskog planiranja. Prilikom MR brahiterapijskog planiranja, vizuelizuje se cela debljina zida OAR, te su nam poznata dozna opterećenja u malim volumenima njihovog zida (0.1ccm, 1ccm, 2ccm) koja su u uskoj korelaciji sa kasnijim razvojem postiradijacionih sekvela. Jasna MR vizuelizacija tumorskog tkiva, omogućuje definisanje nekoliko ciljnih volumena: GTV (eng. gross tumor volume), HR-CTV (eng. high-risk clinical target volume), IR-CTV (eng. intermediate-

risk clinical target volume), uz preciznu procenu pokrivenosti svakog od tih volumena ordiniranom brahiterapijskom dozom. Doze ordinirane na ciljne volumene usko koreliraju sa postizanjem adekvatne lokalne kontrole bolesti.

Proces optimizacije 3D BRT plana, omogućuje dalju modifikaciju i individualizaciju dozne distribucije brahiterapijske doze, prilagođavajući je anatomskim karakteristikama svakog pacijenta.

Ciljevi istraživanja:

Uporediti registrovana dozna opterećenja na bešici i rektumu dobijena u toku 2D radiografski i 3D MR bazirane brahiterapije. Ispitati uticaj anatomskih varijacija ovih organa od rizika na registrovana dozna opterećenja za oba načina planiranja. U toku 3D MR BRT proceniti dozna opterećenja na sigmoidnom kolonu i tankom crevu. Izvršiti optimizaciju svakog 3D plana, te ispitati razliku u vrednostima doznih opterećenja na organima od rizika, i razliku u vrednostima doznih parametara za ciljne (tumorske) volumene, između neoptimizovanog i optimizovanog 3D MRI BRT plana.

Metodologija:

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu, na 60 brahiterapijskih ginekoloških aplikacija, kod pacijentkinja sa patohistološki verifikovanim uznapredovalim karcinomom grlića materice, lečenih radikalnom hemo-iradijacijom sa kurativnom namerom. Intrakavitarna brahiterapija je sprovedena u HDR režimu, u 4-5 nedeljnih frakcija, sa preskripcijom terapijske doze od 7Gy u referentnom volumenu i tački "A" po aplikaciji.

Planiranje brahiterapije za svaku od pacijentkinja je sprovedeno dvojako, RTG i MRI bazirano, u toku prve i četvrte frakcije, sa praćenjem doznih opterećenja na OAR: u toku 2D planiranja na bešici i rektumu (B_{max} i R_{max} tačke), u toku 3D planiranja za sve organe od rizika u malim volumenima njihovog yida ($D_{0,1ccm}$, D_{1ccm} , D_{2ccm}). U toku 3D planiranja izvršena je i delineacija ciljnih (tumorskih) volumena uz procenu njihove pokrivenosti terapijskom BRT dozom.

Kod oba načina planiranja primenjen je isti, standardni raspored zadržavajućih pozicija izvora zračenja u aplikatorskom sistemu, ista vremena zadržavanja izvora u tim pozicijama, čime je osigurana komparabilnost svih dobijenih dozno-volumnih parametara između ova dva načina planiranja.

Na kraju je izvršena kompjuterska optimizacija 3D MR plana (inverzno planiranje), promenom mesta zadržavajućih pozicija izvora u aplikatorskom sistemu, kao i vremena zadržavanja izvora

(dwell times), u odnosu na inicijalni, neoptimizovani MRI plan, radi procene benefita u smislu smanjenja doznih opterećenja na OAR i bolje pokrivenosti tumorskih volumena terapijskom dozom.

Rezultati:

Poredeći dozna opterećenja na bešici između dva načina planiranja, statistički značajna razlika nije nađena samo između 2D B_{max} i 3D D_{2ccm} doze ($p=0.07$), uz prisutnu umerenu pozitivnu statistički značajnu korelaciju između doza ($\rho=0.62$, $p=0.0005$). Posmatrajući dozna opterećenja na rektumu, statistički značajna razlika nije nađena između 2D R_{max} i 3D D_{2ccm} doze u grupi pacijentkinja sa simetričnom pozicijom rektuma u odnosu na aplikatorski sistem ($p=0.47$) (uticaj položaja rektuma na dozno opterećenje), takođe sa statistički značajnom pozitivnom korelacijom ($\rho=0.66$, $p=3 \cdot 10^{-5}$). Dozna opterećenja u manjim volumenima bešike i rektuma ($D_{0.1ccm}$, D_{1ccm}) su pokazala visoko statistički značajnu razliku sa 2D doznim opterećenjima u tačkama B_{max} i R_{max} .

Nije nađena korelacija između volumena bešike i doznih opterećenja na bešici u toku oba načina planiranja, kao ni između volumena bešike i doznih opterećenja na tankom crevu u toku 3D planiranja.

Srednje vrednosti doznih opterećenja na sigmoidnom kolonu i tankom crevu, dobijene prilikom 3D planiranja, prikazane u formi ukupne EQD2 doze ($82.9 \pm 17.7Gy$ i $82.6 \pm 15.9Gy$ respektivno), pokazala su umereno veće vrednosti od preporučene EQD2 tolerantne doze ($< 75Gy$). Ovakav rezultat se može objasniti korišćenjem tradicionalnog režima frakcionisanja brahiterapije u ovoj studiji od 5 frakcija po 7Gy.

Optimizacija 3D plana je pokazala svoju pravu vrednost u grupi pacijentkinja sa inicijalno manjim volumenom tumora ($< 47.87ccm$), kod kojih je postignuta statistički značajna redukcija doznih opterećenja za sve OAR, dovodeći ih u okvir preporučenih tolerantih doza, uz istovremeno adekvatnu pokrivenost ciljnih volumena terapijskom dozom, u skladu sa GEC-ESTRO preporukama.

Zaključak:

Dozna opterećenja registrovana na bešici i rektumu u toku 2D radiografski baziranog planiranja (B_{max} i R_{max}), daju dobru procenu D_{2ccm} 3D doznog opterećenja bešike, kao i D_{2ccm} doznog opterećenja rektuma samo u situaciji njegove simetrične pozicije.

Standardni režim BRT frakcionisanja ($5 \times 7Gy$), primena standardnog rasporeda zadržavajućih pozicija izvora i vremena zadržavanja, bez optimizacije plana, uzrokuje umereno veća dozna opterećenja nego preporučeno, na svim organima od rizika.

Manji tumorski volumeni omogućuju da se u toku optimizacije 3D plana značajno modifikuje dozna distribucija, tako da se uz adekvatnu pokrivenost ciljnih volumena terapijskom dozom, postigne i značajna redukcija doznih opterećenja na svim OAR. Iz tog razloga, nameće se potreba za izmenom trenutnog brahiterapijskog protokola, sa sprovođenjem brahiterapije kao “boost”-a, nakon kompletno završene transkutane zračne terapije sa CDDP potencijacijom, i postignute maksimalne redukcije volumena tumora u vreme prve brahiterapijske frakcije.

Ključne reči: karcinom grlića materice, magnetna rezonanca, 3D brahiterapija, radioterapija

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: radiologija

UDK broj:

COMPARATIVE ANALYSIS OF DOSE PARAMETERS IN CERVICAL CANCER RADICAL BRACHYTHERAPY PLANNING WITH STANDARD RADIOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE

SUMMARY

Introduction:

According to the Cancer registry of central Serbia, cervical cancer is in the fourth place among malignant diseases in women, with the incidence of 26.1/100.000 and mortality of 13.4/100.000 per year.

A standard primary curative treatment of advanced cervical cancer (FIGO stage IIb – IVa) is concomitant Cisplatin-based chemoradiation (CCRT). Radiotherapy is presented as a combination of external beam radiotherapy (EBRT) and brachytherapy (BRT). In that setting, brachytherapy with its high contact doses near the irradiation source, has an irreplaceable role in achieving tumoricidal dose, but also due to the close anatomic relations in pelvis, also has an important role in developing post-radiation toxicity to the surrounding organs at risk (OAR) (bladder, rectum, sigmoid colon, small bowel).

During 2D radiography based planning, bladder and rectum doses are obtained indirectly, according to the position of the contrast injected in these hollow organs, while doses to the sigmoid colon and bowel remain unknown. Also, since there is no direct radiography visualization of the tumor tissue, target volumes coverage with the therapeutic dose is also unknown.

In the last few decades, MR imaging has found its place in brachytherapy, and induced development of 3D volumetric brachytherapy planning. With MR imaging we can precisely visualize the position of all of the OAR, and get the exact information of the level and the position of the maximum registered doses in small volumes of their wall ($D_{0.1ccm}$, D_{1ccm} , D_{2ccm}), that closely correspond with the development of late post-irradiation toxicity afterward. Precise tumor tissue visualization makes it possible to define several target volumes (GTV, HR-CTV, IR-CTV), with a precise assessment of their coverage with the prescribed BRT dose. Doses ordained to target

volumes correlate with adequate local disease control achievement. 3D BRT plan optimization enables further individualization and tailoring of the dose distribution, according to the anatomic characteristics of each patient.

Goals:

To compare the bladder and rectum doses obtained during 2D radiography and 3D MR based BRT planning. To analyze the correlation between the anatomic variations of bladder and rectum and the registered doses to these organs at risk, during both planning methods, and assess the doses to the sigmoid colon and small bowel during 3D BRT. Compare the difference between doses registered to organs at risk, and the difference between the target volume dose parameters, obtained during unoptimized and optimized 3D MR BRT planning.

Methods:

This research included 60 brachytherapy gynecology applications in patients with pathology verified advanced FIGO stage cervical carcinoma, treated with definitive CCRT in the Institute of Oncology and Radiology of Serbia. Intracavitary brachytherapy was conducted in HDR regimen, with 4-5 weekly fractions of 7Gy delivered to the point "A", starting after 15 external beam fractions.

BRT planning was performed in two ways, RTG and MR based planning for each of the patients, during the first and the fourth brachy fraction, assessing the doses to the organs at risk: to the bladder and rectum during 2D radiography based planning (B_{max} and R_{max} points), and in small volumes of OAR's wall ($D_{0,1ccm}$, D_{1ccm} , D_{2ccm}) during 3D MR planning. Also, delineation of the target volumes and assessment of their coverage with the delivered dose was performed during 3D BRT planning.

The same, standard irradiation source position configuration, and dwell times were used in both planning methods, which ensures comparability for all of the dose-volume parameters between the two planning methods.

In the end, 3D MR plan optimization (inverse planning) was performed, by changing the irradiation source position configuration in the applicator system, and also the dwell times, in order to analyze the optimization benefit on OAR doses and target volumes coverage with the therapeutic dose.

Results:

Comparing the bladder doses in two planning methods, there was no statistically significant difference only for the 2D B_{\max} and 3D $D_{2\text{ccm}}$ doses ($p=0.07$), with a positive correlation between them ($\rho=0.62$, $p=0.0005$). Rectum doses showed no statistical difference between the 2D R_{\max} and 3D $D_{2\text{ccm}}$ doses in the group of patients with symmetrical rectum position regarding the applicator system ($p=0.47$) (rectum position influence on the registered dose), also with a positive correlation ($\rho=0.66$, $p=3 \cdot 10^{-5}$). Doses to the smaller volumes of bladder and rectum ($D_{0.1\text{ccm}}$, $D_{1\text{ccm}}$), showed a high statistically significant difference, compared with the 2D registered doses in the B_{\max} and R_{\max} points.

There was no correlation between the bladder volume and the registered bladder doses during both planning methods, nor between bladder volume and doses registered to the small bowel during 3D BRT planning.

Average values of the total EQD2 doses to the sigmoid colon and small bowels ($82.9 \pm 17.7\text{Gy}$ and $82.6 \pm 15.9\text{Gy}$ respectively), achieved during 3D planning, showed moderately higher values than recommended ($< 75\text{Gy}$). This result can be explained with our traditional brachytherapy fractionation regimen of 5 fractions per 7Gy.

3D plan optimization showed its real value in the group of patients with smaller initial volume tumors ($< 47.87\text{ccm}$). Statistically significant dose reduction to all organs at risk was achieved, setting them to the recommended values, with the adequate coverage of the target volumes with the prescribed dose, according to the GEC-ESTRO recommendations.

Conclusion:

Bladder and rectum doses registered during 2D radiography based planning (B_{\max} and R_{\max}), can offer a good estimation only for the 3D bladder $D_{2\text{ccm}}$ dose, and rectum $D_{2\text{ccm}}$ dose in the case of its symmetrical position. The doses delivered to the sigmoid colon and the small bowels can only be assessed through 3D planning. Different anatomic variations, such as asymmetric rectal position, will also provide an inadequate dose estimation during 2D planning, leading to a possible excess of the tolerated OAR doses, and increase in frequency and grade of the post-irradiation toxicity.

Initially smaller tumor volumes enable significant dose distribution modification during the optimization process, providing an adequate dose coverage of the target volumes and significant reduction of the organs at risk doses at the same time. In that manner, there is a need for a change of our current protocol, shifting the start of BRT after the completed external beam radiotherapy, with an aim to achieve the maximal reduction in the tumor volume at the time of the first brachy fraction.

Keywords: cervical cancer, magnetic resonance imaging, 3D brachytherapy, radiotherapy

Field of study: medicine

Narrow field of study: radiology

UDK number:

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1 Epidemiologija	2
1.2 Etiologija	4
1.3 Anatomija uterusa	10
1.3.1 Položaj uterusa i odnos sa okolnim organima	11
1.3.2 Vaskularizacija i limfna drenaža	12
1.4 Klinički i patohistološki oblici karcinoma grlića materice	14
1.4.1 Klinički razvoj i širenje karcinoma grlića materice	18
1.4.2 Simptomatologija i dijagnostička prezentacija	21
1.5 FIGO klasifikacija karcinoma grlića materice	26
1.6 Terapijski pristupi u lečenju uznapredovalog karcinoma grlića materice	28
1.6.1 Radioterapija	28
1.6.1.1 Transkutana radioterapija	29
1.6.1.2 Brahiterapija	33
2. Ciljevi rada	42
3. Metodologija	43
4. Rezultati	49
4.1 Demografski podaci i sprovedeno lečenje	49
4.2 Dozno-volumni parametri za organe od rizika	50
4.3 Dozno-volumni parametri za ciljne volumene	55
4.4 Dozno-volumni parametri neoptimizovanog i optimizaovanog 3D plana	59
5. Diskusija	63
6. Zaključci	72
7. Literatura	74

1. Uvod

Karcinom grlića materice, i pored napretka u prevenciji, dijagnostici i terapijskim pristupima, i dalje predstavlja jedan od glavnih uzroka smrti među malignim bolestima ženske populacije, pre svega u siromašnim i zemljama u razvoju.

Već odavno je dokazana korelacija između HVP infekcije i tumorogeneze cervikalnog karcinoma. Glavnu ulogu u smanjenju incidence i mortaliteta, koji su u Srbiji među najvišima u Evropi, ima adekvatno organizovan i sproveden skrining program ranog otkrivanja prekanceroznih promena grlića i početnih stadijuma invazivnog karcinoma. Zasniva se na redovnim ginekološkim pregledima, uz Papanikolau test pod kontrolom kolposkopije, u razvijenim zemljama i uz HPV tipizaciju.

Osnovu lečenja uznapredovalih stadijuma karcinoma grlića materice (FIGO IIB – IVA) predstavlja konkomitantna primena radikalne zračne terapije i Cisplatina potencijacije (CCRT). Tehnološki napredak u vidu upotrebe savremenih imidžing procedura, kompjuterskih sistema za planiranje i razvoj novih tehnika u transkutanoj radioterapiji (IMRT, VMAT/RapidArc), ali i razvoj “image-guided” 3D CT/MR bazirane brahiterapije (IGBRT), doveo je do poboljšanja 5-godišnje lokalne kontrole bolesti (FIGO IIB – 87%, FIGO IIIb – 67%), kao i ukupnog preživljavanja.

Obzirom da se u toku brahiterapije (BRT) ordiniraju visoke doze zračenja na tkiva u neposrednoj blizini radioaktivnog izvora u aplikatorskom sistemu, BRT ima ključnu ulogu u dostizanju ukupne tumoricidne doze zračenja, neophodne za postizanje adekvatne lokalne kontrole bolesti. U toku poslednjih dve decenije, MR imidžing je našao svoju primenu u brahiterapiji i indukovao razvoj 3D brahiterapije. Za razliku od 2D radiografski bazirane BRT, u toku MR bazirane BRT moguća je vizuelizacija samog tumorskog tkiva, njegovog volumena i promena u toku kursa lečenja, definisano kroz nekoliko ciljnih volumena, kao i precizna procena pokrivenosti terapijskom dozom svakog od tih volumena. Takođe, precizno se vizualizuje zid okolnih zdravih struktura – organa od rizika (OAR), te se dobija detaljan uvid u nivo i poziciju maksimalnog doznog opterećenja na svakom od tih organa. Kroz proces optimizacije 3D BRT plana, moguća je adaptacija i prilagođavanje distribucije terapijske doze anatomskim karakteristikama svakog pacijenta, što vodi do poboljšanja lokalne kontrole bolesti uz istovremenu redukciju učestalosti i gradusa postiradijacionih sekvela.

1.1 Epidemiologija

Prema najnovijim GLOBOCAN i WHO podacima, karcinom grlića materice je po učestalosti četvrti maligni tumor u ženskoj populaciji i osmi najčešći maligni tumor u opštoj populaciji. U svetu se registruje oko 528.000 novih slučajeva, sa oko 266.000 smrtnih ishoda godišnje, od čega 87% u zemljama u razvoju (1).

Registrovane su značajne regionalne razlike u incidenci i mortalitetu, tako da standardizovana incidenca na 100.000 žena, geografski varira od 4.4 – 5.5 u zapadnoj Aziji odnosno Australiji/Novom Zelandu, do 42.7 u istočnoj Africi godišnje (1). U toku poslednjih nekoliko decenija, kao rezultat dobro organizovanog skrining programa, rane detekcije i lečenja cervikalnih intraepitelijalnih neoplazija (CIN), u razvijenim zemljama je došlo do smanjenja incidence za blizu 60% (2, 3).

Variranje stope mortaliteta je takođe primećeno, od nisko-rizičnih regija do visoko-rizičnih nerazvijenih zemalja, gde se tumori najčešće dijagnostikuju u odmaklim stadijumima bolesti. Uvođenje Papanikolau testa u okviru skrining programa, u SAD je dovelo do smanjenja mortaliteta od karcinoma grlića materice za oko 75% u odnosu na period pre 40 godina.

Podaci Registra za rak za centralnu Srbiju (4) za 2015 godinu, pokazuju da se karcinom grlića materice nalazi na četvrtom mestu po učestalosti među malignim oboljenjima kod žena, sa brojem novoobolelih od 777 godišnje, brojem umrlih od 311 godišnje, incidencom od 29.1/100.000 i mortalitetom od 11.6/100.000 godišnje, što nas prema procenama za 2018 godinu postavlja na peto mesto u Evropi (iza Moldavije, Rumunije, Bugarske i Litvanije) (5) (Slika 1).

Velike regionalne razlike su primećene i u centralnoj Srbiji, te se incidenca kreće od 17.9/100.000 u Zlatiborskom okrugu do 62.3/100.000 u Zaječarskom okrugu.

Stopa mortaliteta za centralnu Srbiju iznosi 11.6/100.000, sa regionalnom razlikom između Pirotskog i Borskog okruga od 2.3/100.000 i 23.2/100.000 godišnje respektivno.

Uzrasno specifične incidence pokazuju da pre 25-te godine nije bilo slučajeva karcinoma grlića, sa prisutna dva pika u oboljevanju, između 35-39 godine sa incidencom od 35.7/100.000, i između 50-64 godine života sa incidencom 54.4-57.5/100.000 stanovnika, godišnje.

Country/region	Lip, oral cavity and pharynx		Oesophagus		Stomach		Colorectum		Liver		Gallbladder		Pancreas		Larynx		Lung		Melanoma		Breast	Cervix
	C00-14		C15		C16		C18-21		C22		C23-24		C25		C32		C33-34		C43	C50	C53	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	F	F
Europe	9.2	1.9	7.3	1.4	12.6	5.8	25.4	15.3	10.3	3.8	2.0	2.0	13.3	8.9	3.8	0.3	55.0	19.1	3.2	1.9	21.8	5.0
EU-28	7.7	1.9	7.0	1.6	9.3	4.3	24.1	14.0	10.6	3.7	2.1	2.0	12.8	9.1	3.0	0.4	52.1	23.1	3.2	1.9	21.4	3.7
Central and Eastern Europe	14.0	2.0	7.6	1.0	20.8	8.7	31.5	18.1	8.9	3.6	2.3	2.2	14.2	8.3	6.2	0.3	64.5	13.6	3.0	2.0	22.1	8.1
Belarus	17.2	1.2	9.3	0.7	23.1	8.4	29.4	19.4	5.4	1.6	1.3	1.4	13.5	6.8	6.2	0.1	55.4	4.9	3.0	1.8	18.0	5.0
Bulgaria	7.5	1.4	3.5	0.6	13.7	5.7	32.7	15.3	7.9	3.0	1.4	1.3	14.7	8.1	7.4	0.4	62.9	15.1	2.6	1.5	23.5	9.8
Czech Republic	8.8	2.3	7.6	1.2	7.8	4.4	27.3	14.3	7.5	3.1	4.1	3.9	15.0	10.7	3.5	0.3	46.7	19.8	3.4	1.8	17.1	5.5
Hungary	20.7	4.1	8.8	1.3	15.2	6.6	48.2	22.9	10.8	3.2	3.6	4.0	16.6	12.0	8.1	1.0	91.7	44.3	2.9	2.1	26.1	7.0
Moldova	19.4	1.5	4.7	0.6	21.0	9.5	39.9	19.3	24.7	9.8	1.2	1.1	17.5	8.1	11.7	0.2	57.2	10.4	2.8	1.7	28.3	10.6
Poland	12.1	2.7	6.0	1.2	16.2	6.2	35.3	17.8	5.8	2.7	3.1	3.7	12.7	8.4	6.9	0.8	74.3	30.7	4.0	2.4	22.9	6.9
Romania	16.6	1.8	4.8	0.7	16.0	5.9	29.5	14.6	16.6	6.6	2.1	1.5	13.0	7.9	7.7	0.4	66.0	15.6	1.9	1.4	21.2	12.3
Russian Federation	12.7	2.0	8.6	1.2	25.3	10.4	29.1	18.7	9.4	3.9	2.0	1.9	14.6	8.4	5.4	0.3	64.4	8.7	2.7	2.0	21.5	8.1
Slovakia	19.1	2.4	8.5	0.9	12.8	6.7	47.2	22.6	10.0	3.9	5.7	4.9	15.0	9.3	5.2	0.3	58.3	16.7	4.8	3.2	24.6	7.8
Ukraine	18.2	1.6	8.2	0.5	22.3	8.6	30.3	17.7	5.6	2.6	1.5	1.5	13.9	7.1	6.7	0.2	55.3	7.4	3.4	1.9	23.6	8.6
Northern Europe	5.4	1.8	10.2	3.3	6.5	3.2	21.8	14.9	8.1	4.0	1.1	1.5	11.4	9.0	1.6	0.3	39.2	27.8	3.8	2.2	20.9	2.8
Denmark	7.1	2.4	7.6	2.2	5.9	3.1	22.3	16.8	8.8	4.1	1.5	1.4	12.9	10.8	1.9	0.4	47.7	39.0	4.1	3.1	22.2	2.9
Estonia	10.7	1.2	7.2	1.1	19.2	9.0	28.9	15.3	7.4	2.5	2.4	2.4	16.3	9.1	4.2	0.2	68.3	14.5	3.7	2.1	20.5	5.9
Finland	3.6	1.5	4.9	1.4	5.8	3.3	17.1	10.7	8.5	3.3	2.3	2.2	13.9	11.3	0.8	0.1	32.1	17.0	4.4	1.7	16.5	1.3
Iceland	4.9	1.5	5.2	2.0	4.0	4.4	21.2	13.8	8.1	3.0	1.3	0.2	14.7	11.7	0.0	0.0	32.4	32.7	2.2	2.0	25.7	1.7
Ireland	0.9	1.7	10.8	3.6	7.0	4.1	24.7	15.5	8.9	4.0	0.8	1.1	9.7	7.7	2.5	0.4	39.6	29.9	3.4	2.4	26.0	3.9
Latvia	17.6	1.8	10.5	1.0	24.1	8.2	27.5	16.3	7.8	2.4	1.7	1.4	16.3	8.6	6.1	0.2	61.2	12.6	3.0	2.2	25.5	8.8
Lithuania	15.2	1.8	11.4	1.0	26.2	9.3	30.9	13.9	8.2	2.7	2.0	1.9	15.0	7.8	6.5	0.3	66.4	9.1	2.9	1.8	22.7	9.6
Norway	2.9	1.1	5.0	1.4	5.7	2.4	24.6	18.2	6.3	2.6	0.8	1.2	12.1	10.9	0.9	0.2	34.5	28.1	6.3	4.1	16.3	2.4
Sweden	3.2	1.2	5.1	1.3	4.2	2.4	20.0	14.4	6.9	2.8	2.4	3.3	13.3	10.8	0.7	0.1	23.3	22.7	4.8	2.6	17.2	2.9
United Kingdom	5.2	2.0	12.1	4.3	5.6	2.6	21.5	14.9	8.3	4.5	0.8	1.2	10.4	8.3	1.5	0.3	39.7	30.4	3.5	1.9	21.5	2.3
Southern Europe	5.7	1.5	4.1	0.7	11.1	5.2	24.4	13.3	12.6	4.2	2.4	2.0	11.8	8.2	3.5	0.3	54.6	16.8	2.7	1.6	19.5	3.0
Albania	3.4	1.6	2.5	0.4	21.3	7.7	6.8	4.5	15.1	8.9	0.4	1.9	9.5	3.2	4.8	0.6	49.9	8.6	0.8	0.6	15.1	3.2
Bosnia Herzegovina	5.7	1.1	4.3	0.8	16.1	7.5	28.1	14.7	12.3	8.1	2.9	3.2	11.7	7.7	6.4	0.6	79.0	16.2	2.2	1.5	21.1	6.3
Croatia	10.4	1.5	4.8	0.9	15.3	7.2	43.6	19.9	12.7	4.1	3.3	2.9	12.7	9.3	6.0	0.3	74.0	21.7	4.6	2.5	27.3	5.2
Cyprus	2.0	0.6	2.7	0.6	9.3	6.8	23.5	10.6	9.8	4.6	2.2	1.9	13.5	5.9	1.5	0.1	63.7	10.9	3.0	1.4	24.7	2.2
Greece	3.6	1.0	2.3	0.4	9.3	4.6	20.4	11.5	10.5	4.1	2.0	1.4	12.4	7.9	3.8	0.2	81.1	17.5	2.3	1.6	20.2	2.9
Italy	4.6	1.5	2.8	0.7	10.3	5.1	20.6	12.7	14.0	4.4	2.7	2.5	11.9	8.9	2.3	0.3	44.8	17.2	3.1	1.6	20.3	2.1
FYR Macedonia	3.9	0.7	2.8	0.4	18.0	7.2	21.8	16.6	10.6	4.8	1.0	1.9	13.5	7.7	8.1	0.7	65.7	14.5	4.0	2.2	24.8	4.9
Malta	3.0	0.6	5.6	0.6	10.1	4.1	21.3	13.5	5.2	1.8	0.8	0.2	14.5	11.4	2.1	0.0	46.3	10.6	2.2	1.4	18.7	2.3
Montenegro	2.3	0.4	4.1	0.5	8.3	4.8	16.9	11.4	9.2	4.0	1.1	0.8	10.5	5.5	10.8	2.4	75.1	18.8	1.2	1.3	32.0	5.6
Portugal	10.4	1.2	7.9	0.5	17.4	7.7	29.5	14.9	13.1	3.3	1.6	1.2	11.2	6.0	4.8	0.2	49.1	10.4	2.5	1.6	16.6	3.9
Serbia	10.1	2.0	5.2	1.0	11.8	5.2	35.4	17.6	9.4	5.3	3.0	3.0	14.5	9.5	7.1	0.7	88.1	31.1	4.7	2.6	31.9	9.5
Slovenia	10.1	1.2	6.0	0.8	12.4	5.7	27.2	14.1	11.5	4.1	3.6	2.5	14.9	8.8	3.5	0.6	56.5	26.0	4.8	3.2	20.2	4.0
Spain	5.9	1.5	5.2	0.7	9.5	4.4	26.8	12.7	11.5	3.3	1.9	1.3	10.8	7.5	3.4	0.3	51.9	14.4	1.9	1.3	15.4	2.3
Western Europe	7.6	2.0	7.8	1.7	7.4	3.4	20.8	12.7	10.6	3.4	1.9	1.7	13.8	9.9	2.1	0.3	50.4	24.7	3.3	1.9	23.0	2.9
Austria	8.7	1.9	5.2	1.2	6.7	4.0	19.3	10.0	10.9	2.9	2.0	1.9	14.4	10.7	2.3	0.3	42.0	24.2	3.4	1.8	21.3	2.4
Belgium	7.6	2.2	8.7	2.2	5.9	2.4	19.1	12.5	7.8	3.3	0.8	0.9	11.4	9.0	2.0	0.4	57.2	26.8	2.9	2.6	24.3	2.7
France	8.1	1.9	7.1	1.5	7.2	2.6	20.8	12.5	15.7	4.0	1.0	0.9	14.4	9.5	2.1	0.3	57.6	22.1	3.0	1.7	22.7	3.2
Germany	8.2	2.2	7.7	1.6	8.2	4.1	20.6	12.4	8.7	3.1	2.7	2.4	14.1	10.3	2.2	0.3	48.0	24.8	3.2	1.8	23.4	3.0

Slika 1. Incidenca i mortalitet cervikalnog karcinoma za 2018.godinu u Evropi (Ferlay et al, 2018.)

1.2 Etiologija

Korelacija između perzistentne infekcije humanim papiloma virusom (HPV) i razvoja inicijalnih patoloških promena na grliću materice, koje vremenom mogu dovesti do razvoja invazivnog karcinoma, pokazane su u brojnim epidemiološkim studijama. Još 1977. godine, statističke analize su upućivale na prisutnost HPV-a u cervikalnom epitelu (6).

Većina ranijih epidemioloških studija identifikovali su kao ključne, riziko-faktore povezane sa seksualnim ponašanjem (broj seksualnih partnera, rani prvi seksualni odnos i prethodne seksualno prenosive bolesti). Kada je tehnološkim razvojem omogućena izolacija HPV-DNA iz DNA materijala cervikalnih ćelija, perzistentna virusna infekcija je validirana kao relevantni biomarker i uvedena u svakodnevno kliničko ispitivanje. Otkriven je pozitivan nalaz u 90-100% uzoraka ćelija cervikalnog karcinoma, dok je u cervikalnom materijalu odgovarajuće kontrolne grupe žena nađena učestalost od svega 5-20% (6). Zaključeno je da skoro svi drugi faktori rizika, kao što su nizak socio-ekonomski uslovi življenja, promiskuitetno ponašanje, samo uzrokuju povećanu ekspoziciju i verovatnoću za nastanak i održavanje HPV infekcije.

