



Radioterapie v léčbě nádorů děložního hrdla a těla

Libor Hruška (feat. Igor Sirák a spol)

Klinika onkologie a radioterapie

FN Hradec Králové

Setkání mladých onkologů

3.-5.9.2021, Medlov



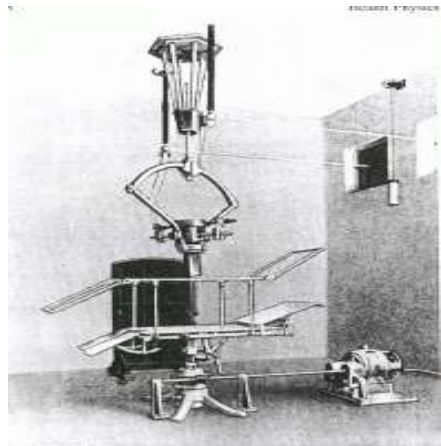
1895



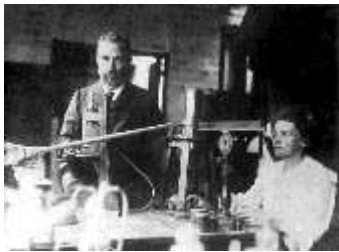
1898



1915



1896



1901



1932





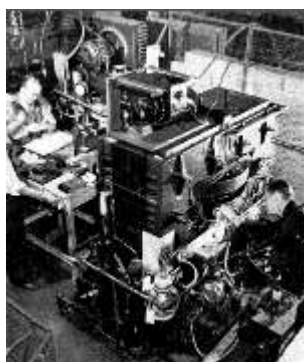
1937

Boston



1940

Chica

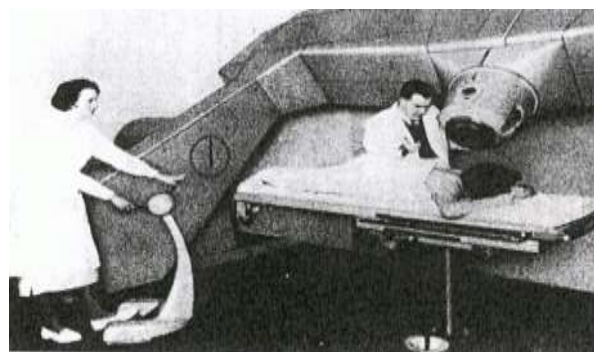


1951

Kanada

1953

Lond



1968

Stockholm



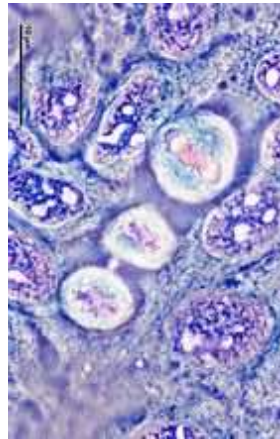
2020

Hradec
Králové





**Eva Perónová
(1919-1952)**



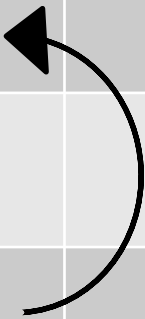
**Henrietta Lacks
(1920-1951)**



**Božena Němcová
(1820-1862)**