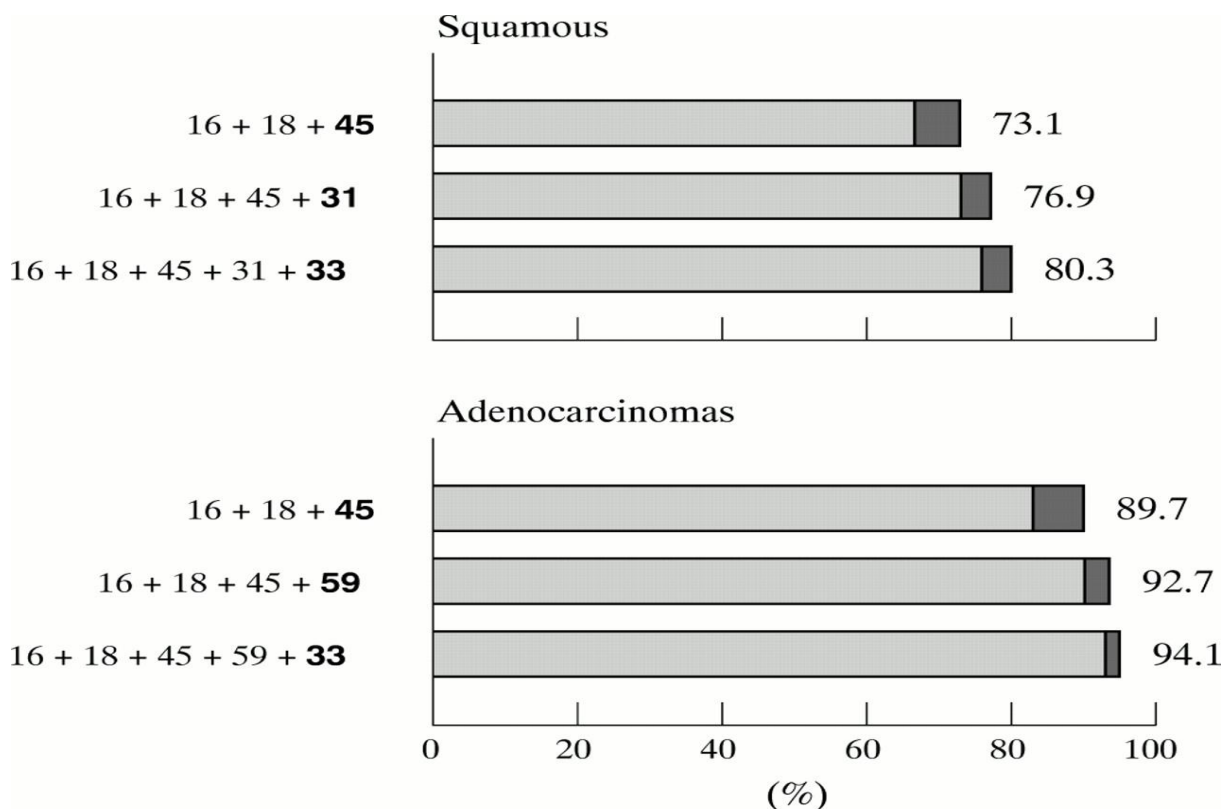
U dosadašnjim istraživanjima, veća incidenca HPV infekcije je otkrivena u grupi mladih žena (30 godina starosti) sa pridruženom anemijom, niskog socio-ekonomskog statusa, takođe korelira sa dugotrajnom upotrebom alkohola i kontraceptivnih sredstava, kao i prolongiranim periodima smanjenog imuniteta (7, 8).

Heterogena grupa HPV virusa obuhvata preko 100 tipova. Oko 30-40 od njih je mukozotropno, pri čemu je 15 tipova direktno povezano sa razvojem karcinoma grlića materice i otkriva se u više od 95% slučajeva biopsiranog materijala, sa najvećom učestalošću tipova 16/18 (**Slika 2**).

Ispitivanje povezanosti između patohistoloških oblika invazivnog karcinoma grlića i tipova HPV virusa, otkriva da adenokarcinomi i adenoskvamozni karcinomi češće koreliraju sa prisustvom HPV-18 i njemu bliskim tipovima 39, 45 i 59, dok planocelularni karcinom najpre korelira sa HPV-16 i njemu bliskim 31, 35 i 52 tipovima (9).

HPV tipizacijom cervikalnog brisa kod HPV pozitivnih žena, otkriveno je da se istovremena infekcija sa više tipova virusa javlja u oko 7.3% pacijentkinja sa karcinomom, odnosno kod 1.9% pacijentkinja kontrolne grupe, mada statistički značajna razlika između grupa u smislu povećanog rizika za razvoj invazivnog karcinoma nije pokazana u odnosu na žene inficirane samo jednim tipom virusa (10).

Prema svom onkogenom potencijalu, HPV tipovi se mogu svrstati u tri grupe: niskog (6, 11), umerenog (31, 33, 35, 51, 52) i visokog onkogenog potencijala (najčešći 16 i 18).

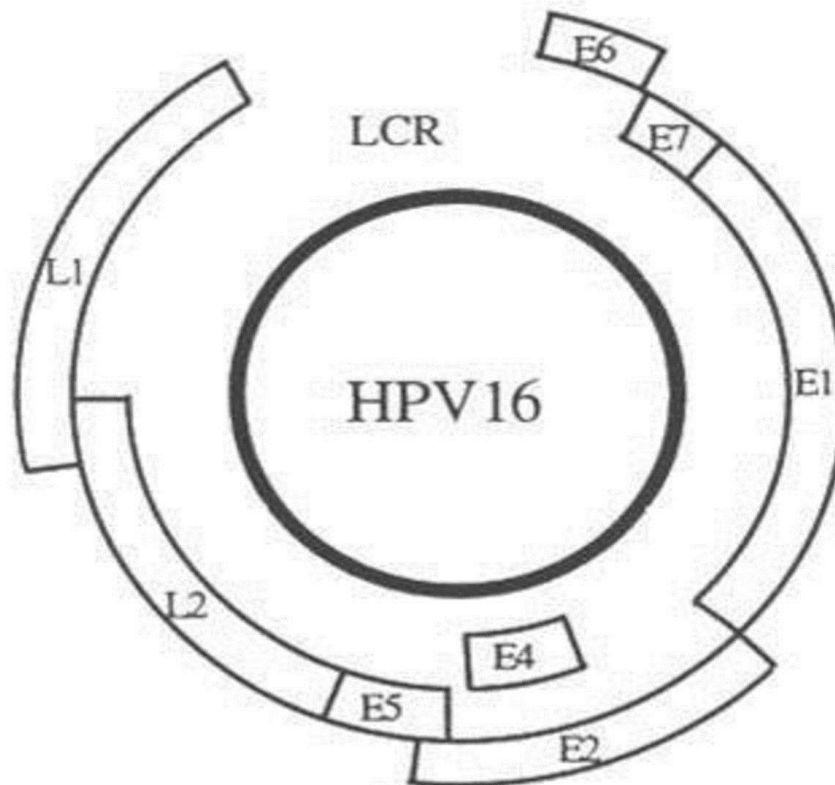


Slika 2: Učestalost HPV tipa u zavisnosti od histološke forme tumora (IARC multicentric case-control study, 2001)

Tumorogeneza cervikalnog karcinoma započinje prodorom HPV virusa u tkivo grlića materice na mestu primarne lezije, najčešće u okviru transformacione zone grlića, u ćelije bazalnog i parabazalnog sloja. U zavisnosti od proliferativnog kapaciteta inficiranih ćelija (mitotički aktivne ćelija bazalnog, odnosno slabo mitotički aktivne ćelije parabazalnog sloja), zavisi i dalji razvoj infekcije.

HPV genom je predstavljen cirkularnim genetskim materijalom, koji ima sedam genskih kodnih celina (**Slika 3**): E1/E2 geni regulišu sintezu proteina koji kontrolišu funkciju E6 i E7 gena; E4 i E5 geni regulišu sintezu proteina za sada još nepoznate uloge; E6 gen kodira protein koji inhibira regulaciju ćelijskog ciklusa i dalje inhibira p53 gen u humanoj ćeliji koji predstavlja transkripcioni faktor za apoptozu; E7 koji reguliše sintezu proteina koji se vezuje za pRb tumor supresorski gen humane ćelije, omogućujući na taj način da ćelija nastavi sa ćelijskim ciklusom i pored prisutnog genetskog oštećenja, dovodeći do replikacije inficiranih, E6 i E7 geni preko

inhibicije tumor supresorskih gena p53 i pRb ćelije domaćina igraju ključnu ulogu u inhibiranju kontrolnog mehanizma ćelijskog ciklusa, menjaju proliferativne karakteristike ćelija što je uvod u onkogenezu; L1/L2 regulišu sintezu virusnih strukturnih proteina; LCR neophodni za virusnu replikaciju (9).



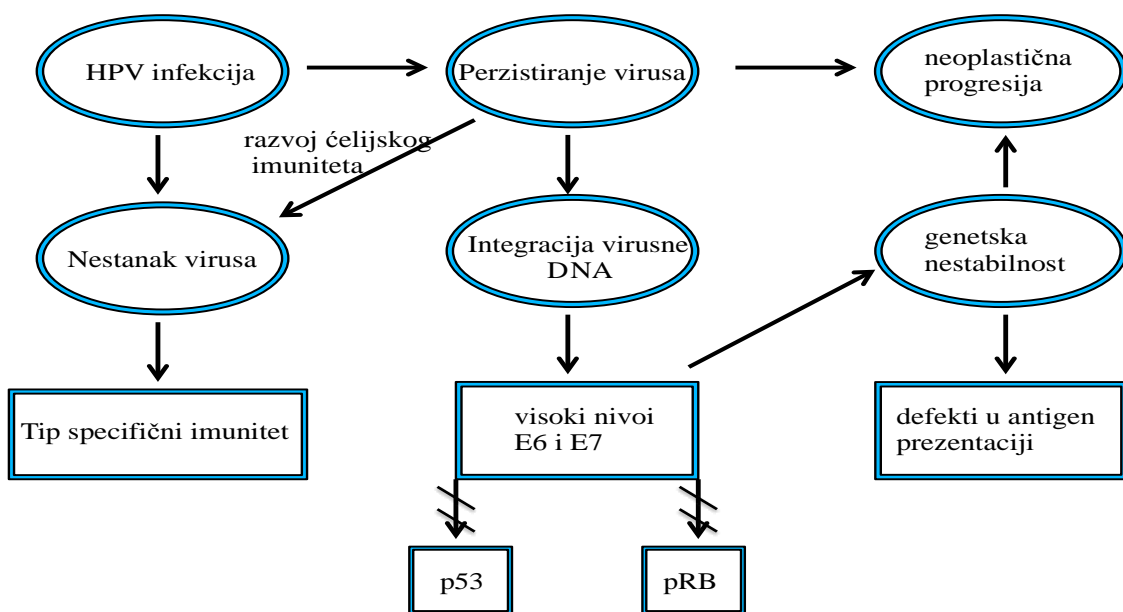
Slika 3: Kodni segmenti HPV genoma
(Molecular biologists for Oncologists.1996,b 2nd edition, Editors: Yarnold JR, et al.
publisher: Chapman and Hall)

U daljem toku infekcije može doći do prodora virusne DNA u jedro ćelija cervikalnog epitela i intergrisanja virusne DNA u genom humane ćelije, što stvara uslove za perzistentno prisustvo virusnog genoma, najčešće u okviru infekcije visoko rizičnim tipovima virusa. Treba napomenuti da kompetentan imuni odgovor može izmeniti tok HPV infekcije, pri čemu je u imunološkim istraživanjima pokazano da u grupi žena sa verifikovanim invazivnim karcinomom postoji snižen nivo IL-2 i samanjten kapacitet produkcije T-1 limfocita (kao reakcija na pojavu virusnih HPV E6 i E7 proteina) (11, 12).

Klinički, kancerogeneza prolazi kroz nekoliko faza (**Slika 4**). Inicijalna HPV infekcija, koja je najčešće prolaznog karaktera i kod 70%-90% žena se spontano povuče u okviru 1-2 godine, u slučaju prisustva visoko rizičnih tipova virusa može dovesti do razvoja perzistentne infekcije i morfoloških

promena cervikalnog epitela označenih kao nisko-gradusne L-SIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) ili visoko-gradusne H-SIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) promene (13, 14).

Najviša prevalenca HPV infekcije je primećena u starosnoj dobi između 20-te i 25-te godine života, a nakon 30-te godine se drastično smanjuje, obzirom da se većina inficiranih žena svojim imunim odgovorom izbori sa infekcijom (15). Grupa žena inficiranih HR-HPV tipovima virusa su u visokom riziku od razvoja perzistentne infekcije, te u 15%-30% procenta dolazi do razvoja H-SIL lezije, a iz ove grupe kod 30% - 50% njih doći će do razvoja i invazivnog karcinoma. Sa druge strane, u grupi žena inficiranih nisko-rizičnim sojevima HPV virusa, perzistentna virusna infekcija se veoma retko razvija (16, 17).



Slika 4: Mehanizam uticaja HPV infekcije na razvoj karcinoma grlića materice

Sa utvrđivanjem centralne uloge HPV infekcije i koncepta “neophodnosti” (cervikalni karcinom se neće razviti u uslovima nedostatka perzistentne prisutnosti HPV-DNA u ćelijama epitela grlića materice), preispitana je uloga ostalih faktora rizika iz nove perspektive.

U okviru IARC (International Agency for Research on Cancer) multicentrične studije iz 1991. godine, sprovedena je analiza brojnih faktora rizika za nastanak cervikalnog karcinoma.

Uticaj **oralnih kontraceptiva** se zasniva na stimulaciji sazrevanja ćelija cervikalnog epitela, pri čemu estrogen stimuliše sva četiri sloja skvamoznog epitela, dok progesteron stimuliše sazrevanje samo intermedijarnog sloja. Dugotrajna kontraceptivna terapija stimuliše mitoze i maturaciju ćelija, i samim tim redukuje period između dva kompletna ćelijska ciklusa kada se vrši nadoknada ćelijskih rezervi mikronutrienata neophodnih za proces DNA i RNA sinteze. Deficit folata ali i drugih vitamina ključnih u procesu ćelijskog ciklusa i deobe, dovodi do promena u ćelijskoj morfologiji koje su patoanatomski vrlo slične prekanceroznim lezijama, dok ćelije istovremeno postaju manje rezistentne na uticaj infektivnih i kancerogenih agenasa (18-20). IARC studija je pokazala da petogodišnje, a naročito desetogodišnje korišćenje kontraceptiva, značajno povećava rizik od razvoja invazivnog cervikalnog karcinoma. Takođe, pokazana je i moguća veza između kontraceptivne upotrebe intrauterinih uložaka i pojave preinvazivnih lezija (21).

Nekoliko mehanizama je navedeno kao objašnjenje povezanosti **broja trudnoća i porođaja** sa povišenim rizikom za pojavu patoloških promena grlića. Kao osnovni razlozi se navode povišeni nivo hormona i njihov uticaj na cervikalni epitel, kao i izmenjen imuni odgovor u toku trudnoće (22, 23). Dalje, pokazano je da se transformaciona zona ektocerviksa održava duže kod multipara, i samim tim omogućuje dužu ekspoziciju HPV virusu i drugim kofaktorima (24). Lokalno oštećenje tkiva u toku vaginalnog porođaja ili celularni oksidativni stres sa povećanjem verovatnoće za DNA oštećenje ćelija cervikalnog epitela i olakšanu ćelijsku integraciju HPV-DNA, mogu biti neki od mehanizama (25). Pokazana je četverostruko veća učestalost karcinoma grlića kod HPV pozitivnih žena koje su imale 7 ili više porođaja u odnosu na nulipare (26).

Duvan - iako efekat duvana na kancerogenezu cervikalnog karcinoma nije poznat, najpre se razmatra direktan uticaj duvanskih metabolita ili efekat povezan sa duvanom uzrokovanom imunosupresijom, odnosno koncentracijom antioksidanata u organizmu i lokalno u sluznici grlića. Uticaj duvana je opisan u okviru IARC studije (2001g), gde je poređenjem dve grupe HPV pozitivnih žena nađena statistički značajna razlika u incidenci invazivnog karcinoma.

Polno prenosive bolesti - iako infekcija onkogenim sojevima humanog papilloma virusa predstavlja primarni rizik za razvoj cervikalnog karcinoma, pokazano je i da infekcija nekim od sojeva Chlamydia Trachomatis doprinosi tom riziku. Ovo otkriće je značajno jer infekcija hlamidijom, često asimptomatska, jedna je od najčešćih seksualno prenosivih bolesti, i može efikasno biti izlečena odgovarajućom antibiotskom terapijom. Multivarijetetnom regresionom analizom, prilagođenom HPV statusu pacijentkinja i godištu, infekcija C. Trachomatis je identifikovana kao nezavisni faktor rizika u 11 studija (OR = 1.76, 95% CI: 1.03-3.01, P = 0.04) (27). Zaključeno je da je neophodno proširiti skrining žena i na C. Trachomatis infekciju, naročito u HPV pozitivnoj grupi, uz hitno lečenje identifikovanih pacijentkinja, sa ciljem ne samo prevencije pelvičnih zapaljenskih oboljenja i infertiliteta, već takođe i moguće prevencije cervikalnog karcinoma.

Imunodeficijencija - povezanost između suprimiranog imunog odgovora, uzrokovanog bilo HIV infekcijom ili upotrebom imunosupresivne terapije, pokazana je u nekoliko studija. Tako, žene sa HIV infekcijom koje su razvile cervikalni karcinom, imaju znatno veći nivo imunosupresije, prikazan kroz signifikantno manji broj CD4 limfocita od HIV pozitivnih žena bez karcinoma, a progresija CIN lezija u invazivni karcinom je češća nego uobičajeno (28, 29).

Nasleđe - mogući nasledni potencijal za razvoj cervikalnog karcinoma, povezan je sa mutacijama na tri hromozomska alela: 9q32, 12q24 i 16q24, opisan u dosadašnjim istraživanjima (30).

U okviru IARC studije, prepoznata je “neophodna” uloga HPV infekcije u patogenezi karcinoma grlića materice, ali i u razvoju drugih karcinoma kod oba pola (karcinom orofaringsa i analnog kanala), kao i genitalnih bradavica, što je usmerilo dalje aktivnosti u pravcu borbe protiv identifikovanog virusa. Trenutno su u najčešćoj upotrebi dve vrste HPV vakcine: bivalentna i kvadrivalentna, sa ciljem da spreče infekciju najčešćim HR-HPV tipovima 16 i 18, koji uzrokuju oko 70% cervikalnih karcinoma. Rizik da neko razvije karcinom grlića materice je 435 puta veći ako je inficiran HPV tipom 16, a 248 puta veća ako je inficiran HPV tipom 18 virusom, u odnosu na neinficirane osobe (31, 32). Kvadrivalentna vakcina indukuje imunitet i na tipove virusa 6 i 11, ali obzirom na ukupan broj HPV sojeva, kako visokorizičnih, tako i niskorizičnih, redovni ginekološki skrining je i dalje nepohodan (33, 34).

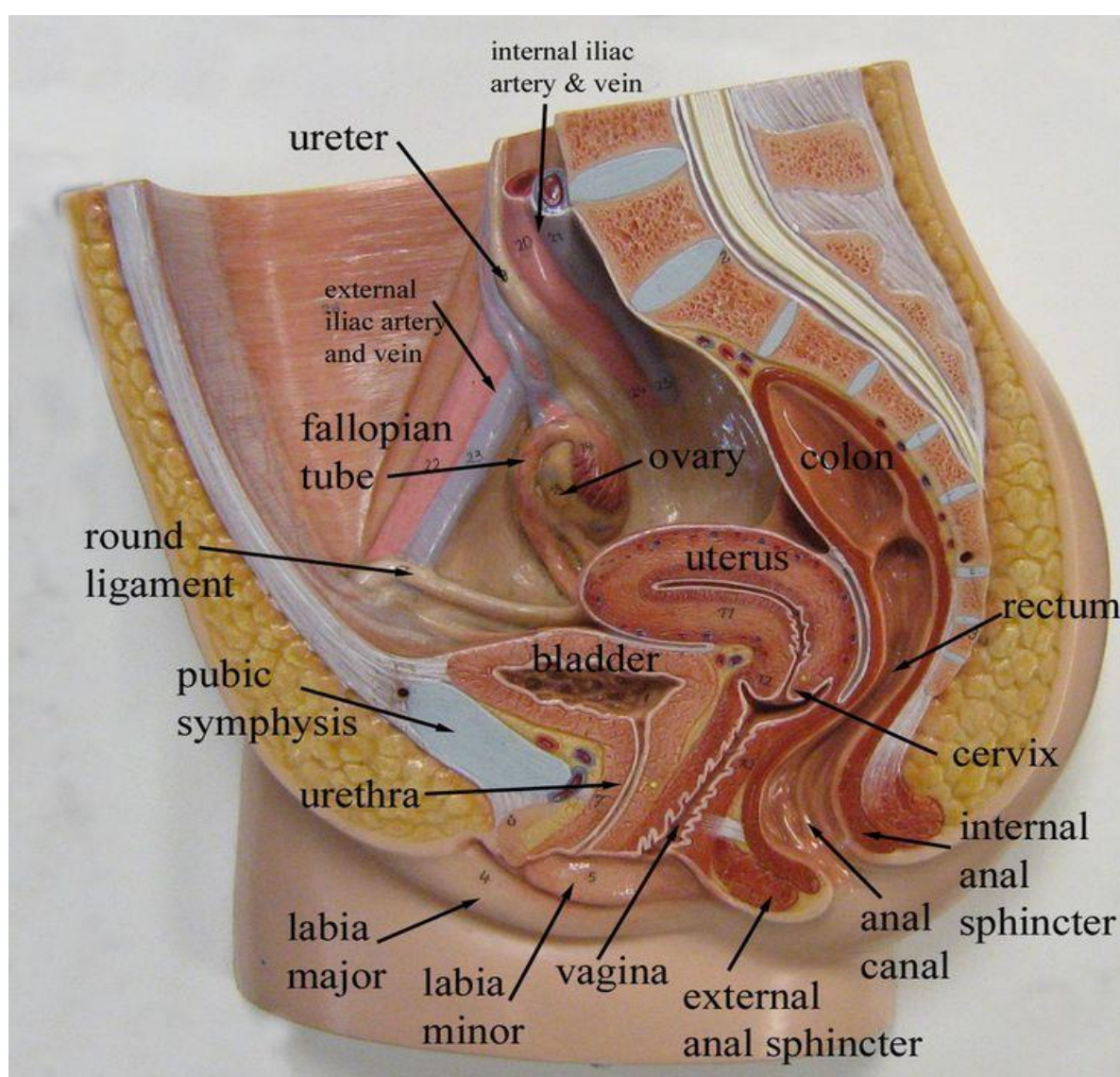
Analizom podataka iz do sada sprovedenih 26 studija i uključenih 73.428 žena, potvrđuje se značaj vakcinacije u smanjenju mortaliteta od karcinoma grlića materice. Najbolji efekat je pokazan u grupi žena koje nemaju HPV infekciju u trenutku vakcinacije, a uočeno je i smanjenje rizika za oko 50% u grupi žena 15-26 godina starosti, koje su već inficirane HPV virusom (35). Do sada pokazana efikasnost vakcine na HPV sojeve 16/18 je 82%, odnosno 48.7% za sojeve 31/33/45 (36, 37).

Programi vakcinacije su do sada različito prihvaćeni u svetu, podržani u zemljama kao što su Australija, Kanada, SAD, neke države EU. Preporuka je da se rutinski vakcinišu devojčice i žene do 26 godina starost, a pre početka seksualne aktivnosti. Agencija za lekove je odobrila registraciju HPV vakcine i u Srbiji (38).

1.3 Anatomija uterusa

Razvoj novih kompjuterskih sistema u radioterapijskom planiranju, baziranih na savremenim dijagnostičkim procedurama (CT, MR, PET-CT), stvorili su potrebu za detaljnim poznavanjem anatomije male karlice u različitim imidžing modalitetima.

Uterus je smešten u potperitonealnom delu karlične šupljine, pozicioniran između rektuma i mokraćne bešike, distalno preko grlića u kontinuitetu sa vaginom, često u bliskom odnosu sa vijugama tankog creva i sigmoidnog kolona (Slika 5).



Slika 5. Šematski prikaz sagitalnog preseka ženske karlice

<https://www.pinterest.com/pin/716494621937893553/>

Humani uterus je šupalj, mišićni organ, obrnuto kruškastog oblika, dužine oko 7.6cm, širine oko 4.5cm i debljine oko 3cm, uobičajene težine oko 60g. Anatomski je podeljen na celine: telo materice (*corpus uteri*) i vrat materice (*cervix uteri*), dok se u središnjem delu nalazi blago suženje - *isthmus uteri* (39).

Na telu materice koje čini najveći deo uterusa, anatomski se razlikuju: *fundus uteri* koji se direktno nastavlja u rogove materice i dalje u jajovode, dve bočne ivice (*margo dextra et sinistra*) i dve strane (*facies vesicalis et facies intestinalis*), koje su špagovima formiranim od duplikatura peritoneuma, odvojene od okolnih organa – mokraćne bešike anteriorno, rektuma, i sigmoidnog kolona posteriorno.

Grlić materice predstavlja donji, cilindrični deo uterusa, oko 3cm dužine. Pripoji sa vaginom formiraju zadnji, prednji i dva plitka bočna vaginalna forniksa, i deli grlić na donji deo ispod pripoja (*portio vaginalis, exocervix*) i gornji deo iznad vaginalnog pripoja (*portio supravaginalis*).

Vaginalna porcija grlića ima konusni oblik i prekrivena je pločasto-slojevitim epitelom, u kontinuitetu sa epitelom vaginalnih forniksa i dosežući sve do spoljnog otvora cerviksa (*ostium cervicis externus*), koji naviše preko cervikalnog kanala vodi u šupljinu materice (*cavum uteri*).

1.3.1 Položaj uterusa i odnos sa okolnim organima

Položaj uterusa kod većine žena se opisuje kao anteverzija i antefleksija, sa uzdužnom osovinom povijenom unapred u odnosu na osovinu vagine. Takođe, uzdužna osovina tela materice je povijena unapred u odnosu na uzdužnu osovinu cerviksa. Ovakva pozicija uterusa se nalazi kod oko 50% žena, retroverzija se javlja kod oko 25%, a središnje pozicioniran uterus kod preostalih 25% žena (40).

Pored mišićnog dna male karlice na koje se materica oslanja, fiziološki centralni položaj uterusa obezbeđuju i materične veze. Razlikujemo okrugle, široke i sakralne veze.

Okrugle materične veze (*lig. teres uteri seu rotunda*) polaze od prednje površine tela materice, krećući se naniže i lateralno, kroz ingvinalne kanale, i završavaju lepezasto u potkožnom tkivu velikih usana vulve. Široke materične veze (*lig. lata uteri*) su predstavljene duplikaturama visceralnog peritoneuma, koje pokrivaju jajovode ostavljajući slobodne fimbrije, sa prednje i zadnje strane obuhvatajući uterus i gradeći *perimetrium*, spuštaju se naniže uz bočne ivice uterusa do dna male karlice sa kojim su čvrsto srasle, kao i lateralno ka bočnim karličnim zidovima. U svojoj donjoj

ivici sadrže jake vezivno-mišićne snopove *lig. cardinalia* koji se pružaju od cerviksa do bočnih karličnih zidova. Zadnje materične veze (*lig. sacrouterina*) u visini istmusa uterusa, povezuju zadnju stranu uterusa sa sakralnom kosti. Visceralni peritoneum koji ih pokriva formira duplikature (*plicae rectouterine*), gradeći na taj način bočne zidove rekto-uterinog (Douglasovog) špaga (*excavation rectouterine*) koji razdvaja zadnju stranu tela materice i prednji zid rektuma, a svojim dnom je u odnosu sa zadnjim fornksom vagine. Anteriorno, peritoneum formira veziko-uterini špag (41).

Fundus uterusa je često u veoma bliskom odnosu sa vijugama tankog creva i sigmoidnog kolona, što ima veliki značaj u planiranju kako transkutane radioterapije, tako i brahiterapije u ginekološkoj onkologiji.

1.3.2 Vaskularizacija i limfna drenaža

A. uterina predstavlja glavni krvni sud vaskularizacije uterusa. Odvaja se od prednje strane unutrašnje ilijačne arterije (*a. iliaca internae*), ukrštajući u regiji *isthmus uteri* sa prednje strane ureter, na svom putu duž bočne ivice uterusa ka ušću jajovoda. Arterija uterina se uobičajeno anastomozira sa vaginalnim i ovarijalnim arterijama. Sa ulaskom u miometrijum, daje grane *a. arcuatae* i dalje *a. radiales*. U endometrijumu dalje se dele na bazalne i spiralne arterije (42).

Venska drenaža uterusa se odvija kroz bogat splet venskih sudova (*plexus uterovaginalis*) koji uključuje *vv. uterinae*, povezane takođe sa vaginalnim i ovarijalnim venskim pleksusom. Uterine vene se dreniraju u istostranu *v. iliaca interna*.

Prisustvo malignih ćelija u limfatičkim prostorima stvara uslove za limfogenu diseminaciju maligne bolesti. Geppert i sar. su u svom istraživanju, sa ciljem standardizacije operativne detekcije pelvičnog stažarskog limfatika, pokazali dva osnovna puta limfatičke drenaže grlića materice: gornji paracervikalni put sa drenažom u medijalne eksterne ilijačne i obturatorne limfatike, i donji paracervikalni put sa drenažom u interne ilijakalne ili presakralne limfatike (43).

Paraaortalni limfatički put je od najvećeg značaja u drenaži tela materice, naročito regije fundusa, i ovarijuma. Limfna drenaža se odvija duž ovarijalnih krvnih sudova, naviše anteriorno od *m. psoasa*, tako da se stražarski limfatik ovog drenažnog puta nalazi u nivou bubrežnog hilusa, uz dalje retrogradno širenje prema limfaticima u nivou bifurkacije aorte, zaobilazeći na ovaj način u potpunosti limfnu drenažu pelvisa .

Superficial inguinal lymphatic drainage is the main pathway for the perineum, vulva and lower third of the vagina. The sentinel lymph node of this drainage pathway is located in the saphenofemoral junction, from where further drainage occurs into deep inguinal and external iliac lymphatics (44) (Slika 6).



Slika 6: Pozicija glavnih limfatičkih grupa drenaže ginekoloških maligniteta: paraaortalna (narandžasto), zajednička ilijakalna (ljubičasta), unutrašnja ilijakalna (žuta), spoljašnja ilijakalna (zelena) i ingvinalna (crvena)
Pano B. et al. (2015)

1.4 Klinički i patohistološki oblici karcinoma grlića materice

Klinička prezentacija karcinoma grlića materice najvećim delom zavisi od anatomske pozicije njegovog ishodišta, načina rasta i stepena nekroze. Manifestuje se u tri klinička oblika (38) :

1. Egzofitični oblik – tumor je egzocervikalne lokalizacije i najčešće se prezentuje u vidu solidne, polipoidne mase. Bogata patološka vaskularizacija i prekid kontinuiteta mukoze neretko uzrokuju obilnije kontaktno krvarenje, koje najčešće i predstavlja prvi simptom bolesti. Ovaj način rasta karakteriše prominentna tumorska promena u vaginalnoj šupljini, pri čemu infiltracija same vagine ili parametrija može biti odsutna i kod tumora velikih dimenzija.

2. Endofitični oblik – tumor je endocervikalne lokalizacije, te infiltrativnim rastom kroz debljinu zida grlića obimno infiltriše parametrija, uz često prisutno širenje i na distalni deo tela materice, što predstavlja loš prognostički znak bolesti. Tumore ove lokalizacije karakteriše izražena fibrozna reakcija tkiva koja dovodi do retrakcije spoljnog ušća grlića, koji se palpatorno prezentuje kao čvrst i cilindrično zadebljan.

3. Nekrotični oblik – karakteriše obimna tumorska nekroza, praćena često posledičnom sekundarnom infekcijom, purulentnom sekrecijom, fetorom i hemoragijom, dok se ginekološki prezentuje kao ulcerativna promena koja razara tkiva vaginalnih forniksa, i neretko potpunim razorom tkiva grlića (45).

Pored veličine tumora, stepena lokalne proširenosti i zahvaćenosti limfatika, patohistološki tip takođe predstavlja važan prognostički faktor, i neretko utiče na donošenje odluke o terapijskom pristupu (Tabela 1).

Planocelularni karcinom je najčešći histološki tip tumora i javlja u preko 80% nalaza, dok je učestalost adenocarcinoma znatno ređa, javlja se u 5-10% nalaza, dok se sasvim retko javljaju i druge patohistološkim forme.

Zapažena je povećana učestalost adenokarcinoma poslednjih decenija, naročito u razvijenim zemljama, uporedo sa povećanjem i incidence adenokarcinoma endometrija. U dosadašnjim istraživanjima, ovakav trend se objašnjava povećanom učestalošću HPV-18 infekcije, kao i savremenim životom uzrokovanim povećanim hormonskim uticajem, povezano sa ishranom, većom incidencijom gojaznosti i dijabetesa, kao i sve češćom upotrebom različitih formi hormonskih terapija i preparata (46, 47).

Tabela 1: WHO histološka klasifikacija malignih tumora grlića materice

<p>1. Epitelijalni tumori</p> <ul style="list-style-type: none">• skvamocelularni (keratinizirajući, ne-keratinizirajući, basalodni, verukozni, papilarni, limfoepitelioma-like)• rani invazivni (mikroinvazivni) skvamocelularni• skvamocelularni in situ
<p>2. Žlezdani tumori</p> <ul style="list-style-type: none">• adenokarcinom<ul style="list-style-type: none">- mucinozni (endocervikalni, intestinalni, viloglandularni)- endometroidni karcinom grlića- clear-cell adenokarcinom grlića- mezonefrični adenokarcinom grlića• rani invazivni adenokarcinom grlića• adenokarcinom in situ• drugi epitelijalni tumori<ul style="list-style-type: none">- karcinoid primarno cervikalnog porekla- glassy cell karcinom- adenoid cistični karcinom grlića- adenoid bazalni karcinom grlića• neuroendokrini tumori<ul style="list-style-type: none">- atipični cervikalni karcinoid- sitnoćelijski karcinom grlića- krupno ćelijski neuroendokrini karcinom grlića• nediferentovani karcinomi grlića
<p>3. Mezenhimalni tumori</p> <ul style="list-style-type: none">• lejomiosarkom grlića• endometroidni stromalni sarkom grlića, nisko gradusni• nediferentovani endocervikalni sarkom• alveolarni sarkom grlića• cervikalni angiosarkom
<p>4. Miksni epitelijalni i mezenhimni tumori</p> <ul style="list-style-type: none">• karcinosarkom grlića (maligni Mullerian miksni tumor)• adenosarkom grlića• cervikalni Wilmsov tumor

5. Melanocitni tumori
<ul style="list-style-type: none"> • primarni cervikalni maligni melanom
6. Limfoidni i hematopoetski tumori
<ul style="list-style-type: none"> • maligni limfom grlića • cerviklana leukemija
7. Ostali tumori
<ul style="list-style-type: none"> • tumori germinativnih ćelija
8. Sekundarni tumori

<https://screening.iarc.fr/atlasclassifwho.php>

Ranija podela planocelularnih karcinoma grlića na tri tipa, krupnoćelijski keratinizirajući, krupnoćelijski nekeratinizirajući i sitnoćelijski (48), revidirana je sa tehnološkim razvojem elektronske mikroskopije i primenom IHH analize. Zaključeno je da grupa sitnoćelijskih tumora predstavlja heterogenu grupu tumora, te je patohistološka klasifikacija proširena za grupu neuroendokrinih tumora, sa podelom na atipični cervikalni karcinoid, sitnoćelijski i krupno ćelijski neuroendokrini karcinom grlića (49, 50).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešća patohistološka forma karcinoma grlića, sa preko 70% učestalosti, predstavlja skvamocelularni krupnoćelijski nekeratinizirajući tumor. Karakteriše se krupnim uniformnim ćelijama, umereno obimnom citoplazmom i prominentnim nulkeolusima, bez prisustva keratinskih perli.

Krupnoćelijski keratinizirajući karcinomi se javljaju u oko 15% patohistoloških nalaza. Ćelije karakteriše obilna citoplazma i veliko jedro neupadljivog nukleolusa. Za definisanje ovakvog patohistološkog tipa, neophodno je prisustvo bar jedne keratinske perle, izgrađene od nakupine skvamoznog epitela sa centralnim acelularnim keratinskim jezgrom. Klinički se najčešće prezentuju endocervikalnom lokalizacijom i infiltrativnim rastom.

Sitnoćelijske forme karcinoma grlića najčešće su povezane sa lošom prognozom. Ćelije se karakterišu oskudnom citoplazmom, malim jedrom, neretko sa slabo izraženom keratinizacijom što ukazuje na njihovo primarno epitelno poreklo, mada mogu pokazivati i neuroendokrinu diferencijaciju.

Primarni mezenhimni tumori grlića se najčešće javljaju u formi Mullerian karcinosarkoma, spadaju u retke tumore sa učestalošću od svega 0.2 – 0.5% nalaza, klasifikovani kao prognostički loš nalaz (51).

Limfogeni i melanocitni primarni tumori grlića se klasifikuju i leče kao i isti tumori drugih lokalizacija.

Sekundarni tumori u grliću materice, primarnog porekla drugih organa, jesu retke histološke forme, ali se diferencijano dijagnostički moraju uzeti u obzir zbog odabira adekvatnog terapijskog pristupa. U tkivo cerviksa najčešće metastaziraju karcinomi burega, dojke i ovarijuma (52, 53).

Pokazano je da biološka agresivnost tumora značajno korelira sa stepenom histološke diferentovanosti tumorskih ćelija, te je u prognostičke i terapijske svrhe patohistološki nalaz za skvamocelularne karcinome svrstan u tri gradusa:

- G1 krupne ćelije sa orožavanjem, >75% ćelija dobro diferentovane, retke mitoze
- G2 krupne nekeratinizirajuće ćelije, oko 50% dobro diferentovane, povećana mitotska aktivnost
- G3 sitne ćelije sa visokim nukleo/citolpazmatskim odnosom, <25% ćelija su dobro diferentovane, velika mitotska aktivnost, prisutne patološke mitoze

1.4.1 Klinički razvoj i širenje karcinoma grlića materice

Klinička prezentacija inicijalne prekancerozne promene na grliću materice, manifestuje se kao cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN lezija). Ovakav patološki nalaz se najčešće razvija u uslovima hronično perzistentne HPV infekcije, najpre kod pacijentkinja inficiranih visoko-rizičnim tipovima virusa.

Histološki, CIN lezije se manifestuje poremećajem diferencijacije ćelija cervikalnog pločastoslojevitog epitela, pojavom jedarnih abnormalnosti i povećanjem mitotske aktivnosti. Na celularnom nivou dolazi do povećanja sadržaja proteina i redukcije nivoa glikogena u displaznim ćelijama, a mogu se uočiti i promene vaskularne građe strome (54). Skrining dijagnostika prekanceroznih cervikalnih lezija se zasniva na vizualizaciji opisanih celularnih promena na epitelu egzocerviksa.

CIN lezije, u odnosu na stepen progresije histopatološkog nalaza, se dele u tri gradusa:

- CIN 1 promena ne zahvata više od jedne trećine debljine epitela
- CIN 2 promena zahvata dve trećine debljine epitela
- CIN 3 promena zahvata epitel celom njegovom debljinom

Opisana CIN klasifikacija prekanceroznih promena grlića, u novije vreme je zamenjena klasifikacijom u dve grupe: intraepitelijalne lezije niskog stepena (L-SIL) koje obuhvataju prethodnu grupu ravnih kondiloma i CIN 1 lezija, i intraepitelijalne lezije visokog stepena (H-SIL) koje obuhvataju prethodne grupe CIN 2 i CIN 3 lezija.

Širenje malignih ćelija van granica bazalne membrane i razvoj invazije epitelne strome označavaju razvoj invazivnog karcinoma. Dalja progresija malignog procesa se odvija trojako: direktnim, limfogenim i hematogenim širenjem.

- Direktno širenje

Lokalno širenje cervikalnog karcinoma se posmatra kao radijalno-progresivna intra i ekstracervikalna permeacija. Karcinom grlića materice se lokalno širi u okviru utero-vaginalnog segmenta koji vodi embrionalno poreklo iz Milerovog kanala. Širenje tumora i prelazak u okolne embrionalne segmente je najčešće povezano sa tumorima većeg volumena, promenama u oksigenaciji okolnih tkiva i povećanjem gustine mikrovaskularizacije, svakako

i tada se najpre odvijajući u embriološki povezanom segmentu donjeg urinarnog trakta (55, 56).

Primarno ishodište tumora određuje način njegovog daljeg rasta. Tumori egzocervikalne lokalizacije zahvataju vaginalne fornikse, potom vaginalne zidove, neretko se šireći i do introitusa vagine. Kod voluminoznih tumora duge evolucije, širenje prema veziko-vaginalnom ili rekto-vaginalnom septumu može uzrokovati infiltraciju mokraćne bešike ili rektuma.

Ipak, najčešći pravac širenja invazivnog karcinoma grlića je lateralno, u bočna parametrija, duž obturatorne fascije, prema karličnim zidovima. Ovakvo širenje je olakšano nedostatkom anatomske barijere u toj regiji (38). Blizina pelvičnog dela uretera, na mestu ukrštanja sa a. uterinom, određuje i čestu pojavu tumorske ekstraluminalne kompresije ili infiltraciju u odmaklim stadijumima bolesti, te razvoj jednostrane ili obostrane uretero-hidronefroze. Posledično dolazi do povećanja nivoa azotnih materija u krvi, pogoršanja opšteg stanja pacijenta i performans statusa, što ima veliki uticaj na mogućnost sprovođenja i efekat bilo kog oblika specifičnog onkološkog lečenja, naročito radioterapije obzirom na najčešće prisutnu anemiju kao posledicu azotnije. Kod ove grupe pacijenata, neophodno je plasiranjem perkutane nefrostome (PCN), poboljšati bubrežnu funkciju i regulisati postojeću azotemiju i prateći laboratorijski disbalans. pre samog otpočinjanja lečenja.

Istraživanje sprovedeno na 230 pacijentkinja, lečenih radikalnom histerektomijom, Landon i sar. su potvrdili ideju radijalnog širenja tumora, približno simetrično u svim pravcima, anteriorno prema veziko-cervikalnom prostoru u 23%, posteriorno prema utero-sakralnom i rekto-vaginalnom prostoru u približno 15%, i lateralno prema bočnim parametrijama kod 34% pacijentkinja (57).

Infiltracija donjeg segmenta tela materice, najčešće kod tumora endocervikalne lokalizacije, zabeležena je u oko 20-43%, sa pokazanim statistički značajnim uticajem na smanjenje 5-godišnjeg preživljavanje i lošiju prognozu bolesti (58).

- Limfogeno širenje

Bogata limfna drenaža samog tkiva grlića materice i regije parametrijalnog veziva, olakšava limfogeno diseminaciju tumora. Verovatnoća širenja je usko povezana sa FIGO stadijumom bolesti, veličinom tumora, dubinom tumorske infiltracije cervikalne strome ali i hitsološkom agresivnošću tumora. Limfna drenaža grlića se može podeliti na primarnu (parametrijalni, obturatorni, spoljašnji ilijačni, hipogastrični i presakralni) i sekundarnu (unutrašnji i zajednički ilijačni, retroperitonealni) limfatičku grupu.

Inicijalna limfoga diseminacija najčešće zahvata lateralnu limfatičku mrežu eksternih ilijačnih, hipogastričnih, obturatornih i zajedničkih ilijačnih limfatika. Prednji limfni drenažni put vodi iza mokraćne bešike i najpre završava u eksternim ilijačnim limfaticima, dok posteriorna limfatička mreža, kroz utero-sakralne ligamente, vodi u zajedničke ilijačne, subaortne i superiorne rektalne limfatike. Paraortalna diseminacija se uobičajeno viđa kod voluminoznih tumora duže evolucije, uz prethodno razvijenu pelvičnu limfadenopatiju, mada je moguće i direktno limfogeno metastaziranje u paraaortalnu regiju, kroz posteriorni limfatički trunkus. Medijastinalni i supraklavikularni limfatici su ređe zahvaćeni, dok je u slučaju vaginalne infiltracije, često limfogeno metastaziranje u ingvino-femoralnu grupu limfatika.

Michel i sar. su u svom istraživanju sprovedenom na 421 pacijentkinje lečene radikalnom histerektomijom zbog karcinoma grlića materice FIGO I i II stadijuma, našli ukupnu učestalost metastatski izmenjenih limfatika od 8%, odnosno 26% respektivno, u regiji paraaortalnih limfatika. Učestalost zahvatanja limfatika statistički značajno je bila povezana sa stadijumom bolesti, veličinom tumora i starošću pacijenta. Tako je učestalost paraaortalnog limfogenog širenja bila ispod 3% kod tumora manjih od 2cm, a leva strana paraaortalne regije je bila češće zahvaćena. Najveća učestalost limfogenog metastaziranja se odnosila na obturatornu grupu limfatika, koji su bili zahvaćeni u 18% pacijentkinja (59).

- Hematogeno širenje

Hematogena diseminacija se odvija direktnom invazijom krvnih sudova, znatno pre venskih nego arterijskih, prodorom malignih ćelija kroz lacerisane kapilare i sitne vene, ili limfogenom propagacijom kroz ductus thoracicus.

Oko 5% pacijentkinja sa karcinomom grlića materice razvije hematogenu diseminaciju bolesti. Loše diferentovani i histološki agresivne forme tumora imaju veću incidencu hematogenog metastaziranja.

Analizom grupe od 322 pacijentkinja sa metastatskom bolešću porekla cervikalnog karcinoma, Fagundes i sar. su našli da su najčešće lokalizacije udaljene diseminacije bolesti: pluća (21%), paraaortni limfatici (11%), abdominalna šupljina (8%), supraklavikularni limfatici (7%) i jetra (4%). Diseminacija u skeletnom sistemu je najčešće zahvatala lumbalni i torkalani segment kičmenog stuba (7%) (60).

1.4.2 Simptomatološka i dijagnostička prezentacija

Obzirom na najčešće bogato razvijenu patološku vaskularizaciju karcinoma grlića, koju karakterišu fragilni krvni sudovi, jedan od prvih simptoma bolesti je manje ili više izraženo vaginalno krvarenje. Javlja se kao postkoitalno krvarenje, produženo menstrualno ili intermenstrualno, i svojim hronicitetom dovodi do posledične anemije i malaksalosti različitog stepena.

Kod pacijentkinja sa voluminoznim tumorom, razvijenom kompresivnom uretero-hidronefrozom, parailijačnom i paraaortalnom limfadenopatijom sa pritiskom na nervne strukture, infiltracijom utero-sakralnih ligamenata, osećaj pritiska u maloj karlici i bol različitog intenziteta i pravca širenja, može biti jedan od vodećih simptoma.

Simptomatologija vezana za donji segment urinarnog i digestivnog trakta često upućuje na infiltraciju mokraćne bešike i rekto-sigmoidnog kolona malignim procesom grlića.

Osnovu dijagnostike promena na grliću materice predstavlja adekvatno sproveden ginekološki pregled - inspekcijom pod spekulomom, ginekološkim bimanuelnim i rektalnim pregledom, uz dodatne procedure kao što su citološki pregled i biopsija.

Pregled cerviko-vaginalnog brisa dobijenog eksfolijacijom ekto i endocerviksa (Papanikolau test) je jednostavan i jeftin test za rano otkrivanje promena na grliću materice, kako SIL lezija, tako i invazivnog karcinoma. Ovaj test je doprineo smanjenju incidence i mortaliteta cervikalnog karcinoma, naročito u zemljama gde je skrining kvalitetno organizovan. Senzitivnost i specifičnost citološkog pregleda iznose oko 93.9% i 77.6% respektivno. U meta-analizi 38 studija, potvrđena je vrednost i dijagnostička preciznost citološkog pregleda, često u kombinaciji sa HPV tipizacijom, kako u ranom otkrivanju prekanceroznih lezija, tako i u otkrivanju ranih stadijuma invazivnog karcinoma (61). Kolposkopija (pregled epitela i vaskularne mreže sluznice upotrebom optičkog instrumenta sa uvećanjem), u kombinaciji sa premazivanjem grlića 3% rastvorom sirćetne kiseline i Schiller-ovim jodnim testom, daje karakterističnu kliničku sliku displaznih promena grlića. Učestalost lažno negativnih citoloških nalaza je oko 5% prilikom uzimanja materijala pod kontrolom kolposkopije, odnosno 10-20% kada se sprovodi bez kolposkopske kontrole.

Lezija grlića uočena prilikom kolposkopije mora se biopsijom patohistološki verifikovati. U slučaju evidentne tumorske promene, sprovode se multiple "punch" biopsije iz sva četiri kvadranta, sa periferije promene, uzimajući uvek i deo susednog zdravog tkiva.

Uzorci tkiva centralnih ulcerisanih ili nekrotičnih delova tumora nisu pogodni za adekvatnu patohistološku analizu. Uvek se sprovodi i kiretaža cervikalnog kanala (62).

Do skora, određivanje FIGO stadijuma bolesti se oslanjalo skoro isključivo na nalaz ginekološkog pregleda. Međutim, u brojnim studijama načinjenim na većim uzorcima pacijenata, pokazano je da je kliničko stažiranje u diskrepanci sa operativnim nalazom, i da se u 20-40% slučajeva radi o pod/pre stažiranju bolesti (63). Tako, najnovija FIGO klasifikacija preporučuje da se prilikom stažiranja karcinoma grlića materice, podjednaka važnost pridaje i nalazu savremenih dijagnostičkih procedura (CT, MR, PET-CT).

Protokolom predviđene dijagnostičke procedure kod pacijentkinje sa patohistološki potvrđenim karcinomom grlića materice, obuhvataju sledeće preglede:

- laboratorijske analize (hematogram, jonogram, azotne materije, hepatogram) mogu značajno uticati na odluku o pravcu sprovođenja daljih dijagnostičkih i terapijskih procedura. Povišene vrednosti azotnih materija ukazuju na razvoj uroopstrukcije koja mora biti sanirana pre otpočinjanja specifičnog onkološkog lečenja, kao i često pridružena anemija koja značajno utiče na efikasnost lečenja, naročito radioterapije.

- radiografija pluća, postero-anteriorni i profilni snimak, obavezna je dijagnostička procedura kod svake pacijentkinje, u novije vreme često zamenjena CT pregledom grudnog koša, naročito u situacijama nejasnog nalaza na radiografiji.

- intravenska urografija se danas retko sprovodi, samo kod uske grupe pacijentkinja, kod kojih je neophodna precizna procena stepena bubrežne funkcije i kliničkog benefita od plasiranja PCN-a.

- ultrazvučni pregled abdomena i male karlice, široko dostupna, jeftina dijagnostička procedura, laka za izvođenje i neinvazivna, ali sa osnovnom manom – izraženom subjektivnošću u interpretaciji nalaza. I pored velikog značaja u proceni stanja jetrinog i bubrežnog parnhima, stepena hidronefroze, detekcije ascita, ultrazvučni pregled je u procesu stažiranja bolesti sve češće zamenjen savremenijim dijagnostičkim metodama. Svakako, korišćenjem savremenih ultrazvučnih uređaja, 3D ultrazvuka, transvaginalnog ultrazvučnog pregleda sa Color Doppler-om, približena je senzitivnost i informativnost ultrazvučnog

pregleda CT i MR pregledu. Mamsen i sar. su na seriji od 109 pacijentkinja pokazali nisku senzitivnost u dijagnostikovanju patoloških limfatika kod cervikalnog karcinoma (23%) ali sa prihvatljivom prediktivnom vrednošću pregleda od 71% (64). Slični rezultati su nađeni i u skorašnjim studijama (65, 66). Međutim, Fischerova i sar. su poredili trans-rektalni ultrazvuk sa MRI pregledom, i na uzorku od 95 pacijentkinja sa ranim stadijumom karcinoma grlića materice, našli veću senzitivnost ultrazvučnog pregleda u otkrivanju malih tumora grlića (do 1cm), kao i parametrijalne infiltracije (83% vs 50%) (67). Poredeći senzitivnost transvaginalnog UZ i MRI pregleda u identifikaciji parametrijalne infiltracije, Testa i sar. su našli veću senzitivnost u odnosu na MR pregled, ali bez potvrđene statistički značajne razlike (68).

- Kompjuterizovana tomografija (CT) je utvrdila svoju jasnu ulogu u stažiranju karcinoma grlića. Konvencionalne tehnike kao što je intravenska urografija (IVU) su skoro u potpunosti zamenjene CT pregledom koji daje detaljne informacije o prisustvu i stepenu ureteralne opstrukcije i funkcionalnom stanju bubrega. Sharma i sar. su u svom istraživanju zaključili da nije potrebno sprovoditi cistoskopski pregled kod pacijentkinja kod kojih infiltracija mokraćne bešike nije prethodno potvrđena CT pregledom (69). Bipat i sar. su u okviru meta-analize dijagnostičke vrednosti CT pregleda u stažiranju cervikalnog karcinoma, našli senzitivnost od 55% u proceni parametrijalne infiltracije, i snezitivnost od 43% u proceni zahvaćenosti limfatika, sa i dalje prisutnom niskom specifičnošću pregleda – nemogućnost identifikacije uvećanih limfatika benigne etiologije. Senzitivnost procene infiltracije mokraćne bešike i rektuma je iznosila 71%, a specifičnost u proceni infiltracije bešike je iznosila 73% (70). U novijim istraživajmima, i pored tehnološkog napretka, Prasad i sar. su u svom istraživanju pokazali da CT pregled u poređenju sa fizikalnim pregledom, ima tendenciju da podstažira obim parametrijalne i vaginalne infiltracije, preceni stepen infiltracije mokraćne bešike i rektuma u poređenju sa endoksopskim procedurama, ali istovremeno pokazuje 100% negativnu prediktivnu vrednost u isključivanju zahvaćenosti ovih organa (71).

- Magnetna rezonanca (MRI), naročito sa uvođenjem sofisticiranih oblika pregleda kombinovanja morfoloških i funkcionalnih sekvenci, uključujući T2W, difuzione DW sekvence, MRI spektroskopiju, dinamičke DCE sekvence, kao i MR aparate većih jačina polja (3T vs 1.5T), pokazala se kao superiorna u stažiranju tumora grlića materice, najpre u diferenciranju parametrijalne infiltracije a samim tim i određivanjem daljeg toka tretmana (72). Senzitivnost i specifičnost MRI pregleda u smislu procene parametrijalne infiltracije je

oko 62% i 88% respektivno, uz napomenu da se prestražiranje bolesti javlja statistički značajno češće kod veličine tumora preko 2.9cm, dok se podstažiranje bolesti javlja kod tumora manjih od 0.25cm (73). Sagitalni preseki MRI pregleda se koriste za procenu propagacije tumora grlića na telo materice i vaginu, kao i na okolne strukture, mokraćnu bešiku i rakto-sigmoidni kolon. Uvođenjem multiparametrijskog MRI u svakodnevnu praksu (DWI, DCE) omogućena je procena tumorskog mikrookruženja i njegovih karakteristika, umesto ranijeg oslanjanja na isključivo konvencionalne anatomske procene (veličina tumora, infiltracija parametrija i okolnih struktura) (74). Konvecinalni MR pregled u proceni stanja limfatika se oslanja na veličinu limfatika, uzimajući kao graničnu vrednost od 1cm u manjoj dimenziji, sa u literaturi pokazanom preciznošću od 67-95%, senzitivnošću 37-90% i specifičnošću 71-100% (75, 76). DWI može predstavljati veliki napredak u diferencijaciji između metastatskih i benignih limfatika, obzirom da se u interpretaciji nalaza oslanja na procenu celularnosti, te je nekoliko studija pokazalo da metastatski limfatici imaju veći stepen restrikcije difuzije od normalnih limfatika, kvantitativno procenjeno kroz ADC vrednosti. Choi i sar. su našli da ADC procena limfatika ima veću senzitivnost u detekciji metastatski izmenjnih limfatika, nego oslanjanje na procenu dimenzije (86% vs 55%) (77). Diferencijacija rezidualnog tumora od post terapijskih tkivnih promena kao što su inflamacija i fibroza, i dalje predstavlja veliki izazov, gde funkcionalni imidžing podiže dijagnostičku preciznost na skoro 100% u odnosu na 70% preciznosti konvencionalnog MR pregleda (78). U novije vreme, MR imidžing predstavlja osnovu 3D brahiterapijskog planiranja, ne samo u ginekološkoj radioterapiji.

- Rektoskopski i cistoskopski pregled se koriste u stažiranju prilikom sumnje na infiltraciju rekto-sigmoidnog dela kolona odnosno mokraćne bešike. Tek pozitivan nalaz biopsije sa patohistološkom verifikacijom potvrđuje FIGO IVa stadijum bolesti.

- Pozitron emisiona tomografija (PET) je u našoj zemlji sve češće u svakodnevnoj kliničkoj praksi, kako u okviru inicijalnog stažiranja bolesti, tako i u okviru praćenja efekata sprovedenog lečenja. Metoda se zasniva na primeni strukturalnog analoga glukoze (2-fluoro-2-deoksi D-glukoze) obeležene pozitronskim emiterom F^{18} (FDG), i predstavlja neinvazivnu formu molekularnog funkcionalnog imidžinga. Kvalitativna i kvantitativna analiza se zasniva na nivou metabolizma glukoze u ćelijama, odnosno na nivou preuzimanja radioizotopom obeleženog glukoza analoga, te analizom dobijene gama kvantne aktivnosti (SUV vrednosti), sa definisanom vrednošću $SUV_{max} > 2-2.5$ kao patološke (79). Preuzimanje FDG je zabeleženo u skoro svim primarnim tumorima karcinoma grlića materice većih od 7mm, i

najčešće nije izraženo u nekrotičnoj komponenti tumora. Nađeno je da nivo preuzimanja FDG-a varira u zavisnosti od histoloških karakteristika tumora i stepena diferencijacije. Skvamocelularni i loše diferentovani tumori imaju značajno veću vrednost SUV-a nego ne-skvamocelularni tumori (80). Veće SUV vrednosti su povezane sa lošije diferentovanim tumorima i većim stepenom tumorske proliferacije, te većim rizikom od limfogene diseminacije (81). Lee i sar. su u svom istraživanju potvrdili dijagnostičku preciznost PET pregleda u detekciji supraklavikularne limfadenopatije kod pacijentkinja sa cervikalnim karcinomom, sa senzitivnošću 74.4% i specifičnošću 78.6% za limfatike sa vrednošću SUV_{max} od 3. Za limfatike koji su pokazali SUV preko 3, PET je pokazao pozitivnu prediktivnu vrednost od 95.5% (82).

1.5 FIGO klasifikacija karcinoma grlića materice

Sistem stažiranja karcinoma grlića materice, formiran od strane Internacionalne Federacije za Ginekologiju i Akušerstvo (FIGO), poznat kao FIGO klasifikacija, definisan je 1958 godine i oformljen radi obezbeđenja zajedničke terminologije u komunikaciji, planiranju adekvatnog terapijskog pristupa, preciznije prognoze bolesti i praćenja rezultata lečenja. Do skora je se zasnivao na proceni lokalnog obima bolesti (veličina tumora, zahvatanje parametrija i vagine), najpre na osnovu kliničkog pregleda, kao i cistoskopije i rekto-sigmoidiskopije, prema FIGO preporukama. Obzirom na potvrđenu diskrepancu između kliničkog ginekološkog nalaza i pathohistološkog postoperativnog nalaza, sa greškom od 32% za Ib stadijum i 60% za stadijum III bolesti (83), ograničenu vrednost kliničkog pregleda u proceni prognostički važnih parametara kao što su parametrijalna invazija, veličina tumora, zahvaćenost limfatika, adekvatnu procenu endocervikalno lokalizovanih tumora, nova FIGO klasifikacija dozvoljava i preporučuje korišćenje informacija dobijenih dijagnostičkim imidžing procedurama (CT, MR, PET-CT), kao i patohistološkim pregledom (84).

Poslednja revizija FIGO klasifikacije sprovedena je decembra 2018. godine (85) (Tabela 2). Najznačajnije izmene u odnosu na prethodnu verziju, odnose se na podelu stadijuma Ib na tri podstadijuma, i uključenje nalaza u limfaticima u FIGO stažiranje bolesti, čime se jasno odražava značaj limfogene diseminacije na planiranje terapijskog pristupa, kao i važnog prognostičkog parametra. Matuso i sar. su u svom skorašnjem istraživanju sprovedeli i validaciju najnovije FIGO klasifikacije, koristeći podatke dve velike kohortne studije u periodu 1988-2014. godine (86).

Tabela 2: FIGO klasifikacija karcinoma grlića materice

FIGO stadijum	
I	Cervikalni karcinom ograničen na uterus (širenje na korpus bi trebalo zanemariti)
IA	Invazivni karcinom dijagnostikovao samo mikroskopski, sa maksimalnom dubinom invazije do 5mm ^a
IA1	Stromalna invazija u dubinu manje od 3mm
IA2	Stromalna invazija 3mm ili veća, ne veća od 5mm
IB	Klinički vidljiva lezija ograničena na cerviks ^b ili mikroskopska lezija veća od T1a2
IB1	Klinički vidljiva lezija manja od 2cm
IB2	Klinički vidljiva lezija 2cm ili veća, manja od 4cm
IB3	Klinički vidljiva lezija veća od 4cm
II	Cervikalni karcinom se širi van uterusa ali ne do karličnog zida ili na donju trećinu vagine
IIA	Tumor ograničen na gornje dve trećine vagine, bez zahvatanja parametrija
IIA1	Klinički vidljiva lezija manja od 4cm u najvećoj dimenziji
IIA2	Klinički vidljiva lezija 4cm ili veća u najvećoj dimenziji
IIB	Tumor sa parametrijalnom invazijom
III	Tumor se širi do karličnog zida i/ili zahvata donju trećinu vagine i/ili uzrokuje hidronefrozou ili afunkciju bubrega
IIIA	Tumor zahvata donju trećinu vagine, bez širenja do karličnog zida
IIIB	Tumor se širi do karličnog zida i/ili uzrokuje hidronefrozou ili afunkciju bubrega
IIIC	Zahvatanje pelvičnih/paraaortalnih limfatika, nezavisno od veličine i proširenosti tumora (uz r ili p naznaku) ^c
IIIC1	Zahvatanje pelvičnih limfatika
IIIC2	Zahvatanje paraaortalnih limfatika
IVA	Tumor zahvata mukozu bešike ili rektuma, i/ili se širi van pelvisa (bulozni edem nije dovoljan da bi se tumor klasifikovao kao T4)
IVB	Udaljene metastaze

FIGO = Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique

^aImidžing i patohistološki nalazi se mogu koristiti, kada su dostupni, da upotpune klinički nalaz u smislu veličine i proširenosti tumora, za sve stadijume bolesti.

^bZahvatanje vaskularnih/limfatičkih prostora ne utiče na promenu stadijuma bolesti.

^cDodavanje naznake r (imidžing) ili p (patohistološki) indikuje poreklo nalaza korišćenog za postavljanje stadijuma bolesti IIIC. Vrsta korišćenog imidžinga ili patohistološke tehnike bi trebalo uvek da bude notirana.

1.6 Terapijski pristupi u lečenju uznapredovalog karcinoma grlića materice

Svetski standard u lečenju uznapredovalog stadijuma karcinoma grlića materice je konkomitantna hemo-iradijacija. Radioterapija i hemioterapija imaju sinergistički efekat, pri čemu hemioterapija kroz niz mehanizama povećava osetljivost tumora na iradijaciju: inhibira reparaciju subletalnih oštećenja ćelije uzrokovanih zračenjem, usporava ćelijski ciklus u fazi najveće radiosenzitivnosti i ima direktno citotoksično dejstvo (87-89). Do sada je u više navrata istraživana konkomitantna primena različitih hemoterapijskih lekova, u pojedinačnom ili kombinovanom modalitetu, ali široka prihvaćenost nije postignuta, te je Cisplatina i dalje primarni hemoterapijski lek (90, 91).

Primena hirurgije u kurativne svrhe u ovoj grupi pacijentkinja je primenljiva u uskim indikacijama. Centralni rest tumora grlića materice, nakon sprovedene radikalne hemoiradijacije, jedna je od osnovnih indikacija. Sprovođenje histerektomije kod ovih pacijentkinja, u rasponu od radiklane histerektomije do prednje pelvične egzenteracije, sa ili bez pelvične limfonodektomije, u značajnom procentu može dovesti do kompletnog izlečenja, uz povišen ali i dalje prihvatljiv rizik od post-terapijskih komplikacija (92, 93).

Sistemska hemioterapija se sprovodi kod pacijentkinja sa diseminovanom bolesti (FIGO IVb) ili kod relapsa nakon prethodno završene inicijalne hemoiradijacije.

Svakako, multidisciplinarni pristup u planiranju i sprovođenju lečenja je kod ovih pacijenata neophodan.

1.6.1 Radioterapija

Osnovni cilj radioterapije je aplikovanje tumoricidne doze jonizujućeg zračenja na ciljni volumen, definisan kroz primarni tumor i regionalne limfatike. Sa druge strane, primena potrebnih doza zračenja je ograničena radiosenzitivnošću okolnih zdravih tkiva i organa, organa od rizika (OAR), i rizikom od pojave akutnih, odnosno kasnih postiradijacionih sekvela, koje mogu biti izražene, visokog gradusa, refraktorne na terapiju, te i pored postignute kompletne remisije bolesti značajno narušiti kvalitet života pacijentkinje.

Osnovu radioterapijskog pristupa u ginekološkoj onkologiji, predstavlja kombinacija fotonske megavoltažne transkutane radioterapije (TRT) i brahiterapije (BRT).

1.6.1.1 Transkutana radioterapija

Istorijski, početak korišćenja jonizujućeg zračenja u lečenju malignih tumora ginekološke regije vezuje se za početak XIX veka. Korišćeno je fotonsko X zračenje niskih energija (150 – 350 KeV). U to vreme nedovoljno poznavanje fizike jonizujućeg zračenja i njegove interakcije sa tkivom, kao i radiobiološkog efekta i mehanizma dejstva zračenja na subcelularnom nivou, nisu pružili odgovore za inicijalni neuspeh u lečenju dublje lokalizovanih tumora ginekološke regije, uz istovremeno nesporan uspeh u lečenju površnih malignih tumora kože.

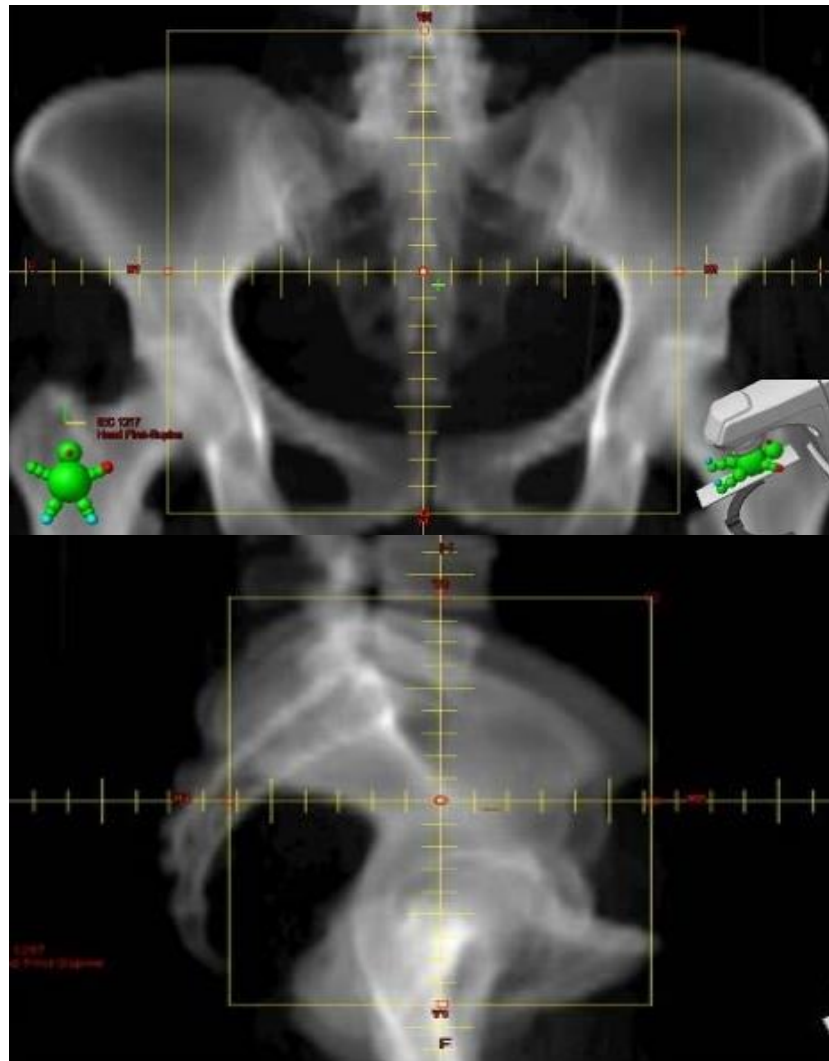
Sa napretkom u fizici i otkrivanjem ^{226}Ra , a kasnije i prvih veštačkih radioizotopa ^{137}Cs i ^{60}Co , emitera gama fotona energija većih od 1MeV, stvoreni su uslovi i za prve uspehe u lečenju malignih tumora ginekološke regije. Tek sa razvojem aparata generatora fotonskog X zračenja visokih energija, postavljeni su temelji za razvoj savremene transkutane radioterapije. Veća energija zračenja omogućila je pomeranje maksimalne dubinske doze zračenja, poštedu kože u odnosu na ortovoltazno zračenje, kao i bolju i homogeniju distribuciju apsorbovane doze u dubljim tkivnim strukturama.

Dalji napredak tehničkih karakteristika linearnih akceleratora, sofisticiranih, kompjuterski kontrolisanih sistema multileaf kolimatora, razvoj savremenih imidžing tehnika (CT, MR, PET-CT) i njihova implementacija u radoterapiji, kao i razvoj kompjuterskih sistema za planiranje, stvorili su uslove za razvoj transkutane radioterapije kakvu danas poznajemo. Omogućena je jasna vizuelizacija tkiva, te precizno definisanje kako ciljnih volumena tako i volumena OAR, a modelovanje i prilagođavanje oblika zračnog snopa volumenu i obliku ciljnog tkiva, doveli su do višestrukog povećanja preciznosti u isporuci terapijske doze, i stvaranja uslova za dalju eskalaciju doze u ciljnim tkivima, bolju poštedu organa od rizika, te bolju kontrolu bolesti uz istovremeno smanjenje učestalosti i gradusa postiradijacionih sekvela.

Tri osnovna oblika transkutane zračne terapije su: konvencionalna, 3DCRT i IMRT.

Ranije, najčešće korišćeni način planiranja TRT je bio konvencionalni, predstavljen aranžmanom iz dva paralelna, opozitna pelvična polja. Zasnivao se na radiografskoj vizuelizaciji koštanih struktura na RTG Simulator aparatu, koje su koristile kao orijentiri za određivanje granica zračnog polja. Pored dostupnosti i lake primene ovog načina planiranja, ovaj sistem je u svoje vreme definisao standardnu tehniku zračenja dostupnu širom sveta, tako da su rezultati lečenja i modifikacije tehnike bile lako uporedive. Samo zračno polje je

određeno granicama: kranijalno - L4/L5 pršljenski prelaz, kaudalno - donja ivica *foramen obturatoriuma*, lateralno 1.5-2cm od *linea arcuata*, uz verifikaciju plana sa dve radiografije, AP i lateralne (Slika 7).

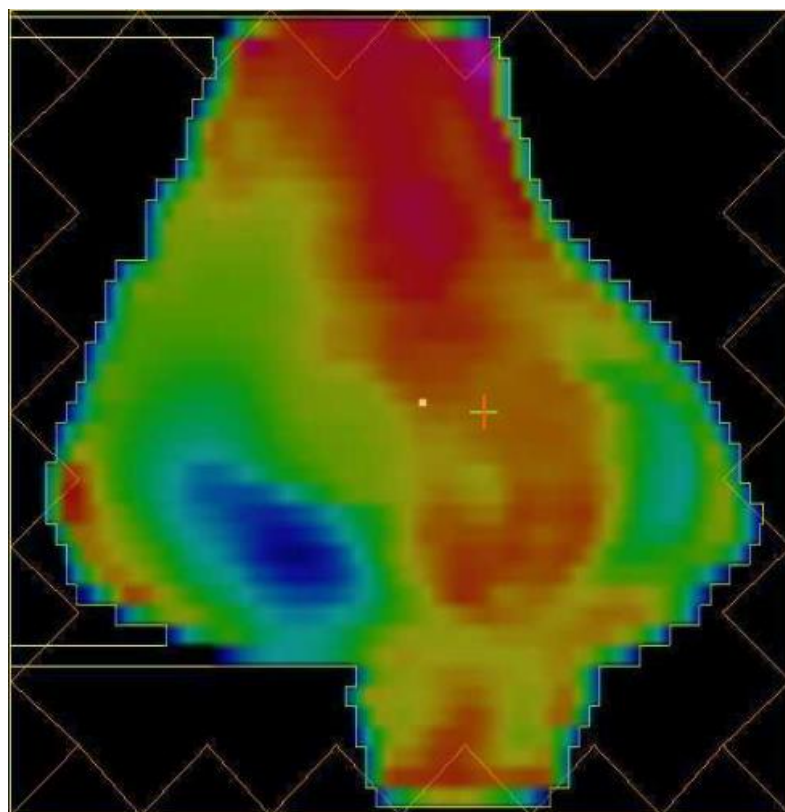


Slika 7: AP i profilna radiografska verifikacija pelvičnog zračnog polja, planiranog na RTG Simulatoru

Ispitivanjem najčešće lokalizacije relapsa bolesti, otkriveno je da se u najvećem broju slučajeva radi o marginalnom relapsu, najčešće neposredno iznad gornje ivice zračnog polja, što upućuje na deficijentnost zračnog plana (94, 95). Novija MR limfografska istraživanja su pokazala lokalizaciju zajedničkih ilijačnih limfatika i račve aorte u regiji L5 pršljena u svega 18% pacijenata (96).

Primena CT, MR, PET-CT imidžinga u transkutanoj radioterapiji dovela je do razvoja novih TRT tehnika. Konformalna RT (3D CRT) najčešće se sprovodi aranžmanom sa 4 polja – “box” tehnika, mada u situacijama anatomske zahtevnih uslova, može biti sprovedena i iz većeg broja zračnih polja, čime se postiže veća konformalnost zračnog plana i homogenije ozračivanje ciljnih volumena terapijskom dozom. Dozimetrijskom analizom konvencionalnih i 3D konformalnih planova, utvrđena je bolja pokrivenost ciljnih volumena, bez povećanja učestalosti kasne postiradijacione toksičnosti (97, 98). Hsieh i sar. su pokazali statistički značajano poboljšano 5-godišnje preživljavanje u grupi pacijentkinja lečenih 3D konformalnom, u odnosu na one lečene konvencionalnom TRT (82.3% vs 73%, $p=0.007$) (99).

IMRT tehnika zračenja, jedan od naznačajnijih napredaka u radioterapiji u poslednjoj deceniji, zasniva se na korišćenju inverznog planiranja i neuniformnom intenzitetu zračnih snopova, u početku upotrebom stacionarnih polja i segmenata u okviru tih polja, a potom i razvojem Arc terapije (RapidArc, VMAT). Svaki od zračnih snopova je podeljen na veliki broj manjih, svaki od njih sa individualnim nivoom intenziteta zračenja, što omogućuje formiranje veoma kompleksnih doznih distribucija u okviru istog ciljnog volumena (Slika 8), najbolje prikazano kroz primenu simultanog integrisanog boost-a (SIB).



Slika 8: Prikaz zona dozne distribucije u okviru definisanog ciljnog volumena (IMRT fluence mapa)

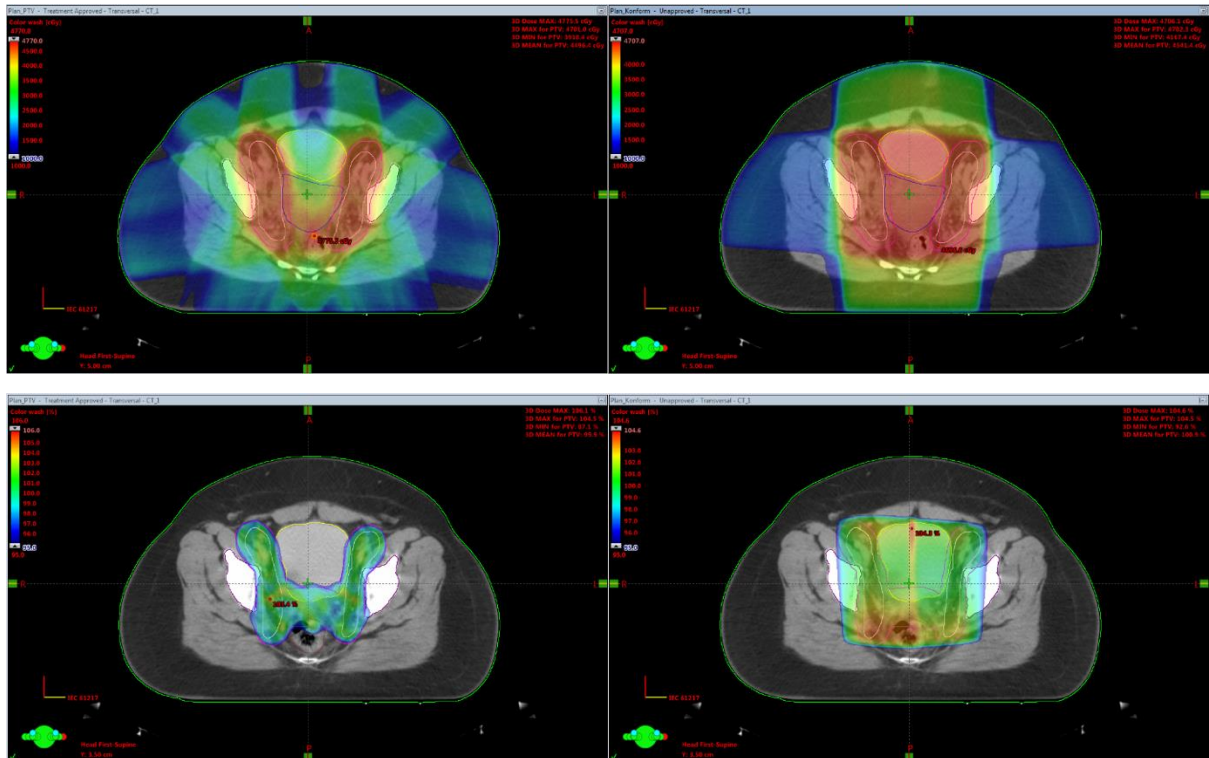
Osnovne prednosti IMRT tehnike u odnosu na konformalnu TRT su:

- poboljšano prilagođavanje oblika dozne distribucije obliku ciljnog volumena, naročito izraženo kod konkavnih volumena
- mogućnost postizanja namerne dozne nehomogenosti (SIB)
- poboljšana pošteta organa od rizika
- mogućnost eskalacije doze

Kao mane IMRT tehnike, najčešće se navode:

- povećanje vremena potrebnog za konturisanje ciljnih volumena i organa od rizika, kao i za samo planiranje zračenja
- ekstenzivna provera kvaliteta i verifikacija zračnog plana
- povećanje vremena tretmana
- povećanje volumena tkiva koje prima niske doze zračenja

Poredeći IMRT i konformalnu tehniku transkutane zračne terapije (Slika 9), Gandhi i sar. su u svom istraživanju pokazali statistički signifikantnu redukciju gastrointestinalne postiradijacione toksičnosti gradusa 2 (31.8% vs 63.6%, $p=0.034$), gradusa 3/4 (4.5% vs 27.3%, $p=0.047$), kao i povećanje ukupnog preživljavanja, ali bez pokazane statističke značajnosti (85.7% vs 76%, $p=0.645$) (100). Takođe, u okviru meta-analize koju su sproveli Lin i sar. (101) pokazano je statistički značajno smanjenje akutnih gastrointestinalnih i urinarnih sekvela, kao i kasnih gastrointestinalnih sekvela, uz nepromenjeno ukupno 3-godišnje preživljavanje, u poređenju sa 3D CRT.



Slika 9: Prikaz rasporeda zračnih polja i dozne distribucije kod 3D konformalne “box” tehnike (desno) i IMRT tehnike (levo)

Razvoj stereotaksične radioterapije (SBRT), oblika transkutane zračne terapije kojom se u jednoj ili nekoliko frakcija vrši precizna isporuka visokih doza zračenja na male, ekstrakranijalno lokalizovane ciljne volumene, indukovao je nekoliko skorašnjih istraživanja sa razmatranjem mogućnosti zamene brahiterapije, u situacijama kada je ona kontraindikovana (102, 103).

1.6.1.2 Brahiterapija

Prva uspešna primena brahiterapije u medicini sprovedena je 1989 godine, nedugo nakon što su Marie i Pierre Curie otkrili ^{226}Ra . Pierre Curie je 1901 godine predložio Henri-Alexandre Danlos-u da radioaktivni izvor može biti insertovan u tumor, a nakon sprovedenih ispitivanja, utvrđeno je da to dovodi do regresije tumora. Početkom dvadestetkog veka, razvijane su različite tehnike primene brahiterapije u Curie Institutu u Parizu, i Memorial Hospital u New York-u. Trasvaginalno aplikovanje ^{226}Ra direktno u ležište tumora, upakovanog u obliku tuba ili igala sa košuljicom od aluminijuma ili legure, ili primena

zlatnih perlica ispunjenih Radon gasom, pri čemu je uloga omotača bila da apsorbuje beta, a propusti samo gama zračenje, su bile neke od prvih tehnika direktnog punjenja (loading-a). Prvi put upotrebljen 1958. godine, ^{192}Ir je ubrzo postao najčešće korišćen veštački radioizotop u brahiterapiji. Veća specifična aktivnost i jačina doze novotkrivenih veštačkih radioizotopa (^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir) su 50-tih i 60-tih godina prošlog veka nametnuli potrebu za razvojem “remote after-loading” tehnike, upravljanja radioaktivnim izvorom i dovođenja u poziciju za tretman sa sigurne udaljenosti, čime je minimizirana ekspozicija personala jonizujućem zračenju. Krajem dvadesetog veka, primena CT i MR imidžinga u brahiterapiju, stvorila je uslove za razvoj 3D brahiterapije.

Prema brzini doze korišćenog izvora, brahiterapija se može podeliti:

- LDR – low dose rate, sa brzinom doze od 0,4-2Gy/h
- MDR – medium dose rate sa brzinom doze od 2-12Gy7h
- HDR – high dose rate sa brzinom doze preko 12Gy/h, obično oko 15Gy/h
- PDR – pulse dose rate

Prema načinu primene radioizotopa u odnosu na ciljno tkivo, može se podeliti na:

- površinsku (superficialnu)
- intrakavitarnu, u okviru koje dolazi do razvoja i intraluminalne brahiterapije
- intersticijalnu

Od 2000-te godine, javlja se rastući trend prihvatanja i upotrebe HDR režima brahiterapije, u odnosu na do tada široko korišćen LDR režim. U terapiji karcinoma grlića materice, najčešće je u upotrebi ^{192}Ir kao izvor zračenja, ordinirajući dozu u tački “A” brzinom od preko 12Gy/h. Osnovne prednosti HDR u odnosu na LDR režim su: neograničene varijacije u određivanju zadržavajućih pozicija i vremena zadržavanja izvora u aplikatorskom sistemu (dwell positions and times), omogućujući adaptaciju oblika dozne distribucije, kraće vreme zračenja (minuti u odnosu na dane) što osigurava konstantnu geometriju između izvora zračenja, tumorskog tkiva i okolnih organa od rizika, kao i bolju radijacionu zaštitu personala (104, 105). Ukupan uspeh lečenja i učestalost postiradijacionih sekvela su slične između dve brahiterapijske tehnike (106). Danas je u upotrebi i “pulse-dose rate” režim, hibridni oblik koji koristeći radioaktivni izvor namenjen HRD režimu, imitira radiobiološki efekat LDR režima tretmana. PDR brahiterapijski režim ima potencijalno

radiobiološki benefit ali iziskuje prolongiranu imobilizaciju i hospitalizaciju pacijenta, obzirom da sama BRT frakcija traje 2-3 dana (107, 108).

Brahiterapija karcinoma grlića materice može biti sprovedena kao intrakavitarna, intersticijalna ili često kombinacija ove dve tehnike. Izbor tehnike najpre zavisi od primarne proširentosti bolesti, inicijalnog ginekološkog nalaza i anatomskih karakteristika pacijenta.

Danas je u upotrebi široka paleta komercijalnih aplikatorskih sistema, u Institutu za Onkologiju i Radiologiju Srbije je najčešće u upotrebi sistem predstavljen uterusnom sondom i sa dva vaginalna ovoida, za potrebe 3D brahiterapije - MR kompatibilan Fletcher sistem (Slika 10).



Slika 10: Aplikatorski sistem Fletcher ovoidi (MR i CT kompatibilni)

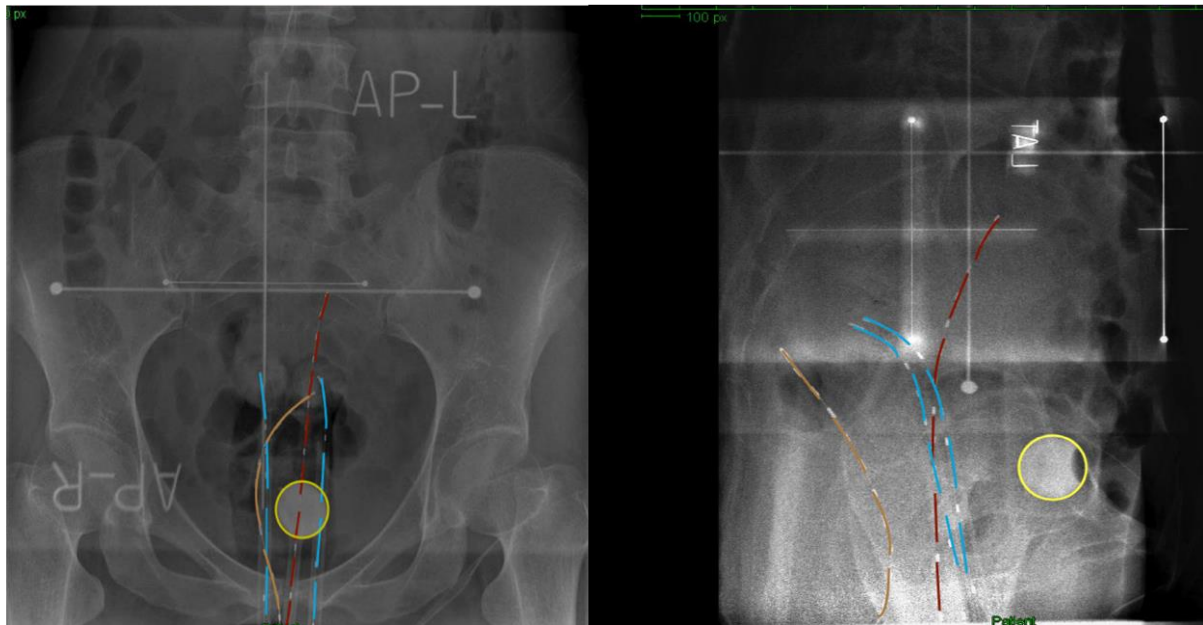
Obzirom na visoke kontaktne doze kojima su izložena tkiva u neposrednoj blizini aplikatorskog sistema i izvora zračenja, adekvatno sprovedena brahiterapija je od ključnog značaja za postizanje lokalne kontrole bolesti. Međutim, bliski anatomske odnosi organa u maloj karlici uzrokuju da pored svog pozitivnog terapijskog efekta, brahiterapija ima i vodeću ulogu u razvoju postiradijacionih sekvela na okolnim organima od rizika (mokraćna bešika, rektum, sigmoidin kolon, tanko crevo), najpre kasnih, visoko-gradusnih G3/4 sekvela.

Iz gore navedenih razloga, nakon plasiranja aplikatorskog sistema (vodiča izvora zračenja) u odgovarajuću terapijsku poziciju, mora se sprovesti verifikacija njegove pozicije i planiranje brahiterapijske frakcije. Tradicionalno, naročito u centrima sa velikim dnevnim brojem brahiterapijskih pacijenata i ograničenom tehničkom operemljenošću, verifikacija i BRT planiranje se sprovode 2D radiografski bazirano. Svakako, primena CT/MR imidžinga umesto radiografije, i ordiniranje terapijske doze na 3D volumen umesto na 2D definisanu tačku "A", su pokazali neosporne prednosti. Za razliku od transkutane zračne terapije, gde se

homogena distribucija terapijske doze u ciljnom tkivu lako postiže, u toku brahiterapije, zbog visokog doznog gradijenta uz sam izvor i strmog pada doze sa povećanjem rastojanja, javljaju se nagle promene u homogenosti distribucije BRT doze, što procenu doze u određenoj tački u prostoru čini jako kompleksnom (109).

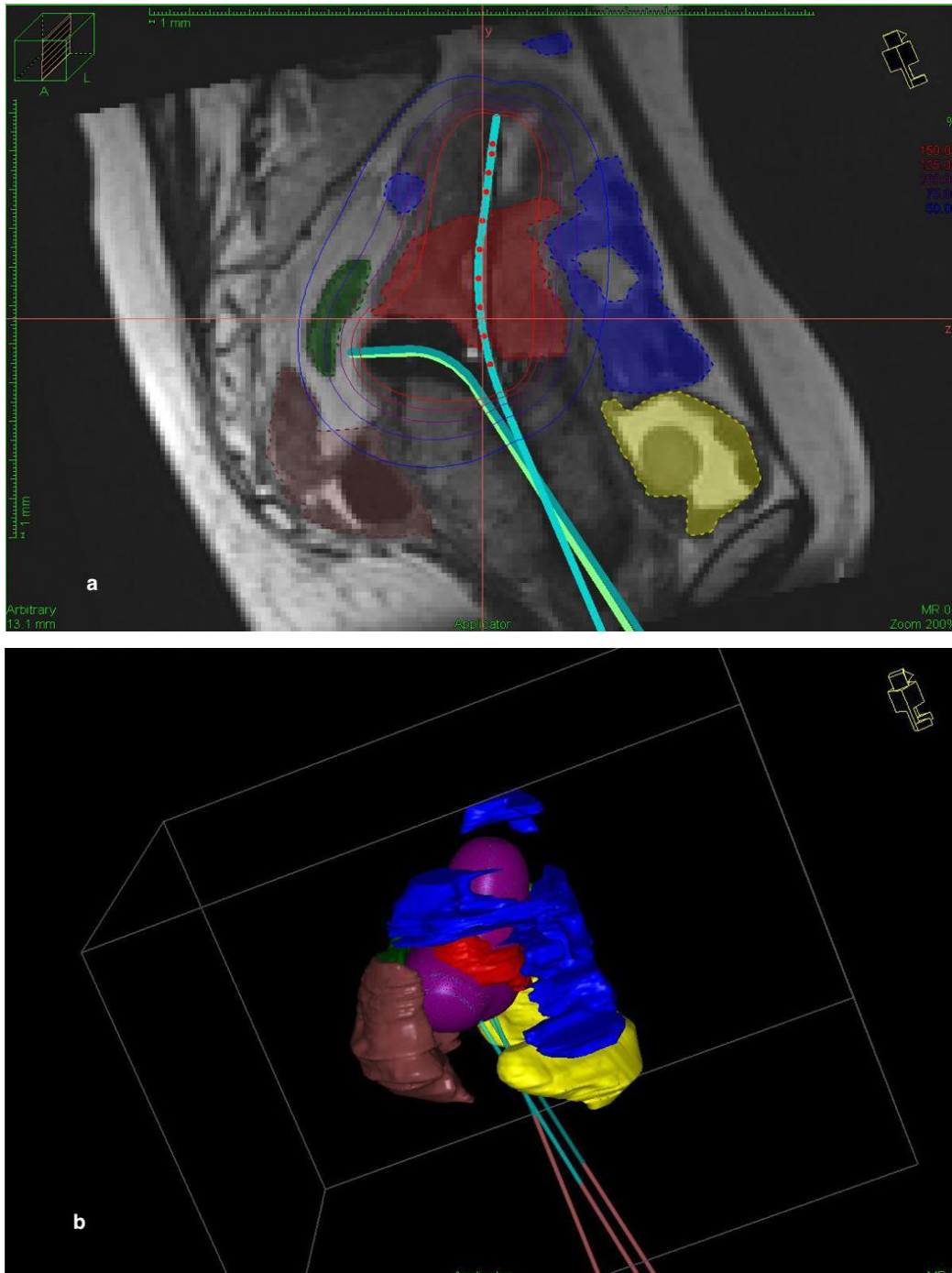
Prema preporukama definisanim u okviru ICRU-38 izveštaja (International Commission on Radiation Units and Measurements Report No. 38), terapijska doza u okviru 2D RTG bazirane brahiterapije (na osnovu AP i LL radiografije karlice sa aplikatorskim sistemom u svojoj poziciji) se ordinira u tački "A", lokalizovanoj 2cm superiorno na crevikalnu osu i 2cm lateralno u okviru ravni normalne na interauterinu sondu (110). Pozicija tačke "A" je definisana iz ranije korišćenog Mančesterskog sistema BRT planiranja, anatomski se povezuje sa mestom ukrštanja uretera i *a.uterina*. Međutim, kasnija istraživanja u okviru početaka primene CT/MR imidžinga u BRT planiranju, sprovedena od strane Potter i sar., i Narayan i sar. su demonstrirala da ovako definisana pozicija tačke "A" na osnovu radiografskih snimaka, često rezultira u stvarnoj, anatomskoj lokalizaciji tačke "A" u samom tkivu uterusa ili značajno van uterusa, dovodeći do postizanja nedovoljne ili prekomerne doze u ciljnom tumorskom tkivu (111, 112). Osnovni nedostatak 2D brahiterapije u ovom smislu je nemogućnost radiografske vizuelizacije mekotkivnih struktura uterusa kao i samog tumorskog tkiva, i samim tim nemogućnost procene pokrivenosti tumorskog volumena aplikovanom brahiterapijskom dozom.

Limitiranost 2D načina planiranja se ogleda i u praćenju doznog opterećenja na organima od rizika - bešici i rektumu. Dozna opterećenja na ovim OAR se prate indirektno, na osnovu pozicije kontrasta vidljivog na radiografiji, a prethodno ubačenog u ove šuplje organe. Prema ICRU-38 preporukama, tačka za procenu dozne opterećenosti bešike (B_{max}) se nalazi na površini balona Foley-jevog katetera plasiranog u bešiku i ispunjenog sa 7cm radiografski vidljivog kontrasta. Pozicija tačke za procenu maksimalne dozne opterećenosti rektuma (R_{max}), definisana je na 0.5cm posteriorno od zadnjeg vaginalnog zida, u središnjoj ravni između vaginalnih ovoida (Slika 11). Kasnija istraživanja, koristeći 3D vizuelizaciju, su pokazala da ICRU-38 definisane tačke maksimalnog opterećenja za bešiku i rektum često ne predstavljaju zaista najugroženije delove zida ovih OAR. istovremeno, prilikom 2D BRT nije moguće proceniti dozno opterećenje sigmoidnog kolona i tankog creva koji prilikom radiografije nisu vidljivi (113, 114). In-vivo sprovedenom dozimetrijom utvrđeno je da se regije maksimalnog doznog opterećenja rektuma i bešike ne koreliraju sa ICRU-38 preporučenom pozicijom B_{max} i R_{max} (115, 116).



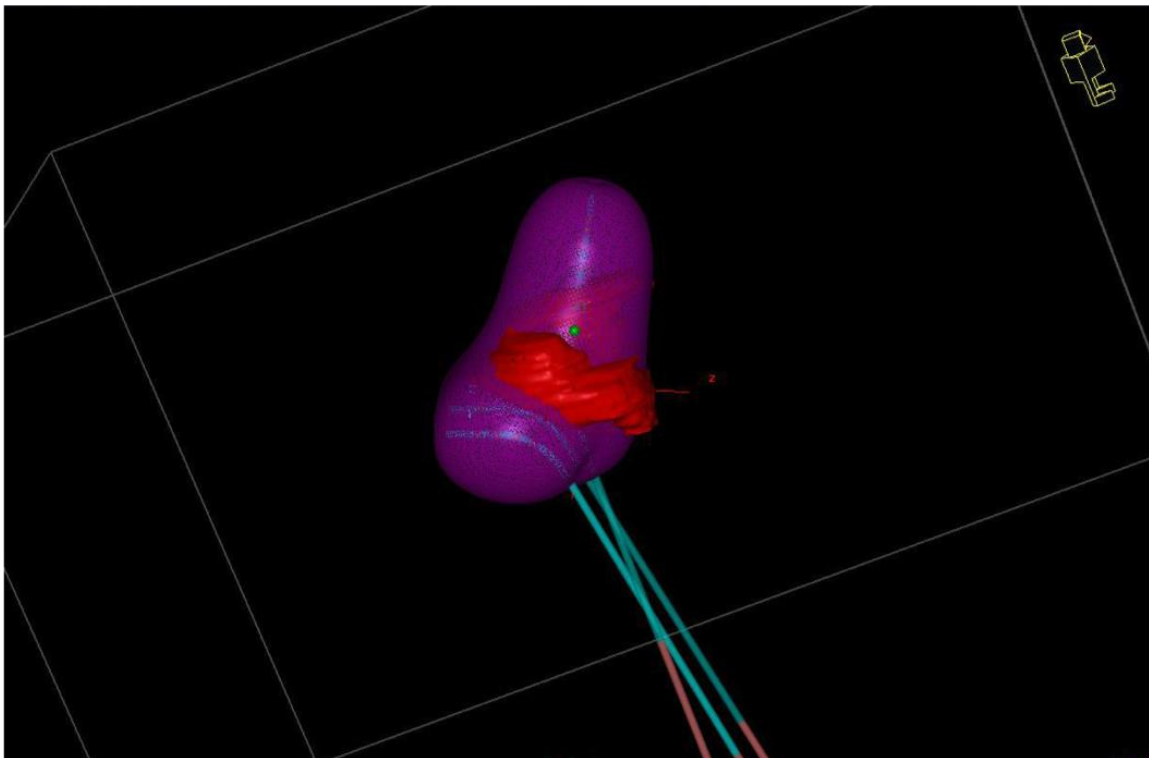
Slika 11: Prikaz AP i LL radiografije u toku 2D BRT sa verifikacijom položaja aplikatorskog sistema (creveno-uterusna sonda, plavo-vaginalni ovidi) i položaja bešike (kontrastom ispunjen balon Foley-jevog katetera) i rektuma (žičani marker)

Razvoj CT/MR imidžinga, njihova implementacija u brahiterapiji, kao i razvoj savremenih kompjuterskih sistema za BRT planiranje, stvorili su uslove za razvoj 3D brahiterapije. GEC-ESTRO radna grupa je kroz svoje preporuke, među prvima u svetu promovisala strategiju adaptivne 3D brahiterapije, volumen-baziranog pristupa tretmanu i preskripciji brahiterapijske doze. Korišćenjem T2W MR preseka omogućena je laka vizuelizacija aplikatorskog sistema, precizno definisanje zadržavajućih pozicija i vremena zadržavanja radioaktivnog izvora u njima, te dobijanje 3D prostornog prikaza distribucije ordinirane doze zračenja. Zahvaljujući visokoj MR rezoluciji mekih tkiva, omogućeno je precizno definisanje različitih ciljnih volumena, kao i samog zida svih okolnih organa od rizika, i tačna procena obuhvaćenosti dozom tako definisanih tkivnih struktura i volumena (Slika 12).



Slika 12: Prikaz sagitalnog MR preseka u toku 3D BRT sa rekonstrukcijom položaja plasiranog aplikatorskog sistema (svetlo plavo) i rasporeda zadržavajućih pozicija radioaktivnog izvora u njima, ciljnog tumorskog volumena (crveno), pozicije svih OAR (bešika-žuto, rektum-braon, tanko crevo-plavo i sigmoidni kolon-zeleno), kao i dobijene dozne distribucije (a). 3D volumni prikaz dozne distribucije (ljubičasto) i svih prethodno navedenih tkivnih volumena (b)

Prema GEC-ESTRO preporukama određeno je nekoliko ciljnih volumena: GTV (samo tumorsko tkivo, prezentovano na MR T2W sekvencama kao zona povišenog intenziteta signala u odnosu na okolono tkivo grlića), HR-CTV (volumen koji obuhvta GTV, ceo cerviks i okolne zone verovatne mikroskopske tumorske infiltracije – “gray” zone) i IR-CTV (obuhvata HR-CTV, zonu inicijalnog tumorskog volumena uz marginu od 5-15mm). Doza ordinirana na HR-CTV volumen, prikazana kroz HR-CTV D₉₀ i HR-CTV D₁₀₀ dozu (minimalna doza aplikovana na 90% odnosno 100% definisanog HR-CTV volumena), je dovoljna da uništi makroskopski prisutno tumorsko tkivo. Međutim, nađeno je da HR-CTV D₁₀₀ doza ima jedno veliko kliničko ograničenje, visoko je zavisna od preciznosti HR-CTV delineacije. Zbog strmog pada doze u brahiterapiji, male devijacije u delineaciji HR-CTV-a će uzrokovati velike promene HR-CTV D₁₀₀ doze. Iz tog razloga, manje osetljiv i stabilniji dozni parametar HR-CTV D₉₀ se koristi kao najrelevantniji u proceni pokrivenosti ciljnog volumena, sa preporučenom vrednošću od 100% od aplikovane brahiterapijske doze po frakciji (Slika 13), dok je iz prethodno navedenog razloga, umesto HR-CTV D₁₀₀ uvedeno praćenje HR-CTV D₉₈ doze (117).



Slika 13: 3D volumni prikaz dozne distribucije terapijske doze (ljubičasto) i tumorskog volumena (crveno), sa prezentacijom neadekvatne pokrivenosti ciljnog volumena ordiniranom dozom

Ukupna kumulativna biološki ekvivalentna doza (EQD2), kojom je objedinjen biološki efekat transkutane i brahiterapijske doze, proračunava se korišćenjem algoritma linearno-kvadratnog (LQ) modela (α/β odnos 10Gy za ciljna tkiva, i odnos 3Gy za organe od rizika) uz uključvanje u proračun i ordinirane doze, brzine doze i broja frakcija. GEC-ESTRO preporuke definišu vrednosti EQD2 doza za najrelevantnije ciljne volumene, koje treba ispoštovati u toku radikalnog zračnog tretmana: za HR-CTV D_{90} 90Gy-95Gy; HR-CTV $D_{98} > 75$ Gy; GTV $D_{98} > 95$ Gy. Postizanje ovih doznih preporuka ima osnovni značaj u postizanju adekvatne lokalne kontrole bolesti (118-120).

Upotreba MR imidžinga u brahiterapiji omogućava i jako preciznu vizuelizaciju pozicije svih organa od rizika, ne samo bešike i rektuma, već i sigmoidnog kolona i tankih creva, kao i delineaciju same debljine zida organa od rizika. GEC-ESTRO preporuke upućuju na praćenje maksimalnih doznih opterećenja u najugroženijim malim volumenima njihovog zida: 0.1ccm, 1ccm i 2ccm, dobijajući na taj način dozna opterećenja: $D_{0.1\text{ccm}}$, $D_{1\text{ccm}}$ i $D_{2\text{ccm}}$. Registrovana maksimalna dozna opterećenja u ovim volumenima blisko koreliraju sa kasnijim razvojem, najpre visoko gradusnih G3/4, kasnih postiradijacionih sekvela (121, 122), upućujući da je pored visine doze registrovane u malim volumenima OAR, bitna i njihova anatomsko pozicija. Prema poslednjoj IV reviziji GEC-ESTRO preporuka (123) definisane su i vrednosti ukupnih EQD2 tolerantnih doza za $D_{2\text{ccm}}$ za sve organe od rizika: mokraćna bešika $D_{2\text{ccm}} < 90$ Gy, rektum, sigmoidni kolon i tanko crevo $D_{2\text{ccm}} < 75$ Gy.

U toku 2D BRT u upotrebi je najšehće standardni raspored zadržavajućih pozicija izvora, kao i vremena zadržavanja, uz moguće minimalne izmene ovih parametara, uzrokujući za svakog pacijenta veoma sličnu doznu distribuciju, bez mogućnosti njene adaptacije tumorskim i anatomskim karakteristikama svakog pacijenta ponaosob. U toku 3D BRT, obzirom na preciznu volumnu vizuelizaciju svih organa od rizika, tumorskog tkiva i svih ciljnih volumena, kao i preciznu procenu dozne distribucije oko aplikatorskog sistema i obuhvaćenosti svakog od opisanih volumena, moguće je sprovesti širok spektar promena zadržavajućih pozicija i vremena radioaktivnog izvora (dwell positions, dwell times). Na taj način se potiče modelovanje dozne distribucije prema anatomskim karakteristikama svakog pacijenta, uz ostvarivanje potrebne doze na ciljnom (tumorskom) tkivu, i redukciju doznog opterećenja na OAR. Ovaj proces predstavlja optimizaciju brahiterapijskog plana, moguć je isključivo u okviru 3D MR bazirane brahiterapije, i do sada je razvijeno nekoliko tehnika kompjuterske optimizacije, a najčehće su u upotrebi grafička i manuelna.

Primena 3D brahiterapije je na žalost dostupna samo ograničenom broju centara, sa nizom izazova u svakodnevnoj kliničkoj praksi, najpre u organizaciji sprovođenja same procedure, potrebom za adekvatnom tehničkom opremeljnošću ustanove, fizički bliskom i raspoloživom MR aparatu, vremenskoj zahtevnosti same intervencije i često nedovoljnog broja edukovanog kadra kako sa medicinskog tako i sa fizičarskog aspekta.

2. Ciljevi rada

Na osnovu 2D radiografski i 3D MRI baziranog planiranja radikalne brahiterapije karcinoma grlića materice, formirani su sledeći ciljevi u analizi dozno-volumnih parametara:

- Ustanoviti razliku u doznoj opterećenosti bešike i rektuma u ICRU-38 tačkama (B_{max} i R_{max}) prilikom 2D RTG planiranja, i doznih opterećenja ($D_{0,1ccm}$, D_{1ccm} , D_{2ccm}) tih organa prilikom 3D MRI planiranja
- Ispitati povezanost anatomskih varijacija ovih organa (volumen bešike, položaj rektuma u odnosu na aplikatorski sistem) sa registrovanim doznim opterećenjima prilikom RTG i MRI planiranja
- Ispitati dozna opterećenja sigmoidnog kolona i tankog creva prilikom MRI baziranog planiranja, u odnosu na preporučene tolerantne doze za ove organe
- Ispitati razliku u vrednostima registrovanih doznih opterećenja na organima od rizika, i razliku u vrednostima doznih parametara za ciljne (tumorske) volumene, između neoptimizovanog i optimizovanog 3D MRI plana

3. Metodologija

Ovom prospektivnom studijom obuhvaćene su pacijentkinje sa uznapredovalim stadijumom karcinoma grlića materice (FIGO IIB-IVa), lečene radikalnom zračnom terapijom u Institutu za Onkologiju i Radiologiju Srbije. Ispitivanje je obuhvatilo 60 radiografski (2D) i magnetnom rezonancom (3D) planiranih brahiterapijskih aplikacija, u periodu od 2016-2018. godine. Uključujući faktori su bili: patohistološki verifikovan karcinom grlića materice, kliničkim pregledom i imidžing tehnikama utvrđen FIGO stadijum bolesti IIB-IVa, konzilijarna odluka o sprovođenju radikalne zračne terapije sa kurativnom namerom, sa ili bez Cisplatina potencijacije. Kriterijumi za isključivanje pacijentkinja iz studije su bili: pojava progresije bolesti ili komplikacija u toku već započete zračne terapije (hidronefroze praćene azotemijom i potrebom plasiranja PCN-a, odnosno akutnih hirurških stanja – ileus, tumorske veziko-vaginalne ili rekto-vaginalne fistule), što bi onemogućilo završetak lečenja prema inicijalnom kurativnom planu.

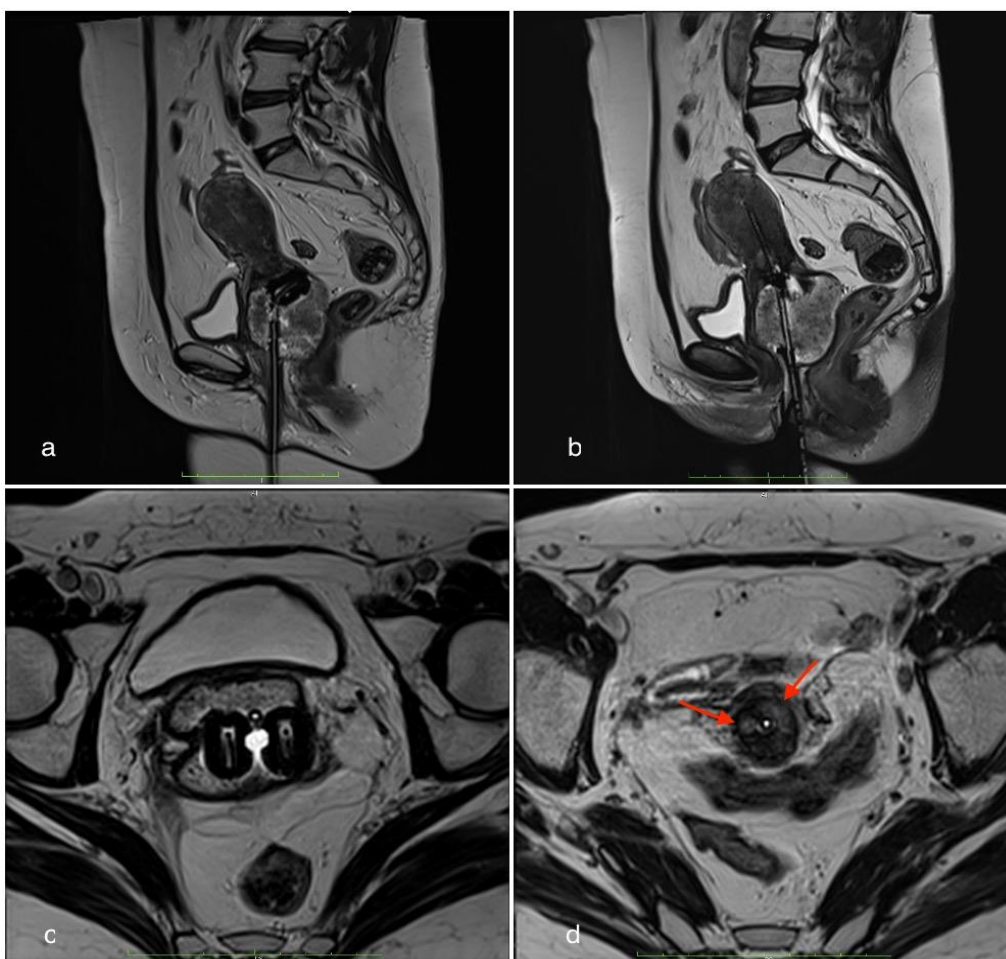
Kod svih pacijentkinja je sprovedena radikalna zračna terapija sa kurativnom namerom. Transkutana zračna terapija je sprovedena sa dozom od 45-46Gy, u 24-25 frakcija, sa dnevnom dozom 1.8-1.92Gy, 5 dana u nedelji. U toku transkutane zračne terapije, prema protokolu lečenja, sprovedena je hemo-potencijacija Cisplatinom u dozi od 40mg/m², jednom nedeljno. Planiranje transkutane zračne terapije je za sve pacijentkinje sprovedeno konformalno, na CT Simulatoru, sa četiri zračna polja – “box” tehnikom, a sama zračna terapija je sprovedena na aparatu linearni akcelerator Elekta[®], energijom od 6-15MeV-a.

Intrakavitarna brahiterapija je sprovedena na aparatu Microselectron[®] u HDR režimu sa radioizotopskim izvorom zračenja ¹⁹²Ir (gama emiter). Prilikom izvođenja brahiterapijske aplikacije korišćen je Fletcher MRI kompatibilan aplikatorski sistem (Slika 10), predstavljen kombinacijom uteruse sonde odgovarajuće dužine i ugla, i dva vaginalna ovoida fi-20mm, odgovarajućeg razmaka (15mm, 20mm, 25mm ili 30mm) prema ginekološkom nalazu. Kompletan brahiterapijski tretman je podrazumevao ukupno 4-5 aplikacija, jednom nedeljno, sa preskripcijom terapijske doze od 7Gy po aplikaciji, ordiniranoj u tački “A” i referentnom volumenu. Prema tradicionalnom radioterapijskom protokolu Instituta za Onkologiju i Radiologiju Srbije, prva brahiterapijska aplikacija je kod svake od pacijentkinja sprovedena nakon 15 transkutanih frakcija. Sve aplikacije su sprovedene u kratkotrajnoj opštoj anesteziji,

pod ultrazvučnom kontrolom dilatacije cervikalnog kanala i plasiranja intrauterusne sonde, i uz vaginalnu tamponadu gazom prema rektumu i moračnoj bešici, sa ciljem smanjenja doznih opterećenja na ovim organima od rizika, i fiksiranja aplikatorskog sistema u terapijskoj poziciji.

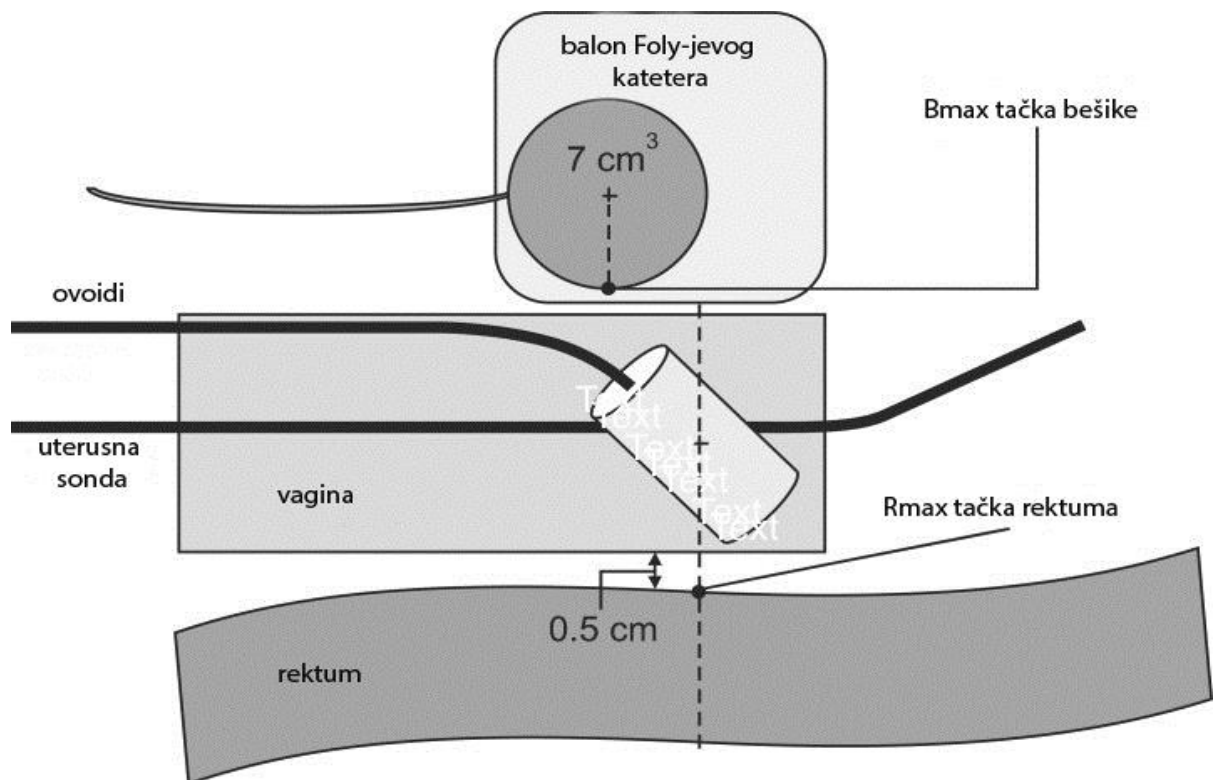
Verifikacija i planiranje brahiterapije su vršeni prilikom prve i četvrte aplikacije, dvojako: 2D radiografski (RTG) bazirano i 3D magnetnom rezonancom (MR) bazirano. Sam brahiterapijski tretman je sproveden na osnovu 2D RTG plana, a 3D MRI plan je korišćen u svrhe analize i poređenja dobijenih doznih-volumnih parametara.

Za potrebe 2D RTG planiranja načinjene su dve konvencionalne ortogonalne digitalne radiografije - frontalna (AP) i lateralna (LL), a radi markacije i vizuelizacije organa od rizika, mokraćna bešika je obeležena Foly-jevim kateterom u čiji balon je ubrizgano 7ml Ultravist jednog kontrasta, razblaženja 50%, dok je rektum obeležen radio opalescentnim žičanim markerom. Za potrebe 3D MRI planiranja, načinjena je serija preseka na 1.5T Siemens Magnetom Avanto Fit aparatu, uz korišćenje površinskih pelvičnih namotaja sa ciljem povećanja "signal-to-noise" odnosa. U toku MRI imidžinga nisu korišćeni markeri za organe od rizika, a gaza vaginalne tamponade je natopljena fiziološkim rastvorom, dajući visok intenzitet signala na T2W sekvencama, čime je dobijena dovoljna kontrastnost u odnosu na okolna tkiva – zid vagine i donje partije grlića (Slika 14). Za potrebu anatomske orijentacije i definisanja volumena tkiva za imidžing, učinjeni su prvo sagitalni T2W preseki. Nakon toga, 3D T2W TSE (SPACE) aksijalni preseki su načinjeni za potrebe delineacije organa od rizika i ciljnih volumena, rekonstrukciju položaja vodiča izvora i potom brahiterapijskog 3D planiranja. Oba seta slika (RTG i MRI) su importovana u Oncentra[®] Brachy (Elekta) kompjuterski sistem za planiranje.



Slika 14: MRI imidžing za potrebe 3D brahiterapijskog planiranja; 1.5T T2W sekvenca - preseki u sagitanoj ravni – vizualizacija vaginalne tamponade i njena dobra delineacija u odnosu na zid vagine i cervikalno tkivo (a, b). Aksijalna ravan 3D T2W TSE SPACE sekvenca je korišćena za delineaciju organa od rizika i ciljnih volumena, sa odličnom vizualizacijom zona povišenog intenziteta signala tumorskog tkiva (strelice) (c,d)

Prilikom RTG planiranja a prema ICRU-38 preporukama, tačka za praćenje maksimalnog doznog opterećenja na bešici – B_{max} je definisana na AP i LL radiografskoj projekciji, na osnovu položaja kontrastom ispunjenog balona Foley-jevog katetera. Prema preporukama do sada sprovedenih istraživanja, prilikom svake aplikacije je održavan što konstatniji volumen bešike, u rasponu 50-100ccm. Referentne tačke (najčešće 5-6 tačaka) za registrovanje doznog opterećenja na rektumu, određuju se na osnovu pozicije markera plasiranog u rektum, a kao R_{max} se uzima tačka sa maksimalnim registrovanim doznim opterećenjem (Slika 15).



Slika 15: Šematski prikaz pozicije ICRU tačka za bešiku i rektum u odnosu na aplikatorski sistem, prilikom 2D RTG baziranog planiranja

Za potrebe MRI baziranog planiranja, na svakom od načinjenih sagitalnih MRI preseka, izvršena je delineacija spoljnje konture zida svih OAR: bešike celim volumenom, rektuma od ano-rektalnog spoja (koristeći *m.levator ani* kao anatomsku granicu između analnog kanala i rektuma) do rekto-sigmoidne fleksure, sigmoidnog kolona i vijuga tankog creva do 2cm kranijalno od uteruse sonde. Takođe, na svakom od aksijalnih MRI preseka sprovedena je i delineacija ciljnih volumena: GTV (na T2W sekvencama vidljivo tumorsko tkivo), HR-CTV (obuhvata GTV, ceo cerviks i zone pretpostavljenog okolnog mikroskopskog širenja tumora – “gray” zone), IR-CTV (volumen uterusa inicijalno zahvaćen tumorom na početku lečenja, sa odgovarajućom marginom). Na osnovu delineacije navedenih struktura, rekonstrukcije položaja aplikatorskog sistema i pozicija radioaktivnog izvora, dobijena je vizuelizacija distribucije ordinirane terapijske doze u tkivima, precizan uvid u realno dozno opterećenje organa od rizika u malim volumenima njihovog zida ($D_{0,1cm}$, D_{1cm} , D_{2cm}), kao i precizna procena obuhvaćenosti definisanih ciljnih volumena terapijskom dozom, predstavljena kroz D_{90} i D_{98} parametre (minimalna brahiterapijska doza koja pokriva 90% i 98% definisanog ciljnog volumena respektivno). Svi ovi parametri su dostupni preko DVH (dose-volume histogram) prikaza izveštaja Oncentra[®] kompjuterskog sistema za planiranje (Slika 16).

ROI	Dose [%]	Dose [cGy]	Volume [%]	Volume [ccm]
Bladder				
Bladder	112,31	786,18	0,11	0.10
Bladder	99,33	696,72	1,11	1.00
Bladder	93,68	655,79	2,22	2.00
GTV				
GTV	166,21	1163,50	100.00	2,67
GTV	215,26	1506,82	90.00	2,40
GTV	188,63	1320,42	98.00	2,61
HR-CTV				
HR-CTV	128,30	898,07	100.00	13,49
HR-CTV	169,20	1184,39	90.00	12,14
HR-CTV	149,91	1049,38	98.00	13,22
Rectum				
Rectum	116,48	815,38	0,12	0.10
Rectum	95,81	670,65	1,21	1.00
Rectum	85,64	599,51	2,43	2.00
Sigmoid				
Sigmoid	152,60	1068,22	0,31	0.10
Sigmoid	115,61	809,24	3,12	1.00
Sigmoid	102,85	719,94	6,25	2.00
Tanka creva				
Tanka creva	99,83	698,82	0,28	0.10
Tanka creva	81,37	569,62	2,83	1.00
Tanka creva	72,73	509,14	5,66	2.00

Slika 16: DVH izveštaj sa prikazanim dozno-volumnim parametrima dobijenim prilikom 3D MRI baziranog planiranja

Kod oba načina planiranja primenjen je isti, standardni raspored zadržavajućih pozicija izvora zračenja u aplikatorskom sistemu, ista vremena zadržavanja izvora u tim pozicijama, što uz nepromenjen odnos između anatomskih struktura (uterus, grlić, vagina i organi od rizika) i plasiranog aplikatorskog sistema, osigurava istu prostornu distribuciju ordinirane doze zračenja i komparabilnost svih dobijenih dozno-volumnih parametara između ova dva načina planiranja.

Na kraju je izvršena i kompjuterska optimizacija 3D MRI plana (inverzno planiranje), promenom pozicije tačke “A”, promenom mesta zadržavajućih pozicija izvora u aplikatorskom sistemu (dwell positions), kao i vremena zadržavanja izvora u njima (dwell times), u odnosu na inicijalni (neoptimizovani) 3D MRI plan. Time je omogućena maksimalna individualizacija plana zračenja i prilagođavanje distribucije terapijske doze anatomskim karakteristikama, položaju i volumenu tumora za svakog pacijenta ponaosob, uz mogućnost procene benefita od optimizacije u smislu smanjenja doznih opterećenja na OAR i bolje pokrivenosti ciljnih volumena terapijskom dozom.

Statističke metode

Za ispitivanje saglasnosti uzoračkih raspodela sa normalnom raspodelom, korišćeni su grafici: Normal Q-Q Plot i Histogram, kao i testovi: Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk. Za opis parametara od značaja α u zavisnosti od njihove prirode, korišćene su mere deskriptivne statistike: frekvencije, procenti, srednja vrednost (prosek), medijana, standardna devijacija (SD) i opseg (raspon). Za nivo statističke značajnosti usvojena je vrednost $\alpha=0.05$. Za testiranje značajnosti razlika između ponovljenih merenja parametara od značaja unutar terapijskih grupa korišćen je Wilcoxon signed rank test. Za testiranje razlika između terapijskih grupa korišćen je Wilcoxon rank sum test. Za ispitivanje linearne povezanosti parametara od značaja korišćen je Spearman's rank correlation koeficijent, a za model njihove veze korišćena je linearna regresija. Za ispitivanje diskriminacionog potencijala i određivanje najbolje granične vrednosti parametra inicijalni volumen tumora na dihotomni ishod (D90 doza I aplikacija (%) ≥ 100), korišćena je ROC kriva (Receiver operating characteristic curve) i površina ispod nje (AUC ROC-Area Under the ROC curve) po DeLong metodi. Za testiranje značajnosti AUC ROC korišćena je logistička regresija i Likelihood ratio test. Za najbolje granične vrednost ekspresije F11R za oba ispitivana ishoda, usvojene su vrednosti F11R za koje su na osnovu ROC-analize dostignuta maksimalna vrednost i senzitivnosti i specifičnosti.

Analiza podataka je rađena u statističkom programu R version 3.3.2 (2016-10-31) -- "Sincere Pumpkin Patch"; Copyright (C) 2016 The R Foundation for Statistical Computing; Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit) (dostupno na: www.r-project.org; preuzeto: 21.01.2017.)

4. Rezultati

4.1 Demografski podaci i sprovedeno lečenje

Studija je sprovedena na uzorku od 60 radiografski i magnetnom rezonancom planiranih brahiterapijskih aplikacija, kod 30 pacijentkinja sa uznapređovalim karcinomom grlića materice (FIGO IIB-IVa), lečenih radikalnom zračnom terapijom, sa ili bez Cisplatina potencijacije. Demografski podaci lečenih pacijentkinja su predstavljeni u Tabeli 3. U vreme dijagnostikovanja bolesti, medijana starosti pacijentkinja je iznosila 53 godine, sa dva registrovana pika: 38 i 58-60 godina. Najčešći FIGO stadijum bolesti je bio IIB, a planocelularni karcinom histološkog gradusa 2 najčešća histološka forma tumora.

Tabela 3: Demografske karakteristike pacijentkinja

Godine starosti (AS±SD)	51.6 ± 12
FIGO stadijum (N°, %)	
IIB	22 (73.3%)
IIIB	8 (26.7%)
Patohistološki tip tumora (N°, %)	
planocelularni	28 (93.3%)
adenokarcinom	2 (6.7%)
Histološki gradus (N°, %)	
G1	5 (16.7%)
G2	17 (56.7%)
G3	8 (26.6%)

Transkutana zračna terapija je kod svih pacijentkinja planirana konformalno, i sprovedena iz 4 zračna polja, “box” tehnikom, sa dnevnom dozom od 1.8-1.92Gy. Brahiterapija je kod 25 (83.3%) pacijentkinja sprovedena u pet frakcija, a kod 5 (16.7%) pacijentkinja u četiri frakcije, kod svih sa pojedinačnom dozom od 7Gy, otpočeta nakon 15 transkutanih frakcija, sa RTG i MR verifikacijom i planiranjem u toku prve i četvrte BRT frakcije.

Cisplatina potencijacija je ordinirana kod 28 (93.3%) pacijentkinja, pri čemu je distribucija broja ciklusa potencijacije ordiniranih po pacijentu u toku lečenja predstavljena u Tabeli 4.

Tabela 4: Distribucija broja ciklusa potencijacije ordiniranih po pacijentu

broj ciklusa	broj pacijentkinja (N°, %)
0	2 (6.67%)
1	2 (6.67%)
2	3 (10%)
3	5 (16.67%)
4	7 (23.33%)
5	11 (36.67%)

Posmatrajući efekat sprovedenog lečenja, sa prosečnim vremenom praćenja od 11 meseci, loko-regionalna kontrola bolesti je postignuta kod 24 pacijentkinje (80%), samo loko-regionalni relaps (cervix, parametrija, pelvični limfatici) je razvilo 4 pacijentkinje (13.3%), loko-regionalni i udaljeni relaps istovremeno su razvile 2 pacijentkinje (6.7%), a kod jedne pacijentkinje je dijagnostikovana samo udaljena diseminacija bolesti u plućima uz postignutu lokalnu kontrolu bolesti. Ukupno preživljavanje za navedeni period iznosi 90%.

4.2 Dozno-volumni parametri za organe od rizika

Srednje vrednosti doznih opterećenja na bešici, registrovane prilikom 2D i 3D brahiterapijskog planiranja su predstavljene u Tabeli 5.

Tabela 5: Dozna opterećenja na bešici dobijena 2D i 3D planiranjem

Način merenja	Doza (Gy) (AS±SD)	p
B _{max}	5.21 ± 1.64	---
D _{0.1ccm}	7.16 ± 1.55	p=2.27·10 ⁻⁹
D _{1ccm}	6.12 ± 1.23	p=2.53·10 ⁻⁵
D _{2ccm}	5.63 ±1.06	p= 0.07

Nađena je statistički značajna razlika između doznih opterećenja u B_{max} i $D_{0.1ccm}$ ($p=2.27 \cdot 10^{-9}$), i D_{1ccm} ($p=2.53 \cdot 10^{-5}$), a bez statistički značajne razlike između B_{max} i D_{2ccm} doze ($p=0.07$). Radiografski registrovano dozno opterećenje u tački B_{max} pokazuje statistički značajno niže vrednosti u odnosu na 3D registrovana dozna opterećenja $D_{0.1ccm}$ i D_{1ccm} , a saglasno je sa D_{2ccm} doznim opterećenjem njenog zida.

Ispitivanjem korelacije između B_{max} doze i doznih opterećenja na bešici registrovanih 3D planiranjem, dobijeni su rezultati predstavljeni u Tabeli 6. Pokazana je umerena pozitivna, statistički značajna korelacija između 2D i svih 3D registrovanih doza, najjače izražena sa D_{2ccm} dozom ($\rho=0.62$, $p=1 \cdot 10^{-5}$).

Tabela 6: Tabelarni prikaz korelacije B_{max} doze i 3D registrovanih doznih opterećenja na bešici

3D dozna opterećenja	korelacija sa B_{max} 2D	
	dozom (ρ)	p
$D_{0.1ccm}$	0.40	$p=0.002$
D_{1ccm}	0.48	$p=1 \cdot 10^{-4}$
D_{2ccm}	0.62	$p=1 \cdot 10^{-5}$

Srednja vrednost volumena bešike u toku brahiterapijskih frakcija je iznosila 59.24 ± 31.13 ccm. Ispitivanjem korelacije između volumena bešike i doznih opterećenja na bešici dobijene su sledeće vrednosti: B_{max} ($\rho=-0.15$, $p=0.24$), $D_{0.1ccm}$ ($\rho=-0.08$, $p=0.52$), D_{1ccm} ($\rho=-0.08$, $p=0.63$), D_{2ccm} ($\rho=-0.03$, $p=0.81$), nije nađena statistički značajna korelacija. Korišćenjem analize ROC krive, nije potvrđen diskriminacioni uticaj volumena bešike na vrednost doznog opterećenja na bešici po BRT frakciji, ni prilikom 2D, ni prilikom 3D planiranja. Promena volumena bešike nije uticala na promenu doznih opterećenja na ovom organu, prilikom oba načina planiranja.

Srednje vrednosti zabeleženih doznih opterećenja na rektumu registrovane prilikom 2D i 3D brahiterapijskog planiranja su prikazane Tabelom 7.

Tabela 7: Dozna opterećenja na rektumu dobijena 2D i 3D planiranjem

Način merenja	Doza (Gy) (AS±SD)	p
R _{max}	3.65 ± 1.22	-
D _{0.1ccm}	5.76 ± 1.65	3.24·10 ⁻⁷
D _{1ccm}	4.72 ± 1.26	1.18·10 ⁻⁷
D _{2ccm}	4.24 ± 1.08	0.0001

Pokazana je statistički značajna razlika između R_{max} i svih 3D registrovanih doznih opterećenja na rektumu. Posmatrajući celu grupu pacijentkinja, 2D dozno opterećenje u tački R_{max} pokazuje statistički značajno niže vrednosti u odnosu na sva dozna opterećenja dobijena u toku 3D planiranja.

Ispitivanjem korelacije između R_{max} i doznih opterećenja na rektumu registrovanih 3D planiranjem, postoji umerena pozitivna, statistički signifikantna korelacija između doze u R_{max} i svih doza dobijenih 3D planiranjem, najjače izražena između R_{max} i D_{2cc} doze (r = 0.56, p= 2·10⁻⁵) (Tabela 8).

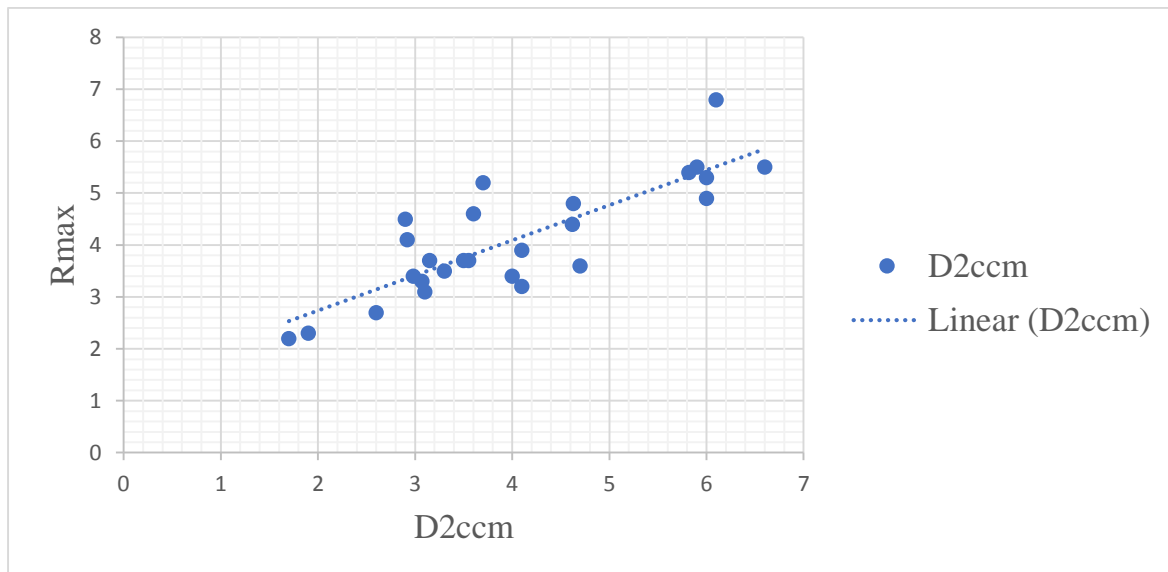
Tabela 8: Tabelarni prikaz korelacije R_{max} doze i 3D registrovanih doznih opterećenja rektuma

3D dozna opterećenja	korelacija sa R _{max} 2D dozom (rho)	p
D _{0.1ccm}	0.53	p=2·10 ⁻⁵
D _{1ccm}	0.53	p=1·10 ⁻⁵
D _{2ccm}	0.56	p= 2·10 ⁻⁵

Na osnovu pozicije rektuma u odnosu na aplikatorski sistem na nivou vaginalnih ovoida, pacijentkinje su podeljene u dve grupe: simetrična i asimetrična. Testiranjem značajnosti razlike između registrovanih doznih opterećenja na rektumu prilikom 2D i 3D planiranja, statistički značajna razlika se održava unutar grupa za sve doze, izuzev između R_{max} i D_{2cc} doze u grupi sa simetričnom pozicijom rektuma (p=0.47), uz istovremeno pojačanje pozitivne, statistički značajne korelacije (rho=0.66, p=3·10⁻⁵) (Grafikon 1). Dozno

opterećenje rektuma u R_{max} tački registrovano prilikom 2D planiranja, saglasno je samo sa D_{2ccm} dozom dobijenu 3D planiranjem, i to samo u uslovima anatomski idealne, simetrične pozicije rektuma u odnosu na aplikatorski sistem, što nije slučaj kod asimetrične pozicije rektuma.

Grafikon 1: Korelacija između doza na rektumu u R_{max} i D_{2cc} u grupi pacijentkinja sa simetričnom pozicijom rektuma



Ispitivanjem korelacije volumena rektuma i registrovanih doznih opterećenja prilikom oba načina planiranja, dobijene su sledeće vrednosti: R_{max} ($\rho=0.04$, $p=0.75$), $D_{0.1ccm}$ ($\rho=0.23$, $p=0.09$), D_{1ccm} ($\rho=0.23$, $p=0.08$), D_{2ccm} ($\rho=0.3$, $p=0.03$), slaba, pozitivna korelacija sa svim 3D doznim opterećenjima, statistički značajna samo za D_{2ccm} dozu. Zbog neravnomernog i neuniformnog pravca širenja lumena rektuma, nije dokazana promena vrednosti doznog opterećenja na rektumu sa promenom njegovog volumena.

U toku 3D brahiterapije registrovana srednja vrednost doznih opterećenja po frakciji, na sigmoidnom kolonu je iznosila D_{2cc} 4.95 ± 1.18 Gy (min 2.1 Gy, max 7.2 Gy), dok je na tankom crevu iznosila D_{2cc} 4.79 ± 1.57 Gy (min 0.7 Gy, max 7.5 Gy).

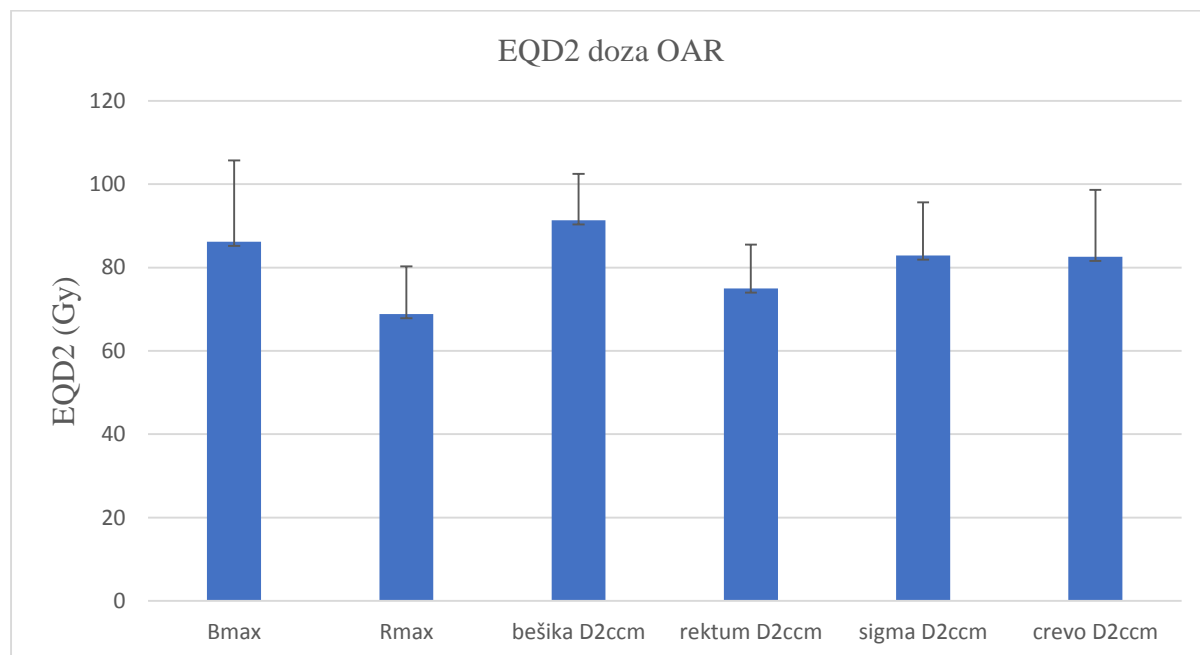
Ispitivanjem korelacije između doznog opterećenja na tankom crevu i volumena bešike, nije nađena statistički značajna korelacija ($\rho=-0.08$, $p=0.65$). U toku ovog istraživanja nije nađeno da promena volumena bešike, uticajem na položaj vijuga tankog creva u maljo karlici u odnosu na aplikatorski sistem, dovodi do promene D_{2cc} doznog opterećenja na tankom crevu, u toku 3D planiranja.

Srednje vrednosti ukupne EQD2 doze za svaki od organa od rizika (dobijene sabiranjem ukupne TRT i BRT doze, normalizovane na dnevnu dozu od 2Gy, α/β odnos 3Gy za normalno tkivo), na osnovu registrovanih doznih opterećenja dobijenih prilikom RTG (R_{max} i B_{max}) i MRI baziranog 3D (D_{2ccm}) neoptimizovanog brahiterapijskog plana, prikazane su Tabelom 9 i Grafikonom 2.

Tabela 9: Tabela prikaz vrednosti EQD2 doza za organe od rizika za 2D i 3D neoptimizovani plan (Gy)

EQD2 doza (Gy)			
	AS \pm SD	min	max
B_{max}	86.2 \pm 19.5	54.8	131.2
R_{max}	68.8 \pm 11.5	50.4	95.7
bešika D_{2ccm}	91.3 \pm 11.2	66	109
rektum D_{2ccm}	75 \pm 10.5	52.8	102.7
sigma D_{2ccm}	82.9 \pm 17.7	61	111.8
crevo D_{2ccm}	82.6 \pm 16	51.5	104

Grafikon 2: Grafički prikaz vrednosti EQD2 doza (AS \pm SD) za organe od rizika za 2D i 3D neoptimizovani plan (Gy)



Srednje vrednosti doznih opterećenja na bešici i rektumu dobijenih prilikom 2D radiografskog planiranja, se nalaze u okviru preporučenih tolerantnih vrednosti, ali istovremeno su niže od srednjih vrednosti doznih opterećenja u najugroženijih 2cm zida OAR rektuma i bešike dobijenih prilikom 3D MR planiranja. Srednje vrednosti 3D dozna opterećenja za sve organe od rizika umereno prevazilaze preporučene tolerantne vrednosti što govori u prilog realno većih isporučениh doza nego zabeleženih 2D planiranjem.

4.3 Dozno volumni parametri za ciljne volumene

Srednja vrednost inicijalnog volumena tumora, MRI delineacijom određena pre otpočinjanja lečenja, kao i naknadni volumeni tumora MRI delineacijom određeni na prvoj i četvrtoj brahiterapijskoj frakciji, su prikazani u Tabeli 10.

Tabela 10: MRI delineacijom određen tumorski volumen (inicijalno, u vreme prve i četvrte BRT frakcije)

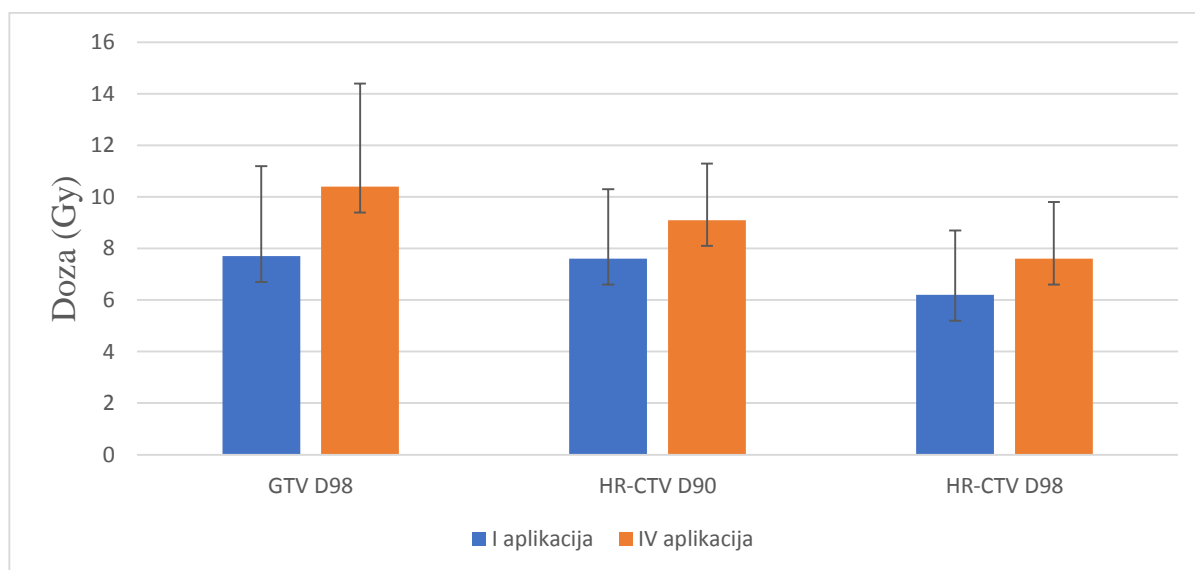
Volumen tumora (ccm)			
	AS±SD	min	max
inicijalno	49.9 ± 33.3	11.3	124.2
prva BRT	17.3 ± 19.2	1.7	78.4
četvrta BRT	7.0 ± 10.9	0.8	58.5

Procena pokrivenosti relevantnih ciljnih volumena terapijskom dozom (uvidom u doze GTV D₉₈, HR-CTV D₉₀, i HR-CTV D₉₈) u toku prve i četvrte BRT frakcije, kao i ukupna EQD2 doza za svaki od volumena (dobijena sabiranjem ukupne TRT i BRT doze, normalizovane na dnevnu dozu od 2Gy, α/β odnos za tumorsko tkivo 10Gy), za inicijalni, neoptimizovani MR 3D brahiterapijski plan, prikazana je Tabelom 11 i Grafikonom 3.

Tabela 11: Pokrivenost relevantnih ciljnih volumena terapijskom dozom u MRI 3D neoptimizovanim planovima, pojedinačne doze po aplikacijama i ukupna EQD2 doza nepotimizovanog 3D plana (Gy)

Doza (Gy)									
Ciljni volumen	I BRT			IV BRT			EQD2		
	AS±SD	min	max	AS±SD	min	max	AS±SD	min	max
GTV D ₉₈	7.7±3.5	2.4	15.5	10.4±4.0	4.0	20.0	115±37	61	222
HR-CTV D ₉₀	7.6±2.7	1.5	12.4	9.1±2.2	2.1	13.1	107±22	53	152
HR-CTV D ₉₈	6.2±2.5	1.1	10.5	7.6±2.2	1.5	11.2	91±18	50	129

Grafikon 3: Grafički prikaz pokrivenosti relevantnih ciljnih volumena terapijskom dozom u toku I i IV BRT frakcije, nepotimizovani 3D plan (Gy) (AS±SD)

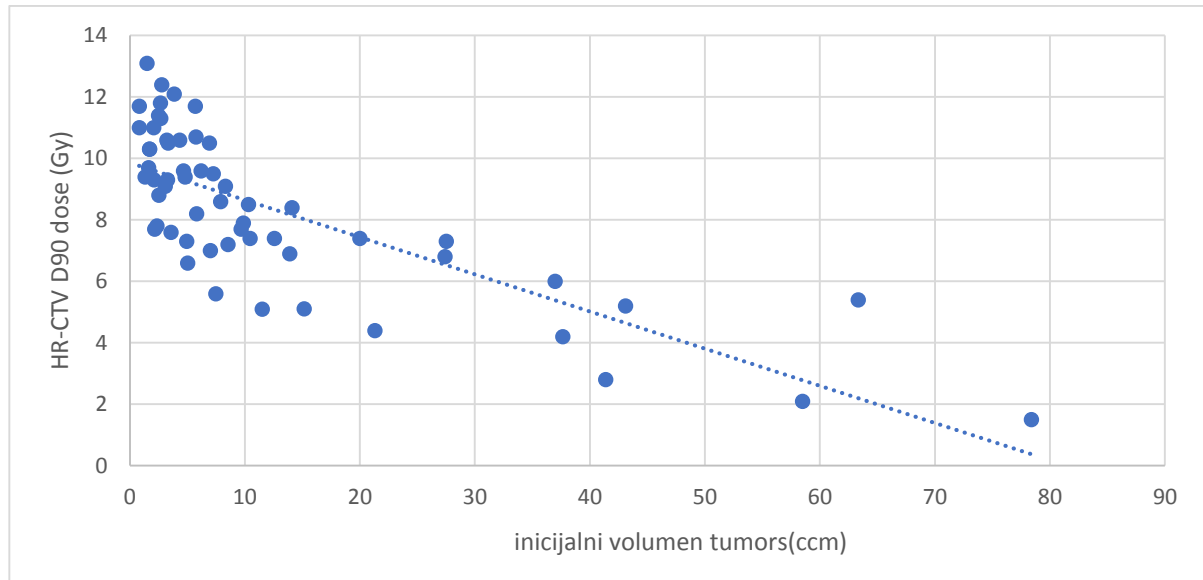


Pokazane srednje vrednosti doza za ciljne volumene, kako po frakcijama, tako i ukupna EQD2 doza, nalaze se u okviru preporučenih vrednosti. Međutim, širok raspon minimalnih i maksimalnih vrednosti ukazuje da su kod pojedinih pacijentkinja registrovane neadekvatne doze na ciljnim volumenima (under/overtreatment), u odnosu na preporučene vrednosti.

Ispitivanje korelacije između inicijalnog volumena tumora i HR-CTV D₉₀ doze u trenutku prve BRT frakcije, pokazalo je snažnu negativnu korelaciju ($\rho = -0.77$) (Grafikon 4). Veći inicijalni volumen tumora dovodi do postizanja manje HR-CTV D₉₀ doze i

neadekvatne pokrivenosti klinički najznačajnijeg ciljnog volumena HR-CTV terapijskom dozom.

Grafikon 4: Korelacija inicijalnog volumena tumora i HR-CTV D₉₀ doze za prvu BRT frakciju



Primenom analize ROC krive (Receiver Operating Characteristics curve), potvrđen je diskriminativni uticaj inicijalnog volumena tumora na postizanje preporučenih vrednosti HR-CTV D₉₀ (HR-CTV D₉₀ ≥ 100%), sa graničnom “cut-off” vrednošću za inicijalni volumen tumora od 47.87ccm (Grafikon 5, Tabela 12).

Grafikon 5: ROC kriva inicijalnog volumena tumora (ccm) za HR-CTV D₉₀ dozu (%)

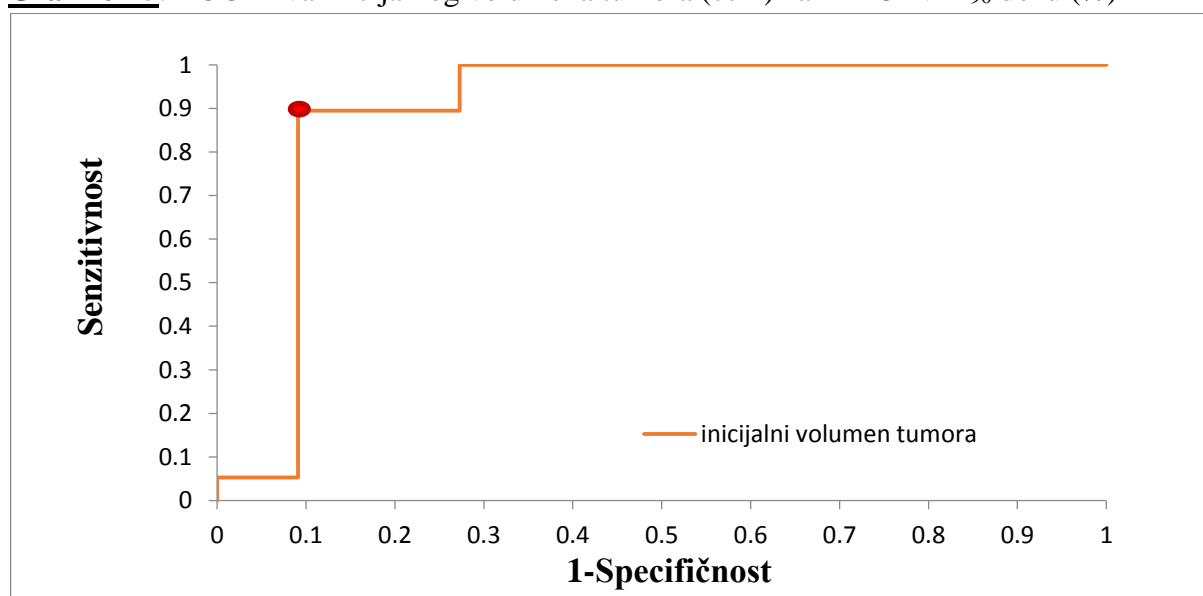


Tabela 12: Rezultati ROC analize za inicijalni volumen tumora (ccm) i HR-CTV D₉₀ dozu (%)

inicijalni volumen tumora	D ₉₀ ≥ 100%
AUC ROC* (95% CI)	89.47% (72.55%-100%)
Likelihood ratio test**	p = 7.57·10 ⁻⁶
ROC-cut-off value#	47.87
Senzitivnost (95% CI)	89.4% (73.6%-100.0%)
Specifičnost (95% CI)	90.9% (72.73%-100.0%)

Tumori sa MR procenjenim inicijalnim volumenom većim od 47.87ccm uzrokuju statistički značajno manju HR-CTV D₉₀ dozu i slabiju pokrivenost tumorskog volumena terapijskom dozom u trenutku prve brahiterapijske frakcije, u odnosu na tumore inicijalnog volumena manjeg od 47.87ccm, uz pokazanu visoku senzitivnost i specifičnost.

Obzirom na pokazan uticaj volumena tumora na HR-CTV D₉₀ dozu u trenutku prve BRT frakcije, ispitan je njegov uticaj i na ukupnu EQD2 HR-CTV dozu postignutu u toku 3D MR brahiterapijskog planiranja. Podelom pacijentkinja u dve grupe, prema dobijenoj graničnoj vrednosti inicijalnog volumena tumora od 47.87ccm, takođe je nađena visoko statistički značajna razlika između ukupnih EQD2 doza za HR-CTV D₉₀ (p=6.93·10⁻⁷) i HR-CTV D₉₈ (p=8.99·10⁻⁵) između grupa (Tabela 13), što pokazuje da tumori inicijalnog volumena većeg od 47.87ccm uzrokuju statistički značajno nižu ukupnu EQD2 dozu na HR-CTV volumenu, klinički najznačajnijem ciljnom volumenu za postizanje lokalne kontrole bolesti.

Tabela 13: Prikaz vrednosti EQD2 HR-CTV D₉₀ i HR-CTV D₉₈ doza (Gy), u grupama pacijentkinja podeljenim prema inicijalnom volumenu tumora od 47.87ccm

	inicijalni volumen tumora < 47.87ccm	inicijalni volumen tumora ≥ 47.87ccm	p
D ₉₀ EQD2 (Gy)	120.4 ± 14.6	87.33 ± 15.48	6.93·10 ⁻⁷
D ₉₈ EQD2 (Gy)	101.8 ± 13.39	75.85 ± 11.93	8.99·10 ⁻⁵

4.4 Poređenje dozno volumnih parametara između neoptimizovanog i optimizovanog 3D brahiterapijskog plana

Na kraju je izvršena i optimizacija svih 3D MRI brahiterapijskih planova, te su vrednosti dojenih EQD2 doza neoptimizovanih i optimizovanih 3D planova, za relevantne ciljne volumene i D_{2ccm} organa od rizika, uporedno prikazane u Tabeli 14.

Tabela 14: Prikaz EQD2 doza (Gy) neoptimizovanog i optimizovanog plana za relevantne ciljne volumene i organe od rizika u D_{2ccm}

EQD2 doza (Gy)						
	neoptimizovani plan			optimizovani plan		
	AS±SD	min	max	AS±SD	min	max
GTV D ₉₈	115.3 ± 37.4	61.0	222.0	97.0 ± 19.5	64.5	142.0
HR-CTV D ₉₀	106.9 ± 22.3	52.8	152.1	91.26 ± 10.6	54.3	106.0
HR-CTV D ₉₈	91.4 ± 18.1	49.9	128.7	80.0 ± 9.1	51.2	92.1
bešika D _{2ccm}	91.3 ± 11.2	66.0	109.0	76.6 ± 8.0	60.3	92.6
rektum D _{2ccm}	75.0 ± 10.5	52.8	102.7	67.0 ± 8.0	49.6	80.2
sigma D _{2ccm}	82.9 ± 17.7	61.0	111.8	70.2 ± 9.4	54.7	92.2
crevo D _{2ccm}	82.6 ± 16.0	51.5	104.0	68.9 ± 11.4	47.5	96.0

Kada se posmatraju dozno-volumni parametri svih analiziranih brahiterapijskih frakcija zajedno, optimizacijom 3D plana su vrednosti svih doza, i za ciljne volumene i za OAR, dovedene u okvir preporučenih vrednosti, u odnosu na inicijalni, neoptimizovani 3D plan.

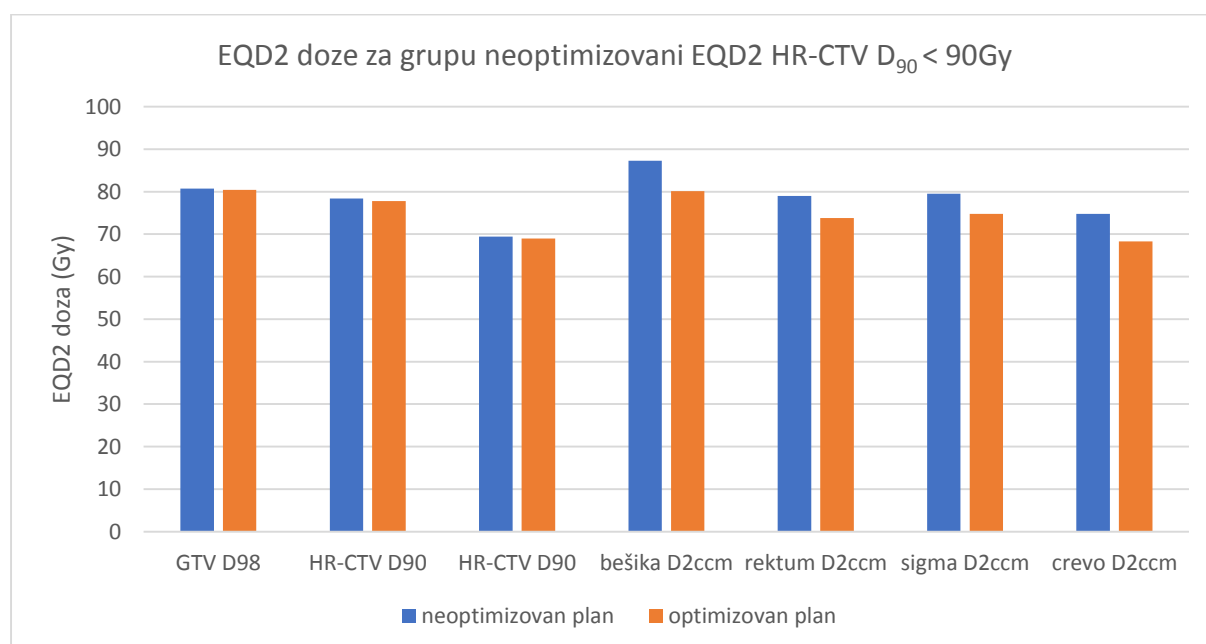
U toku našeg istraživanja je uočeno da optimizacija pruža slab benefit u grupi pacijentkinja kod kojih je u inicijalnom, neoptimizovanom 3D planu postojala neadekvatna pokrivenost ciljnih volumena terapijskom dozom, najčešće uzrokovana velikim i asimetričnim tumorom. Iz tog razloga izvršena je podela pacijentkinja na dve grupe, u odnosu na u literaturi preporučenu minimalnu vrednost EQD2 D₉₀ doze od 90Gy, za klinički najznačajniji ciljni volumen HR-CTV: grupu sa EQD2 HR-CTV D₉₀ dozom < 90Gy, i grupu sa EQD2 HR-CTV D₉₀ dozom ≥ 90Gy.

U grupi pacijentkinja kod kojih je u inicijalnom, neoptimizovanom 3D planu postignuta EQD2 HR-CTV D₉₀ doza < 90Gy, srednje vrednosti doza za ciljne volumene i D_{2ccm} organa od rizika, kao i p vrednosti statističke značajnosti njihove razlike, između neoptimizovanog i optimizovanog plana, prikazane su u Tabeli 15 i Grafikonu 6.

Tabela 15: Prikaz vrednosti EQD2 doza između neoptimizovanog i optimizovanog 3D plana za relevantne ciljne volumene i organe od rizika u D_{2ccm}, u grupi pacijentkinja sa EQD2 HR-CTV D₉₀ dozom < 90Gy u neoptimizovanom planu

EQD2 doza (Gy)			
	neoptimizovani plan	optimizovani plan	p
	AS±SD	AS±SD	
GTV D ₉₈	80.7 ± 12.7	80.4 ± 12.8	0.945
HR-CTV D ₉₀	78.1 ± 11.7	77.8 ± 10.6	0.742
HR-CTV D ₉₈	69.4 ± 8.9	69.0 ± 8.3	0.843
bešika D _{2ccm}	87.3 ± 12.2	80.1 ± 9.5	0.078
rektum D _{2ccm}	79.0 ± 11.7	73.8 ± 5.1	0.109
sigma D _{2ccm}	79.5 ± 12.3	74.8 ± 11.9	0.109
crevo D _{2ccm}	74.8 ± 19.1	68.3 ± 16.5	0.023

Grafikon 6: Grafički prikaz vrednosti EQD2 doza između neoptimizovanog i optimizovanog 3D plana za relevantne ciljne volumene i organe od rizika u D_{2ccm} u grupi pacijentkinja sa EQD2 HR-CTV D₉₀ dozom < 90Gy u neoptimizovanom planu



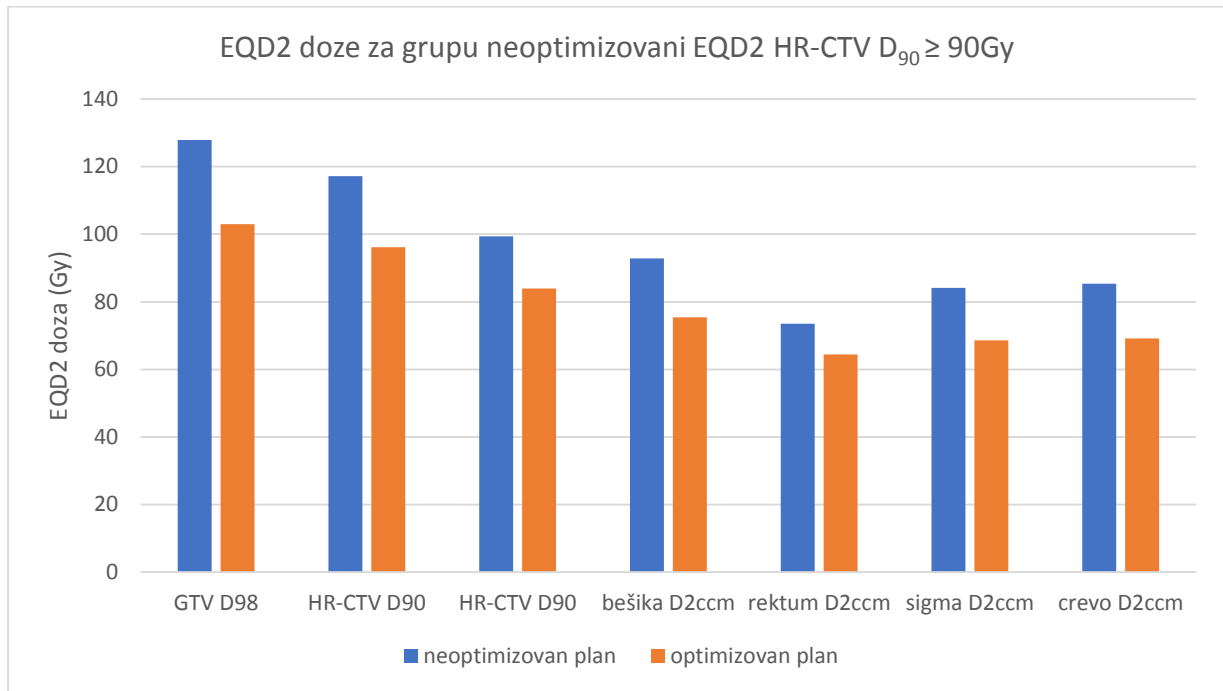
Nađena je statistički značajna razlika samo za EQD2 D_{2ccm} dozu tankih creva ($p = 0,023$), a bez statistički značajne razlike za EQD2 D_{2ccm} dozu ostalih organa od rizika, kao i svih relevantnih ciljnih volumena, između neoptimizovanog i optimizovanog plana. U ovoj grupi pacijentkinja, optimizacijom 3D plana nije bilo moguće postići bolju pokrivenost ciljnih volumena terapijskom dozom, kao ni redukciju doznih opterećenja na OAR, izuzev za D_{2ccm} tankih creva.

U grupi pacijentkinja sa postignutom EQD2 HR-CTV D_{90} dozom $\geq 90\text{Gy}$ u neoptimizovanom planu, srednje vrednosti doza za relevantne ciljne volumene i D_{2ccm} za organe od rizika, kao i p vrednosti statističke značajnosti njihove razlike, između neoptimizovanog i optimizovanog plana, prikazane su Tabeli 16 i Grafikonu 7.

Tabela 16: Prikaz vrednosti EQD2 doza između neoptimizovanog i optimizovanog 3D plana za relevantne ciljne volumene i organe od rizika u D_{2ccm} , u grupi pacijentkinja sa EQD2 HR-CTV D_{90} dozom $\geq 90\text{Gy}$ u neoptimizovanom planu

EQD2 doza (Gy)			
	neoptimizovani plan	optimizovani plan	p
	AS \pm SD	AS \pm SD	
GTV D_{98}	127.9 \pm 35.5	103 \pm 18.1	4.8 $\cdot 10^{-7}$
HR-CTV D_{90}	117.2 \pm 14.8	96.2 \pm 4.8	4.77 $\cdot 10^{-7}$
HR-CTV D_{98}	99.4 \pm 13.2	83.9 \pm 5.3	9.54 $\cdot 10^{-7}$
bešika D_{2ccm}	92.8 \pm 10.7	75.4 \pm 7.2	4.77 $\cdot 10^{-7}$
rektum D_{2ccm}	73.5 \pm 9.9	64.4 \pm 7.4	4.77 $\cdot 10^{-7}$
sigma D_{2ccm}	84.1 \pm 13.0	68.6 \pm 8.1	4.30 $\cdot 10^{-5}$
crevo D_{2ccm}	85.4 \pm 14.4	69.2 \pm 9.4	4.29 $\cdot 10^{-5}$

Grafikon 7: Grafički prikaz vrednosti EQD2 doza između neoptimizovanog i optimizovanog 3D plana za relevantne ciljne volumene i organe od rizika u D_{2ccm} , u grupi pacijentkinja sa EQD2 HR-CTV D_{90} dozom $\geq 90Gy$ u neoptimizovanom planu



Nađena je statistički značajna razlika za ispitane EQD2 doze između neoptimizovanog i optimizovanog plana, za svaki od relevantnih ciljnih volumena i za D_{2ccm} svih organa od rizika. U ovoj grupi pacijentkinja optimizacijom 3D plana je postignuta korekcija inicijalno postojećeg doznog “overtreatment-a” ciljnih volumena na preporučene doze sa pokazanom visoko statistički značajnom razlikom, uz istovremeno statistički visoko značajnu redukciju doznih opterećenja na svim OAR, i njihovo dovođenje u preporučeni tolerantni raspon.

5. Diskusija

Demografske karakteristike pacijentkinja uključenih u istraživanje (Tabela 3), pokazuju dva pika godina starosti u kojima je bolest dijagnostikovana: 38 i 58-60 godina, što se podudara sa podacima Registra za rak za centralnu Srbiju, objavljenim 2017. godine (4), gde se prvi pik javlja između 35-39 godine sa incidencom od 35.7/100.000, a drugi pik između 50-64 godine života sa incidencom 54.4-57.5/100.000 stanovnika, na godišnjem nivou. U savremenoj literaturi se opisuje povećanje učestalosti adenokarcinoma grlića u razvijenim zemljama, najpre objašnjeno povećanjem učestalosti HPV-18 infekcije, kao i povećanim egzogenim hormonskim uticajem (46, 47). U ovom istraživanju učestalost planocelularnog karcinoma je iznosila 93.3%, dok je učestalost adenokarcinoma iznosila svega 6.7%. U skorašnja dva istraživanja sprovedena u Institutu za Onkologiju i Radiologiju Srbije, na grupi žena lečenih postoperativnom zračnom terapijom zbog karcinoma grlića materice, učestalost planocelularnog u odnosu na adenokarcinom je iznosila 82.5% vs 17.5%, odnosno 78% vs 11% respektivno.

Iako 2D radiografski bazirano brahiterapijsko planiranje, za razliku od 3D planiranja, ne dozvoljava individualizaciju i adaptaciju ordinirane brahiterapijske doze anatomiji i tumorskom volumenu svakog pacijenta, posmatrajući uspeh lečenja u okviru ove studije, nalazimo postignutu loko-regionalnu kontrolu bolesti od 80% (24 pacijentkinje), samo loko-regionalni pelvični relaps u 13.3% (4 pacijentkinje), loko-regionalni i udaljeni relaps u 6.7% (2 pacijentkinje), a samo udaljena diseminacija uz istovremeno postignutu pelvičnu kontrolu bolesti se javila kod jedne pacijentkinje. Ukupno preživljavanje za period praćenja od prosečno 11 meseci, iznosi 90%. U okviru Retro EMBRACE multicentrične studije (124), potvrđeno je da primena MR baziranog brahiterapijskog planiranja u lečenju uznapredovalih stadijuma karcinoma grlića materice, podiže procenat loko-regionalne pelvične kontrole bolesti na 87%, dokazujući tako jasan benefit i razliku između terapijskog efekta 3D i 2D brahiterapijskog planiranja. Poboľjšano ukupno preživljavanje i lokalna kontrola bolesti su pokazane i u drugim studijama (125, 126).

Poređenjem doznih opterećenja na bešici, između 2D (B_{max}) i 3D ($D_{0.1ccm}$, D_{1ccm} , D_{2ccm}) registrovanih doza, nađena je statistički značajna razlika sa 3D dozama $D_{0.1ccm}$ ($p=2.27 \cdot 10^{-9}$) i D_{1ccm} ($p=2.53 \cdot 10^{-5}$), a bez statistički značajne razlike sa dozom D_{2ccm} ($p= 0.07$) (Tabela 5). Ispitivanje korelacije između 2D i 3D registrovanih doznih opterećenja na bešici, pokazalo je

umerenu pozitivnu, statistički značajnu korelaciju, najjače izraženu sa 3D dozom $D_{2\text{ccm}}$ ($\rho=0.62$, $p=1 \cdot 10^{-5}$).

Poređenjem doznih opterećenja na rektumu u toku 2D (R_{max}) i 3D planiranja, dobijena je statistički značajna razlika sa svim 3D dozama: $D_{0.1\text{ccm}}$ ($p=3.24 \cdot 10^{-7}$), $D_{1\text{ccm}}$ ($p=1.18 \cdot 10^{-7}$) i $D_{2\text{ccm}}$ ($p=0.0001$) (Tabela 7), uz pokazanu slabu do umerenu pozitivnu, statistički značajnu korelaciju između doznih opterećenja dobijenih na dva načina planiranja, najjače izraženu između R_{max} i $D_{2\text{cc}}$ doze ($r=0.56$, $p=2 \cdot 10^{-5}$) (Tabela 8).

Ukoliko volumen od 0.1ccm posmatramo kao volumen najpribližniji tački, svakako volumen koji reprezentuje najveće dozno opterećenje na organu od rizika, prisutna visoko statistički značajna razlika sa doznim opterećenjem registrovanim prilikom 2D planiranja u tačkama B_{max} i R_{max} , ukazuje da se pozicije najugroženijih tačaka bešike i rektuma ne nalaze u ICRU-38 pretpostavljenim B_{max} (na konturi Foly-jevog balona urinarnog katetera, anatomski u regiji vrata mokraćne bešike) i R_{max} (u središnjoj liniji prednje konture rektuma, u nivou pete zadržavajuće pozicije izvora zračenja) tačkama. Iako postoji, slaba do umerena pozitivna, statistički značajna korelacija između 2D i 3D doznih opterećenja na bešici i rektumu, pokazano je da posmatrajući celu grupu pacijentkinja, 2D dozno opterećenje predstavlja dobru procenu "realnog" 3D dobijenog doznog opterećenja samo u najugroženijih 2ccm bešike. Tan i sar. su u svom istraživanju (127) pokazali da se dozna opterećenja u ICRU tački B_{max} i u 2ccm za bešiku statistički značajno razlikuju, dok je ICRU tačka R_{max} davala dobru procenu doznog opterećenja za rektalnu $D_{2\text{ccm}}$ dozu. Kirisits i sar. su u svom istraživanju pokazali dobru korelaciju između ICRU doza za bešiku i rektum sa $D_{2\text{cc}}$ dozama u ovima OAR, ali i da je odnos između tih maksimalnih doznih opterećenja iznosio 1.5 i 1.4 respektivno (128). Patil i sar. su takođe pokazali dobru korelaciju između ICRU i $D_{2\text{cc}}$ doze i za bešiku i za rektum (koeficijent korelacije 0.82 i 0.77 respektivno), ali je dalja statistička analiza podataka pokazala raspon greške koji je ovaj nalaz činio nepouzdanim za kliničku upotrebu (129).

Obzirom da bliski odnosi organa u maloj kralici uzrokuju da i minimalne anatomske varijacije mogu imati veliki uticaj na registrovane dozno-volumne parametre, ispitan je značaj i uticaj volumena bešike i rektuma, kao i pozicije rektuma u odnosu na aplikatorski sistem, na registrovana dozna opterećenja na OAR, prilikom dva načina brahiterapijskog planiranja.

U toku brahiterapije, pacijentkinja je u poziciji supinacije, te se distenzija bešike sa povećanjem njenog volumena odvija najpre u kranijalnom i posteriornom smeru, menja se odnos između zida bešike i aplikatorskog sistema, a samim tim se menja i pozicija maksimalnog doznog opterećenja bešike. Sa druge strane B_{max} tačka u kojoj se vrši procena

doznog opterećenja bešike u toku 2D planiranja, po svojoj definiciji ima fiksnu poziciju u regiji vrata mokraćne bešike, i ostaje stacionarna bez obzira na promenu volumena. Mazzeron i sar. su našli da je pozicija najugroženijih 2ccm volumena bešike locirana $1.73\pm 0.98\text{cm}$ kranijalno, $0.59\pm 0.65\text{cm}$ posteriorno, i $0.02\pm 0.89\text{cm}$ udesno, u odnosu na B_{\max} tačku, i da postoji statistički značajna korelacija između razvoja Gradus 2-4 postiradjacione urinarne inkontinencije i pozicije $D_{2\text{ccm}}$ volumena bešike u donjim partijama njenog zida (121).

U toku našeg istraživanja, srednja vrednost volumena bešike je iznosila $59.24\pm 31.13\text{cm}$. Ispitivanjem korelacije između volumena bešike i registrovanih doznih opterećenja na bešici u toku oba načina planiranja, nije nađena statistički značajna korelacija. Objašnjenje za ovakav rezultat leži u činjenici da je u toku istraživanja vršena kontrola volumena bešike u toku brahiterapijskih frakcija, održavajući ga prema preporukama u rasponu 50-100ccm, tako da nisu postojale ekstremne promene volumena koje bi dale promenu u registrovanim doznim opterećenjima. Sharma i sar. su u svom istraživanju potvrdili da održavanje volumena bešike oko 70ccm i manje, omogućuje postizanje nižih doznih opterećenja ne samo na bešici, već i na ostalim organima od rizika, te održavanje doznih opterećenja na OAR u okviru preporučenih vrednosti (130). Mahantshetty i sar. su u svom istraživanju (131) podelili pacijentkinje prema volumenu bešike u tri grupe: $64.5\pm 25\text{cm}$, $116.2\pm 28\text{cm}$, i $172.9\pm 29\text{cm}$. Praćenjem registrovanih doznih opterećenja na bešici, nije nađena statistički značajna razlika između grupa, kao ni korelacija između volumena bešike i doznog opterećenjem u B_{\max} tački, što potvrđuje konstantnost njene pozicije bez obzira na promenu volumena bešike. Dozna opterećenja dobijena prilikom 3D planiranja su pokazala približno 2 puta veće vrednosti za $D_{1\text{ccm}}$ i $D_{2\text{ccm}}$ u grupi sa većim volumenom bešike, ali i dalje bez pokazanog statistički značajnog uticaja na DVH parametre za bešiku.

Prema poziciji rektuma u odnosu na aplikatorski sistem na nivou vaginalnih ovoida, pacijentkinje su podeljene u dve grupe, sa simetričnom i asimetričnom pozicijom. Poređenjem doznih opterećenja između 2D (R_{\max}) i 3D ($D_{0.1\text{ccm}}$, $D_{1\text{ccm}}$, $D_{2\text{ccm}}$) registrovanih doznih opterećenja na rektumu u okviru grupa, statistički značajna razlika se i dalje održava, izuzev između R_{\max} i $D_{2\text{ccm}}$ u grupi sa simetričnom pozicijom rektuma ($p=0.47$), uz istovremeno pojačanje pozitivne, statistički značajne korelacije ($\rho=0.66$, $p=3\cdot 10^{-5}$) (Grafikon 1). Ovakvi rezultati ukazuju da R_{\max} doza pruža adekvatnu procenu "realnog" 3D doznog opterećenja na rektumu, samo u odnosu na volumen od 2ccm njegovog zida, i to u situaciji idealnih anatomskih uslova i njegove simetrične pozicije u odnosu na aplikatorski sistem. Do

sličnih rezultata su došli Wachter i sar. (132) i den Bergh i sar. (133) sa zaključkom da dozna opterećenja na bešici i rektumu, dobijena prilikom 2D brahiterapijskog planiranja, mogu korelirati sa 3D registrovanim dozama, samo u uslovima idealne anatomske pozicije ovih organa. Takođe, veoma je važno napomenuti, da nije bitna samo visina doznog opterećenja na rektumu, veći i lokalizacija volumena sa maksimalnim doznim opterećenjem, obzirom da je rektoskopskim praćenjem pacijentkinja u postiradijacionom periodu, pokazano da mesto razvoja rektalnog ulkusa usko korelira sa pozicijom maksimalne $D_{0.1\text{ccm}}$ doze (122). Informacija o preciznom položaju rektuma je skoro u potpunosti nedostupna prilikom 2D planiranja, obzirom da se pozicija R_{max} tačke određuje indirektno, na osnovi pozicije markera plasiranog u rektum. Sa druge strane, jasna vizuelizacija same debljine svakog segmenta rektalnog zida u toku MR baziranog planiranja, pruža precizan uvid u visinu doze na rektumu i daje njenu tačnu poziciju, što su Jeang i sar. u toku svog istraživanja i potvrdili, in-vivo rektalnom dozimetrijom (134).

Sa ciljem povećanja rastojanja između aplikatorskog sistema, odnosno radioaktivnog izvora, i zida bešike i rektuma, pored standardne procedure vaginalne tamponade korišćene u toku načeg istraživanja, razmatraju se i drugi pristupi. Najsavremeniji među njima podrazumeva ubrizgavanje resorptivnog hidrogela u vezivno-tkivni prostor između ovih OAR i grlića materice, sa postignutom statistički značajnom redukcijom doze na rektumu za 22% ($p=0.02$), bez statistički značajne redukcije doze na bešici za 10% ($p=0.27$), i bez promene u doznom opterećenju sigmoidnog kolona (135).

Obzirom da se prilikom povećanja svog volumena, rektum neravnomerno širi u različitim pravcima, nije nađena korelacija između volumena rektuma i R_{max} doze, uz prisutnu slabu, pozitivnu korelaciju sa 3D registrovanim doznim opterećenjima, statistički značajnu samo za $D_{2\text{ccm}}$ rektalnu dozu.

Srednja vrednost doznog opterećenja u klinički najrelevantnijih, najugroženijih 2ccm zida sigmoidnog kolona i tankog creva, dostupna samo u toku 3D planiranja, su iznosila $4.95 \pm 1.18\text{Gy}$ (min 2.1Gy, max 7.2Gy) i $4.79 \pm 1.57\text{Gy}$ (min 0.7Gy, max 7.5Gy) po BRT frakciji, respektivno. Zbog već navedene kontrole volumena bešike na 50-100ccm, nije nađena korelacija između volumena bešike i doznog opterećenja na tankom crevu ($\rho = -0.08$, $p=0.65$). U do sada sprovedenim istraživanjima (130, 136), savetuje se povećanje volumena bešike, sa pokazanim smanjenjem doznog opterećenja na tankim crevima usled njihovog potiskivanja bešikom van šupljine male karlice i udaljavanja od aplikatorskog

sistema, ali uz istovremeno očekivano povećanje doznog opterećenja na samoj bešici, a bez dokazanog uticaja na redukciju doznog opterećenja na sigmoidnom kolonu.

Ukupne EQD2 doze za organe od rizika (zbirna EBRT i BRT doza, normalizovana na dnevnu frakciju od 2Gy, sa α/β odnosom 3Gy za normalna tkiva), proračunate na osnovu 2D registrovanih B_{max} i R_{max} , odnosno 3D registrovanih doznih opterećenja u volumenu 2ccm, predstavljeni su u Tabeli 9. Preporučene vrednosti tolerantnih EQD2 doznih opterećenja za OAR su: za mokraćnu bešiku <90Gy, za rektum, sigmoidni kolon i tanko crevo <75Gy. U okviru ovog istraživanja, 3D registrovana dozna opterećenja veća nego što je preporučeno, mogu se objasniti korišćenim tradicionalnim režimom brahiterapijskog frakcionisanja od 5 frakcija po 7Gy. Takođe, ovi rezultati su delom posledica i korišćenja uobičajenog, standardnog rasporeda zadržavajućih pozicija radioaktivnog izvora i vremena zadržavanja “dwell positions/times”, čija promena, a samim tim i promena doznih opterećenja na OAR, se može izvršiti samo u okviru optimizacije 3D brahiterapijskog plana.

Kao što su Fujii i sar. u svom istraživanju pokazali (137), MRI T2W sekvence pružaju mogućnost precizne vizuelizacije i delineacije tumorskog volumena, definisanog kao ciljni volumen GTV. U okviru ovog istraživanja srednja vrednost inicijalnog tumorskog volumena je iznosila 49.9 ± 33.3 ccm (min 11.3ccm, max 124.2ccm), dok su volumeni tumora u toku I i IV brahiterapijske frakcije, prikazani u Tabeli 10. Veliki inicijalni tumorski volumen, kao jedan od osnovnih prognostičkih faktora, obzirom na prikazane vrednosti, ujedno predstavlja i jedan od osnovnih razloga visokog mortaliteta od karcinoma grlića materice u Srbiji (138).

Distribucija terapijske doze dobijena u toku 2D radiografski baziranog brahiterapijskog planiranja, analizirana je u toku 3D MR planiranja. Upotreba T2W MR sekvenci daje mogućnost precizne vizuelizacije ciljnih tumorskih volumena, samim tim i preciznu procenu obuhvaćenosti tih volumena doznom distribucijom postignutom na osnovu 2D plana, što usko korelira sa uspehom lečenja i postizanjem lokalne kontrole bolesti. Pokrivenost relevantnih ciljnih volumena terapijskom dozom, predstavljena dozama GTV D_{98} , HR-CTV D_{90} i HR-CTV D_{98} , u toku I i IV brahiterapijske aplikacije, kao i ukupna EQD2 doza za svaki od navedenih volumena (dobijena sumacijom ukupne TRT i BRT doze, normalizovane na dnevnu dozu od 2Gy, korišćenjem α/β odnos za tumorsko tkivo 10Gy), predstavljene su Tabelom 11 i Grafikonom 3. U literaturi preporučene vrednosti za EQD2 GTV D_{98} dozu >75Gy, HR-CTV D_{90} dozu 90Gy-95Gy, a za HR-CTV D_{98} dozu >75Gy (139). Ako pogledamo srednje vrednosti postignutih doza na ciljnim volumenima u okviru naše

analize, kako po frakcijama, tako i ukupnu EQD2 dozu, vidimo da se nalaze u okviru preporučenih vrednosti. Međutim, minimalne i maksimalne vrednosti pokazuju širok raspon, upućujući da je u određenoj grupi pacijentkinja došlo do neadekvatnog pokrivanja ciljnog volumena BRT dozom. U toku istraživanja, klinički je postalo evidentno da se radi se o pacijentkinjama sa voluminoznim tumorima, obimnijom infiltracijom tela materice, kao i izraženom asimetrijom u tumorskoj infiltraciji na nivou parametrija.

Analiza korelacije između inicijalnog volumena tumora i HR-CTV D₉₀ doze (kao najrelevantnijeg pokazatelja adekvatne pokrivenosti tumora brahiterapijskom dozom) prilikom prve BRT frakcije, pokazala je jaku, negativnu korelaciju ($\rho = -0.77$) (Grafikon 4). Ovakav nalaz je usmerio dalju analizu, te je primenom analize ROC krive potvrđen diskriminativni uticaj inicijalnog volumena tumora na postizanje preporučene vrednosti HR-CTV D₉₀ doze po BRT frakciji (HR-CTV D₉₀ $\geq 100\%$), sa nađenom graničnom "cut-off" vrednošću za inicijalni volumen tumora od 47.87ccm ($p = 7.57 \cdot 10^{-6}$, senzitivnost 89.4%, specifičnost 90.9%) (Grafikon 5, Tabela 12). Podelom pacijentkinja u dve grupe, prema dobijenoj "cut-off" vrednosti inicijalnog volumena tumora od 47.87ccm, pokazana je statistički značajna razlika i između postignutih ukupnih EQD2 doza za HR-CTV D₉₀ ($p=6.93 \cdot 10^{-7}$) i HR-CTV D₉₈ ($p=8.99 \cdot 10^{-5}$) između grupa (Tabela 13). Slični rezultati su dobijeni i u svetskim istraživanjima, posmatrajući razliku u pokrivenosti ciljnih volumena terapijskom dozom, između grupa pacijentkinja sa malim i voluminoznim cervikalnim tumorom (140, 141).

Dimopolous i sar. su u svom istraživanju (119) definisali veličinu tumora grlića materice od 5cm kao veličinu koja vodi u smanjenu lokalnu kontrolu bolesti, povezanu sa otežanim postizanjem potrebne brahiterapijske doze na ciljnim volumenima. Granični volumen tumora grlića, za koji je u okviru našeg istraživanja pokazano da ima uticaj na postizanje željenih BRT doza na ciljnim volumenima, je iznosio 47.87ccm. U grupi od 8 pacijentkinja kod kojih je 3D analizom inicijalnog, neoptimizovanog plana nađena EQD2 HR-CTV D₉₀ doza $< 90\text{Gy}$, kod 6 pacijentkinja je u kratkom vremenskom intervalu nakon završene radikalne hemo-iradijacije MR verifikovan lokalni rest bolesti, potvrđujući značaj EQD2 HR-CTV D₉₀ doze u postizanju lokalne kontrole bolesti. Srednja vrednost inicijalnog volumena tumora u ovoj grupi pacijentkinja je iznosila 90.9ccm, dok je srednja vrednost inicijalnog volumena tumora u grupi pacijentkinja kod kojih je analizom inicijalnog BRT plana postignuta EQD2 HR-CTV D₉₀ doza $\geq 90\text{Gy}$, iznosila 35ccm, pokazujući još jednom značaj inicijalnog volumena tumora kako u postizanju kvalitetne brahiterapijske dozne

distribucije, tako i jednog od osnovnih prognostičkih faktora. Takođe, u celoj grupi od 6 pacijentkinja, kod kojih je brahiterapija shodno kliničkom nalazu, sprovedena u 4 BRT frakcije, postignuto je ispunjenje uslova EQD2 HR-CTV D_{90} doze $\geq 90\text{Gy}$, što je rezultiralo kompletnom remisijom cervikalnog tumora kod svih pacijentkinja.

Prema postavkama istraživanja, a u skladu sa tradicionalnim radioterapijskim protokolom Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, brahiterapija je sprovedena simultano sa transkutanom zračnom terapijom, sa početkom nakon 15 TRT frakcija, u jedno-nedeljnom režimu. Posmatrajući MR baziranu procenu pokrivenosti ciljnih volumena terapijskom dozom, postaje jasno da brahiterapijska dozna distribucija koja se postiže u toku radiografski baziranog 2D planiranja, vodi u potencijalno nedovoljnu pokrivenost ciljnog volumena terapijskom dozom u grupi pacijentkinja sa velikim ili asimetričnim tumorima, naročito u toku prvih brahiterapijskih frakcija, a samim tim uzrokuje i nedovoljnu ukupnu EQD2 dozu. Ovaj rezultat upućuje na to da, naročito u grupi pacijentkinja sa MR procenjenim inicijalnim volumenom tumora većim od 47.87ccm, brahiterapiju bi trebalo sprovesti kao “boost”, nakon ordinirane kompletne TRT doze uz CDDP potencijaciju, i postignute maksimalne redukcije volumena tumora pre otpočinjanja brahiterapije, a sa ciljem postizanja što bolje pokrivenosti ciljnih volumena BRT dozom.

Analizom rezultata može se zaključiti i da u grupi pacijentkinja sa inicijalno malim volumenom tumora, dolazi do “overtreatment”-a, odnosno da su postignute doze veće nego što je nepohodno. Kako je doza aplikovana na HR-CTV volumen, najbolje prikazana kroz EQD2 HR-CTV D_{90} dozu, dovoljna da uništi makroskopsku bolest, to je održavanje njene vrednosti u preporučenim granicama (90-95Gy) od osnovnog značaja u postizanju lokalne kontrole bolesti (117). Pacijentkinje kod kojih je registrovana EQD2 HR-CTV D_{90} doza veća nego preporučeno, mogu imati kliničkog benefita od 3D MR baziranog planiranja u smislu smanjenja te doze na potrebne vrednosti, čime se stvara mogućnost i redukcije doznog opterećenja na okolnim OAR, uz istovremeno postizanje dobre lokalne kontrole bolesti. Ovo je moguće sprovesti kroz proces brahiterapijske optimizacije, i to isključivo u uslovima 3D MR baziranog brahiterapijskog planiranja.

Otpimizacija 3D MR brahiterapijskog plana podrazumeva promenu mesta standardnih zadržavajućih pozicija radioaktivnog izvora u aplikatorskom sistemu (dwell positions), kao i promenu vremena zadržavanja izvora u tim pozicijama (dwell times), a sa ciljem promene oblika distribucije terapijske doze, i postizanja adekvatnije pokrivenosti definisanih ciljnih volumena, odnosno smanjenja doznog opterećenja na ugroženim OAR. U toku istraživanja

korišćen je manuelni vid optimizacije, vremenski zahtevniji ali znatno precizniji od opcije grafičke optimizacije. Uporedni prikaz EQD2 doza u celoj grupi pacijentkinja, između neoptimizovanog i optimizovanog 3D plana, za relevantne ciljne volumene i D_{2ccm} dozna opterećenja za organe od rizika, prikazan je u Tabeli 14. U toku analize rezultata primećeno je da su u grupi pacijentkinja sa velikim tumorskim volumenom, i inicijalno neadekvatnom pokrivenošću ciljnih volumena terapijskom dozom, rezultati i mogućnosti optimizacije bili skromni. U cilju daljeg ispitivanja, u odnosu na minimalnu preporučenu vrednost EQD2 HR-CTV D_{90} doze od 90Gy kao ključnu u postizanju lokalne kontrole bolesti (142), pacijentkinje su podeljene u dve grupe: grupa u kojoj je prema MR baziranoj analizi inicijalnog, neoptimizovanog plana postignuta EQD2 HR-CTV D_{90} doza $< 90Gy$ (8 pacijentkinja), i grupu u kojoj je ta doza prema inicijalnom planu bila $\geq 90Gy$ (22 pacijentkinje).

Analizirajući razliku između doza dobijenih nepotimizovanim i optimizovanim BRT planom, u prvoj grupi pacijentkinja (EQD2 HR-CTV D_{90} doza $< 90Gy$) (Tabela 15, Grafikon 6), statistički značajna razlika je nađena samo za D_{2ccm} dozu na tankim crevu ($p=0.023$). Proširivanje dozne distribucije optimizacijom, radi obuhvatanja terapijskom dozom perifernih zona velikih tumorskih volumena, bilo je limitirano istovremenom pojavom znatnog prekoračenja tolerantnih doza za organe od rizika. Sa druge strane, pokušaj da se optimizacijom plana smanje dozni doprinosi na organima od rizika, vodio je u dalje pogoršanje i inicijalno loše pokrivenosti ciljnih volumena. U uslovima voluminoznih, izraženo asimetričnih tumora grlića, upotrebom samo endokavitarne brahiterapije (uterusna sonda i dva vaginalna ovoida), a bez plasiranja intersticijalnih vodiča izvora u parametrijalnu tumorsku ekstenziju, optimizacijom 3D BRT plana nisu postignuti zadovoljavajući rezultati u smislu poboljšanja dozne distribucije.

Suprotno tome, poredeći postignute doze između neoptimizovanog i optimizovanog 3D BRT plana u grupi pacijentkinja kod kojih je inicijalnim 3D planom postignuta EQD2 HR-CTV D_{90} doza $\geq 90Gy$ (Tabela 16, Grafikon 7), nađena je visoko statistički značajna razlika između svih ispitanih doza, kako za ciljne volumene, tako i za organe od rizika. U ovoj grupi pacijentkinja optimizacija 3D plana je pokazala svoju pravu vrednost. Postojeći “overtreatment” ciljnih volumena u okviru neoptimizovanog plana kod ove grupe pacijentkinja, optimizacijom je redukovano na preporučene vrednosti, sa pokazanom visoko statistički značajnom razlikom između doza za svaki od ciljnih volumena. Iako tkivo grlića materice predstavlja relativno radiorezistentno tkivo, visoke brahiterapijske doze mogu uzrokovati radionekrozu cerviksa, što u periodu praćenja predstavlja veliki dijagnostički

problem u smislu diferenciranja od lokalnog relapsa bolesti. Istovremeno je postignuta i statistički signifikantna redukcija D_{2ccm} doznih opterećenja svih organa od rizika, dovodeći ih takođe u okvir preporučenih tolerantih doza. Vrednosti doza optimizovanog plana dobijenih u toku ovog istraživanja su skoro podudarni sa rezultatima dobijenim u okviru multicentrične RetroEmbrace kohortne studije, objavljenim u skorašnjim publikacijama (124, 143).

Jasna vizuelizacija tumorskih volumena i samog zida organa od rizika, kao i distribucije ordinirane terapijske doze u tim tkivima, moguća je samo u toku 3D MR baziranog brahiterapijskog planiranja. Naša studija je pokazala značaj precizne procene brahiterapijskih doza na organima od rizika i ciljnim volumenima, kao i značaj optimizacije BRT plana i individualizacije dozne distribucije prema anatomskim karakteristikama svakog pacijenta ponaosob, jasno upućujući na nespornan benefit 3D brahiterapije u odnosu na 2D brahiterapiju, što je u skladu sa rezultatima u dosadašnjim svetskim istraživanjima (144-146). Neadekvatna pokrivenost tumorskog volumena terapijskom dozom, najčešće uzrokovana voluminoznim tumorom i asimetričnom parametrijalnom infiltracijom, može biti prevaziđena na dva načina: sprovođenjem brahiterapije kao “boost-a” nakon kompletne transkutane hemo-iradijacije i postignute maksimalne tumorske redukcije, čime se stvaraju uslovi za postizanje preporučenih dozno-volumnih parametara na ciljnim volumenima, čak i u režimu od 4 BRT frakcije po 7Gy, omogućujući tako dalju redukciju doznih opterećenja na organima od rizika, kao i kombinovanjem endokavitarne (uterusna sonda i vaginalni ovoidi) i intersticijalne brahiterapije. Unapređena brahiterapijska tehnika sa plasiranjem intersticijalnih vodiča izvora (igala) u parametrijalnu, vaginalnu tumorsku ekstenziju ili ekscentrično postavljenu tumorsku masu, znatno povećava mogućnost daljeg modelovanja i optimizacije dozne distribucije, i svakako predstavlja smernicu daljeg razvoja ginekološke brahiterapije u Institutu za Onkologiju i Radiologiju Srbije.

6. Zaključci

I.

- Dozna opterećenja registrovana na bešici i rektumu u toku 2D radiografski baziranog planiranja (B_{max} i R_{max}), su saglasna sa D_{2ccm} 3D doznog opterećenja bešike, kao i D_{2ccm} doznog opterećenja rektuma u situaciji njegove anatomski simetrične pozicije u odnosu na aplikatorski sistem, dok se statistički značajno razlikuju od 3D registrovanih doznih opterećenja u manjim volumenim zida ($D_{0.1ccm}$, D_{1ccm}) ovih OAR.

II.

- U uslovima održavanja volumena bešike u kontrolisanom opsegu 50-100ccm, sa postignutom srednjom vrednošću od 59.24 ± 31.13 ccm, nije pokazan uticaj volumena na registrovana dozna opterećenja bešike, u toku oba načina brahiterapijskog planiranja. Takođe, nije potvrđen ni uticaj volumena bešike na registrovana dozna opterećenja u 2ccm tankog creva (D_{2ccm}) u toku 3D BRT planiranja.
- Pri simetričnoj, anatomski idealnoj poziciji rektuma u odnosu na aplikatorski sistem, dozno opterećenje dobijeno u toku 2D planiranja u tački R_{max} je saglasno sa klinički najrelevantnijim 3D doznim opterećenjem na rektumu u 2ccm (D_{2ccm}) njegovog zida.

III.

- Proračunom totalne biološki ekvivalentne doze (EQD2), srednje vrednosti doznih opterećenja na bešici i rektumu registrovane u toku 2D planiranja, su u granicama preporučenih vrednosti. Srednje vrednosti EQD2 doznih opterećenja prilikom 3D planiranja u 2ccm za sve OAR, lako premašuju preporučena dozna opterećenja. Dobijeni rezultati 3D planiranja se mogu objasniti primenom tradicionalnog režima frakcionisanja brahiterapije u okviru ovog istraživanja (5 frakcija po 7Gy), za razliku od režima 4 frakcije po 7Gy u drugim studijama na osnovu kojih su preporučena dozna opterećenja za organe od rizika i formirana, kao i primene neoptimizovanog plana sa standardnim radsporedom zadržavajućih pozicija izvora i vremena zadržavanja.

- U toku 3D planiranja registrovana ukupna EQD2 D_{2ccm} dozna opterećenja za sigmoidni kolon i tanka creva su iznosila 82.9 ± 17.7 Gy i 82.6 ± 16 Gy respektivno, pokazujući umereno veće vrednosti od preporučene tolerantne doze (75Gy) za ove organe.

IV.

- MR delineacijom procenjen inicijalni volumen tumora grlića veći od 47.87ccm, uzrokuje statistički značajno slabiju pokrivenost ciljnih volumena kako prilikom prve aplikacije, tako i ukupnu EQD2 doze za HR-CTV ciljni volumen.
- Optimizacija 3D MR brahiterapijskog plana je pokazala svoju najveću vrednost u grupi pacijentkinja sa tumorom manjeg volumena, postizući u ovoj grupi statistički značajnu redukciju EQD2 D_{2ccm} doznih opterećenja na svim organima od rizika, dovodeći ih u okvir preporučenih vrednosti, uz istovremeno adekvatnu pokrivenost ciljnih volumena preporučenom dozom, otklanjajući rizik od “overtreatment”-a u ciljnim volumenima.
- Pokazan uticaj inicijalnog volumena tumora na održavanje doznih parametara u okviru preporučenih vrednosti, kako za ciljne volumene, tako i za organe od rizika, naročito u grupi pacijentkinja sa inicijalnim volumenom tumora većim od 47.87ccm, nameće potrebu za izmenom trenutnog brahiterapijskog protokola, sa sprovođenjem brahiterapije kao “boost”-a, nakon kompletno završene transkutane zračne terapije sa CDDP potencijacijom, i postignute maksimalne redukcije volumena tumora u vreme prve brahiterapijske frakcije.
- Obzirom na neadekvatnu procenu doznog opterećenja u toku 2D brahiterapije, u uslovima izraženijih anatomskih varijacija organa od rizika (kao što je asimetrična pozicija rektuma u odnosu na aplikatorski sistem), nemogućnost procene doznog opterećenja na sigmoidnom kolonu i tankom crevu, nemogućnost vizuelizacije a samim tim i procene pokrivenosti ciljnih volumena terapijskom dozom, kao i značaja optimizacije 3D brahiterapijskog plana, pokazana je nesumnjiva klinička prednost 3D MR bazirane brahiterapije u odnosu na 2D radiografski baziranu brahiterapiju.

7. Literatura

1. Cancer fact sheets: Cervical cancer (data provider GLOBOCAN 2012). 2016. retrived from:<http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-16.pdf>.
2. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
3. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(2):207-25.
4. Institute of Public Health of Serbia; Department for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Cancer incidence and mortality in Serbia 2015. Serbia. 2017.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-87.
6. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65.
7. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1085-92.
8. Santos C, Munoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, Alvarez M, et al. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer*. 2001;85(7):966-71.
9. Faridi R, Zahra A, Khan K, Idrees M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. *Virology*. 2011;8:269.
10. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Iftner T. Type-specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12,000 younger and older Danish women. *Sex Transm Dis*. 2008;35(3):276-82.
11. Mora-Garcia ML, Avila-Ibarra LR, Garcia-Rocha R, Weiss-Steider B, Hernandez-Montes J, Don-Lopez CA, et al. Cervical cancer cells suppress effector functions of cytotoxic T cells through the adenosinergic pathway. *Cell Immunol*. 2017;320:46-55.
12. Zhang Y, Zhu W, Zhang X, Qu Q, Zhang L. Expression and clinical significance of programmed death-1 on lymphocytes and programmed death ligand-1 on monocytes in the peripheral blood of patients with cervical cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(6):7225-31.
13. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-8.

14. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(19):1478-88.
15. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP, Kelsall G, du Berger R, Ferenczy A, et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1149-56.
16. Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, Walboomers JM, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol.* 2000;53(8):606-11.
17. Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, van der Linden HC, Runsink AP, et al. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer.* 2001;85(3):398-404.
18. Adams S. Normal Cervical Cells. In: *The Art of Cytology*. [Web log post]. Retrived march, 2010, from <http://www.i2k.com/~suzanne/normalpap.htm>. 2010.
19. Yang J, Yang A, Wang Z, Wang W, Wang Z, Wang Y, et al. Interactions between serum folate and human papillomavirus with cervical intraepithelial neoplasia risk in a Chinese population-based study. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(5):1034-42.
20. Jia WL, Ding L, Ren ZY, Wu TT, Zhao WM, Fan SL, et al. [Effects of both folic acid, p16 protein expression and their interaction on progression of cervical cancerization]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2016;37(12):1647-52.
21. Averbach S, Silverberg MJ, Leyden W, Smith-McCune K, Raine-Bennett T, Sawaya GF. Recent intrauterine device use and the risk of precancerous cervical lesions and cervical cancer. *Contraception.* 2018.
22. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical C. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;119(5):1108-24.
23. Jensen KE, Schmiedel S, Norrild B, Frederiksen K, Iftner T, Kjaer SK. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. *Br J Cancer.* 2013;108(1):234-9.
24. Autier P, Coibion M, Huet F, Grivegne AR. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer.* 1996;74(3):488-90.

25. Williams VM, Filippova M, Soto U, Duerksen-Hughes PJ. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. *Future Virol.* 2011;6(1):45-57.
26. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359(9312):1093-101.
27. Zhu H, Shen Z, Luo H, Zhang W, Zhu X. Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3077.
28. Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol Pathol.* 2002;55(1):19-24.
29. Leitao MM, Jr., White P, Cracchiolo B. Cervical cancer in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer.* 2008;112(12):2683-9.
30. Engelman MT, Ivansson EL, Magnusson JJ, Gustavsson IM, Beskow AH, Magnusson PK, et al. Identification of susceptibility loci for cervical carcinoma by genome scan of affected sib-pairs. *Hum Mol Genet.* 2006;15(22):3351-60.
31. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.
32. Matsukura T, Sugase M. Pitfalls in the epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer using polymerase chain reaction: driver and passenger. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(5):1042-50.
33. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(5):368-83.
34. Basu P, Banerjee D, Singh P, Bhattacharya C, Biswas J. Efficacy and safety of human papillomavirus vaccine for primary prevention of cervical cancer: A review of evidence from phase III trials and national programs. *South Asian J Cancer.* 2013;2(4):187-92.
35. Hawkes N. HPV vaccines are effective and safe and work best in young women, review finds. *BMJ.* 2018;361:k2059.
36. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, Edmundson C, Choi YH, Beddows S, et al. The Impact of the National HPV Vaccination Program in England Using the Bivalent HPV Vaccine: Surveillance of Type-Specific HPV in Young Females, 2010-2016. *J Infect Dis.* 2018;218(6):911-21.

37. Prue G, Baker P, Graham D, Nutting C, Greenhouse P, Lawler M. It is time for universal HPV vaccination. *Lancet*. 2018;392(10151):913-4.
38. Đurđević S, Kesić V, editors. *Ginekološka onkologija*. Novi Sad: UGOS. 2009:125-8.
39. Dominić-Stošić T. *Anatomija male karlice*. Savremena administracija: Beograd. 1990:65-84.
40. *Manual of Obstetrics*. 3rd ed: Elsevier; 2011. pp. 1–16. ISBN 9788131225561.
41. Williams L, Warwick R, Dyson M. *Grays Anatomy*. 37th ed. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone; 1989 1989. 1440 p.
42. Sosa-Stanley JN, Peterson DC. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Uterus*. StatPearls. Treasure Island (FL)2018.
43. Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145(2):256-61.
44. Pano B, Sebastia C, Ripoll E, Paredes P, Salvador R, Bunesch L, et al. Pathways of lymphatic spread in gynecologic malignancies. *Radiographics*. 2015;35(3):916-45.
45. DiSaia P, Creasman W. *Clinical gynecologic oncology*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
46. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(10):1031-7.
47. Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(9):2191-9.
48. Wentz W, Reagan J. Survival in cervical cancer with respect to cell type. *Cancer*. 1959;12:p384.
49. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer*. 2018;18(1):530.
50. Gadducci A, Carinelli S, Aletti G. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: A therapeutic challenge for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2017;144(3):637-46.
51. Togami S, Kawamura T, Fukuda M, Yanazume S, Kamio M, Kobayashi H. Clinical management of uterine cervical mullerian adenosarcoma: A clinicopathological study of six cases and review of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(4):479-82.
52. Abdalla AS, Lazarevska A, Omer MM, Tan E, Asaad A, Sathananthan S. Metastatic Breast Cancer to the Cervix Presenting with Abnormal Vaginal Bleeding During

- Chemotherapy: A Case Report and Literature Review. *Chirurgia (Bucur)*. 2018;113(4):564-70.
53. Singh K, DiSilvestro PA, Lawrence WD, Quddus MR. An Isolated Metastasis From Clear Cell Renal Cell Carcinoma to the Uterus: A Case Report and Review of Literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35(5):419-22.
54. Pierangelo A, Nazac A, Benali A, Validire P, Cohen H, Novikova T, et al. Polarimetric imaging of uterine cervix: a case study. *Opt Express*. 2013;21(12):14120-30.
55. Hockel M, Kahn T, Einkenkel J, Manthey N, Braumann UD, Hildebrandt G, et al. Local spread of cervical cancer revisited: a clinical and pathological pattern analysis. *Gynecol Oncol*. 2010;117(3):401-8.
56. Hockel M, Horn LC, Manthey N, Braumann UD, Wolf U, Teichmann G, et al. Resection of the embryologically defined uterovaginal (Mullerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(7):683-92.
57. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350(9077):535-40.
58. Smutek J, Wojcik D, Mielnik J, Jurczak-Czaplicka M, Gniadek R. [Uterus corpus extension of primary cervical carcinoma IIA-IIB]. *Ginekol Pol*. 2001;72(8):618-23.
59. Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol*. 1998;91(3):360-3.
60. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(2):197-204.
61. Pyo JS, Kang G, Yoon HK, Kim HJ. Diagnostic Test Accuracy Review of Cytology for Squamous Intraepithelial Lesion and Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix. *J Korean Med Sci*. 2019;34(2):e16.
62. Rositch AF, Soeters HM, Offutt-Powell TN, Wheeler BS, Taylor SM, Smith JS. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):767-79.
63. Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N, Hann LE. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am*. 2007;45(1):167-82.
64. Mamsen A, Ledertoug S, Horlyck A, Knudsen HJ, Rasmussen KL, Nyland MH, et al. The possible role of ultrasound in early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1995;56(2):187-90.

65. Palsdottir K, Fischerova D, Franchi D, Testa A, Di Legge A, Epstein E. 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(4):470-5.
66. Alcazar JL, Arribas S, Minguez JA, Jurado M. The role of ultrasound in the assessment of uterine cervical cancer. *J Obstet Gynaecol India.* 2014;64(5):311-6.
67. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990;38(3):352-7.
68. Testa AC, Ludovisi M, Manfredi R, Zannoni G, Gui B, Basso D, et al. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):335-44.
69. Sharma DN, Thulkar S, Goyal S, Shukla NK, Kumar S, Rath GK, et al. Revisiting the role of computerized tomographic scan and cystoscopy for detecting bladder invasion in the revised FIGO staging system for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(3):368-72.
70. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2003;91(1):59-66.
71. Prasad TV, Thulkar S, Hari S, Sharma DN, Kumar S. Role of computed tomography (CT) scan in staging of cervical carcinoma. *Indian J Med Res.* 2014;139(5):714-9.
72. de Boer P, Adam JA, Buist MR, van de Vijver MJ, Rasch CR, Stoker J, et al. Role of MRI in detecting involvement of the uterine internal os in uterine cervical cancer: systematic review of diagnostic test accuracy. *Eur J Radiol.* 2013;82(9):e422-8.
73. Roh HJ, Kim KB, Lee JH, Kim HJ, Kwon YS, Lee SH. Early Cervical Cancer: Predictive Relevance of Preoperative 3-Tesla Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Int J Surg Oncol.* 2018;2018:9120753.
74. Dappa E, Elger T, Hasenburg A, Duber C, Battista MJ, Hotker AM. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights Imaging.* 2017;8(5):471-81.
75. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2011;21(5):1102-10.

76. Lv K, Guo HM, Lu YJ, Wu ZX, Zhang K, Han JK. Role of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic lymph-node metastases in patients with early-stage uterine cervical cancer: comparison with MRI findings. *Nucl Med Commun.* 2014;35(12):1204-11.
77. Choi EK, Kim JK, Choi HJ, Park SH, Park BW, Kim N, et al. Node-by-node correlation between MR and PET/CT in patients with uterine cervical cancer: diffusion-weighted imaging versus size-based criteria on T2WI. *Eur Radiol.* 2009;19(8):2024-32.
78. Mahajan A, Engineer R, Chopra S, Mahanshetty U, Juvekar SL, Shrivastava SK, et al. Role of 3T multiparametric-MRI with BOLD hypoxia imaging for diagnosis and post therapy response evaluation of postoperative recurrent cervical cancers. *Eur J Radiol Open.* 2016;3:22-30.
79. Mirpour S, Mhlanga JC, Logeswaran P, Russo G, Mercier G, Subramaniam RM. The role of PET/CT in the management of cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(2):W192-205.
80. Son H, Kositwattanarek A, Hayes MP, Chuang L, Rahaman J, Heiba S, et al. PET/CT evaluation of cervical cancer: spectrum of disease. *Radiographics.* 2010;30(5):1251-68.
81. Imadome K, Iwakawa M, Nakawatari M, Fujita H, Kato S, Ohno T, et al. Subtypes of cervical adenosquamous carcinomas classified by EpCAM expression related to radiosensitivity. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(10):1019-26.
82. Lee JH, Kim J, Moon HJ, Cho A, Yun M, Lee JD, et al. Supraclavicular lymph nodes detected by 18F-FDG PET/CT in cancer patients: assessment with 18F-FDG PET/CT and sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(1):187-93.
83. Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, Ford JH, Blessing JA. Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 1980;9(1):90-8.
84. Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, Addley HC, Reinhold C, Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics.* 2012;32(6):1805-27.
85. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019.
86. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol.* 2019;152(1):87-93.
87. Naga Ch P, Gurram L, Chopra S, Mahantshetty U. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(5):323-9.

88. Noronha V, Sharma V, Joshi A, Patil VM, Laskar SG, Prabhash K. Carboplatin-based concurrent chemoradiation therapy in locally advanced head and neck cancer patients who are unfit for cisplatin therapy. *Indian J Cancer*. 2017;54(2):453-7.
89. Hashmi H, Maqbool A, Ahmed S, Ahmed A, Sheikh K, Ahmed A. Concurrent Cisplatin-Based Chemoradiation in Squamous Cell Carcinoma of Cervix. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016;26(4):302-5.
90. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin Oncol*. 1994;21(1):47-53.
91. Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Cetina L, Rivera L, Mariscal I, et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Ann Oncol*. 2003;14(8):1278-84.
92. Touboul C, Uzan C, Mauguen A, Gouy S, Rey A, Pautier P, et al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist*. 2010;15(4):405-15.
93. Classe JM, Rauch P, Rodier JF, Morice P, Stoeckle E, Lasry S, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirugiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol*. 2006;102(3):523-9.
94. Beadle BM, Jhingran A, Yom SS, Ramirez PT, Eifel PJ. Patterns of regional recurrence after definitive radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(5):1396-403.
95. Mahantshetty U, Krishnatry R. Conventional external beam volumes for cervical cancer: Are they adequate? *South Asian J Cancer*. 2013;2(3):126-7.
96. Meijer HJ, Debats OA, Kunze-Busch M, van Kollenburg P, Leer JW, Witjes JA, et al. Magnetic resonance lymphography-guided selective high-dose lymph node irradiation in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):175-83.
97. Goswami J, Patra NB, Sarkar B, Basu A, Pal S. Dosimetric comparison between conventional and conformal radiotherapy for carcinoma cervix: Are we treating the right volumes? *South Asian J Cancer*. 2013;2(3):128-31.
98. Gulia A, Patel F, Rai B, Bansal A, Sharma SC. Conventional four field radiotherapy versus computed tomography-based treatment planning in cancer cervix: A dosimetric study. *South Asian J Cancer*. 2013;2(3):132-5.

99. Hsieh CH, Tsai SJ, Chiou WY, Lee MS, Lin HY, Hung SK. Better survival with three-dimensional conformal radiotherapy than with conventional radiotherapy for cervical cancer: a population-based study. *ISRN Oncol.* 2013;2013:729819.
100. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(3):542-8.
101. Lin Y, Chen K, Lu Z, Zhao L, Tao Y, Ouyang Y, et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):177.
102. Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, Potter R, Grigsby PW. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(3):537-9.
103. Mahmoud O, Kilic S, Khan AJ, Beriwal S, Small W, Jr. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option-theories and applications. *Ann Transl Med.* 2017;5(10):207.
104. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionated high dose rate versus low dose rate regimens for intracavitary brachytherapy of the cervix. I. General considerations based on radiobiology. *Br J Radiol.* 1991;64(758):133-41.
105. Viswanathan AN, Thomadsen B, American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations C, American Brachytherapy S. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy.* 2012;11(1):33-46.
106. Liu R, Wang X, Tian JH, Yang K, Wang J, Jiang L, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10):CD007563.
107. Kumar P, Sharma DN, Kumar S, Gandhi AK, Rath GK, Julka PK. Pulsed-dose-rate vs. high-dose-rate intracavitary radiotherapy for locally advanced carcinoma of cervix: A prospective randomized study. *Brachytherapy.* 2016;15(3):327-32.
108. Narayan K, van Dyk S, Bernshaw D, Rajasooriyar C, Kondalsamy-Chennakesavan S. Comparative study of LDR (Manchester system) and HDR image-guided conformal brachytherapy of cervical cancer: patterns of failure, late complications, and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(5):1529-35.
109. Banerjee R, Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *Int J Womens Health.* 2014;6:555-64.

110. Potish RA. The effect of applicator geometry on dose specification in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18(6):1513-20.
111. Potter R, Kirisits C, Fidarova EF, Dimopoulos JC, Berger D, Tanderup K, et al. Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma. *Acta Oncol.* 2008;47(7):1325-36.
112. Narayan K, Barkati M, van Dyk S, Bernshaw D. Image-guided brachytherapy for cervix cancer: from Manchester to Melbourne. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(1):41-6.
113. Liao Y, Dandekar V, Chu J, Turian J, Kiel K. SU-E-T-430: Evaluation of Inverse Optimization in Brachytherapy for Locally Advanced Cervix Cancer. *Med Phys.* 2012;39(6Part16):3803.
114. Rangarajan R, Subramanian S, Gopalakrishnan K. Comparison between DVH-based doses and ICRU point-based doses to the rectum and the bladder using CT-based high-dose rate brachytherapy to the cervix. *Med Dosim.* 2018;43(3):276-83.
115. Hassouna AH, Bahadur YA, Constantinescu C, El Sayed ME, Naseem H, Naga AF. In vivo diode dosimetry vs. computerized tomography and digitally reconstructed radiographs for critical organ dose calculation in high-dose-rate brachytherapy of cervical cancer. *Brachytherapy.* 2011;10(6):498-502.
116. Waldhausl C, Wambersie A, Potter R, Georg D. In-vivo dosimetry for gynaecological brachytherapy: physical and clinical considerations. *Radiother Oncol.* 2005;77(3):310-7.
117. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, 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(1):67-77.
118. Viswanathan AN, Moughan J, Small W, Jr., Levenback C, Iyer R, Hymes S, et al. The quality of cervical cancer brachytherapy implantation and the impact on local recurrence and disease-free survival in radiation therapy oncology group prospective trials 0116 and 0128. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(1):123-31.
119. Dimopoulos JC, Potter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dorr W, et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):311-5.
120. Mazon R, Castelnau-Marchand P, Escande A, Rivin Del Campo E, Maroun P, Lefkopoulos D, et al. Tumor dose-volume response in image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: A meta-regression analysis. *Brachytherapy.* 2016;15(5):537-42.

121. Mazon R, Dumas I, Rivin E, Martin V, Benhabib-Boukhefif W, Tailleur A, et al. D2cm(3)/DICRU ratio as a surrogate of bladder hotspots localizations during image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: assessment and implications in late urinary morbidity analysis. *Brachytherapy*. 2015;14(2):300-7.
122. Georg P, Kirisits C, Goldner G, Dorr W, Hammer J, Potzi R, et al. Correlation of dose-volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2009;91(2):173-80.
123. Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2012;103(1):113-22.
124. Sturdza A, Potter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol*. 2016;120(3):428-33.
125. Gill BS, Kim H, Houser CJ, Kelley JL, Sukumvanich P, Edwards RP, et al. MRI-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: the University of Pittsburgh experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(3):540-7.
126. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, Dumas I, Del Campo ER, Cao K, et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):288-94.
127. Tan YI, Choo BA, Lee KM. 2D to 3D Evaluation of Organs at Risk Doses in Intracavitary Brachytherapy for Cervical Cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2010;2(1):37-43.
128. Kirisits C, Potter R, Lang S, Dimopoulos J, Wachter-Gerstner N, Georg D. Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):901-11.
129. Patil VM, Patel FD, Chakraborty S, Oinam AS, Sharma SC. Can point doses predict volumetric dose to rectum and bladder: a CT-based planning study in high dose rate intracavitary brachytherapy of cervical carcinoma? *Br J Radiol*. 2011;84(1001):441-8.
130. Sharma AD, Poddar J, Suryanarayan KU, Shah SP, Parikh A, Mehta V, et al. Dosimetric analysis of the effects of the bladder volume on organs at risk (OAR) in high-

dose-rate intracavitary brachytherapy in carcinoma cervix - an institutional study. *J Contemp Brachytherapy*. 2018;10(1):26-31.

131. Mahantshetty U, Shetty S, Majumder D, Adurkar P, Swamidas J, Engineer R, et al. Optimal bladder filling during high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer: a dosimetric study. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9(2):112-7.

132. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, Fellner C, Knocke TH, Wambersie A, et al. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. *Radiother Oncol*. 2003;68(3):269-76.

133. van den Bergh F, Meertens H, Moonen L, van Bunningen B, Blom A. The use of a transverse CT image for the estimation of the dose given to the rectum in intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Radiother Oncol*. 1998;47(1):85-90.

134. Jeang EH, Goh Y, Cho KH, Min S, Choi SH, Jeong H, et al. Two-dimensional in vivo rectal dosimetry during high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: a phantom study. *Acta Oncol*. 2018;57(10):1359-66.

135. Damato AL, Kassick M, Viswanathan AN. Rectum and bladder spacing in cervical cancer brachytherapy using a novel injectable hydrogel compound. *Brachytherapy*. 2017;16(5):949-55.

136. Yamashita H, Nakagawa K, Okuma K, Sakumi A, Haga A, Kobayashi R, et al. Correlation between bladder volume and irradiated dose of small bowel in CT-based planning of intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(4):302-8.

137. Fujii S, Iwata N, Inoue C, Mukuda N, Fukunaga T, Ogawa T. Volume Measurement by Diffusion-Weighted Imaging in Cervical Cancer. *Yonago Acta Med*. 2017;60(2):113-8.

138. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Available from WWW: <https://gcoiarcfr/today>. 2018.

139. Derks K, Steenhuijsen JLG, van den Berg HA, Houterman S, Cnossen J, van Haaren P, et al. Impact of brachytherapy technique (2D versus 3D) on outcome following radiotherapy of cervical cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2018;10(1):17-25.

140. Harmon G, Diak A, Shea SM, Yacoub JH, Small W, Jr., Harkenrider MM. Point A vs. HR-CTV D90 in MRI-based cervical brachytherapy of small and large lesions. *Brachytherapy*. 2016;15(6):825-31.

141. Ohno T, Wakatsuki M, Toita T, Kaneyasu Y, Yoshida K, Kato S, et al. Recommendations for high-risk clinical target volume definition with computed tomography for three-dimensional image-guided brachytherapy in cervical cancer patients. *J Radiat Res.* 2017;58(3):341-50.
142. Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):116-23.
143. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, Haie-Meder C, Tan LT, Gillham C, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol.* 2016;120(3):434-40.
144. Yao R, Templeton AK, Liao Y, Turian JV, Kiel KD, Chu JC. Optimization for high-dose-rate brachytherapy of cervical cancer with adaptive simulated annealing and gradient descent. *Brachytherapy.* 2014;13(4):352-60.
145. Anbumani S, Anchineyan P, Narayanasamy A, Palled SR, Sathisan S, Jayaraman P, et al. Treatment planning methods in high dose rate interstitial brachytherapy of carcinoma cervix: a dosimetric and radiobiological analysis. *ISRN Oncol.* 2014;2014:125020.
146. Fumagalli I, Haie-Meder C, Chargari C. 3D brachytherapy for cervical cancer: New optimization ways. *Cancer Radiother.* 2018;22(4):345-51.

BIOGRAFIJA

Aleksandar Tomašević je rođen u Čačku 1973. godine gde je završio osnovnu i srednju školu.

Medicinski fakultet u Beogradu je završio 2000. godine.

Na Institutu za Onkologiju i Radiologiju Srbije zaposlen od 2003. godine, a kao specijalista radiologije od 2010. godine, na odeljenju radioterapije tumora ginekološke regije.

Magistarsku tezu sa nazivom "Planiranje postoperativne brahiterapije karcinoma grlića materice bazirano na kompjuterizovanoj tomografiji i standardnoj radiografiji", pod mentorstvom prof. dr Vesne Plešinac Karapandžić, odbranio je 22.09.2014. godine.

Izrada doktorske teze sa nazivom "Uporedna analiza doznih parametara u planiranju radikalne brahiterapije karcinoma grlića materice standardnom radiografijom i magnetnom rezonancom", odobrena je odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta dana 29.03.2016. Za mentora je imenovana prof. dr Vesna Plešinac Karapandžić, a za komentora prof. Zorica Milošević.

Subspecijalizaciju iz onkologije je upisao školske 2017/2018 godine.

U toku profesionalne edukacije učestvovao u više kliničkih radionica, pre svega 3D brahiterapijski orijentisanih, kao i više internacionalnih kurseva organizovanih od strane ESO, ESMO i ESGO organizacija.

Učestvovao u Projektu br.1683 Ministarstva Zdravlja, a potom i na sastanku grupe za meta-analizu na temu: " Meta-analiza konkomitantne hemoradijacije za cervikalni karcinom" održane 2006-te godine u Londonu, čiji su rezultati o kliničkom značaju hemoradijacije objavljeni godinu dana kasnije.

Trenutno učestvuje u studiji AIM2CERV: Global Randomized Double blinded, Placebo-controlled, Phase 3 Study of ADXS11-001 Administered Following Chemoradiation as Adjuvant Treatment for High Risk Locally Advanced Cervical Cancer.

Autor i koautor je u više originalnih radova objavljenih u indeksiranim časopisima, održao 6 akreditovanih predavanja po pozivu, uz brojna učešća na nacionalnim i internacionalnim kongresima.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani dr Aleksandar Tomašević

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Uredna analiza doznih parametara u planiranju radikalne brahiterapije karcinoma grlića materice standardnom radiografijom i magnetnom rezonancom

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.03.2019. godine



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Aleksandar Tomašević

Broj upisa _____

Studijski program: doktorska disertacija prema ranijim propisima

Naslov rada: Usporedna analiza doznih parametara u planiranju radikalne brahiterapije
karcinoma grlića materice standardnom radiografijom i magnetnom rezonancom

Mentor: Prof. dr Vesna Plešinac Karapandžić

Potpisani Vesna Plešinac Karapandžić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.03.2019. godine



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Uporedna analiza doznih parametara u planiranju radikalne brahiterapije karcinoma grlića materice standardnom radiografijom i magnetnom rezonancom

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 27.03.2019. godine

Potpis doktoranda

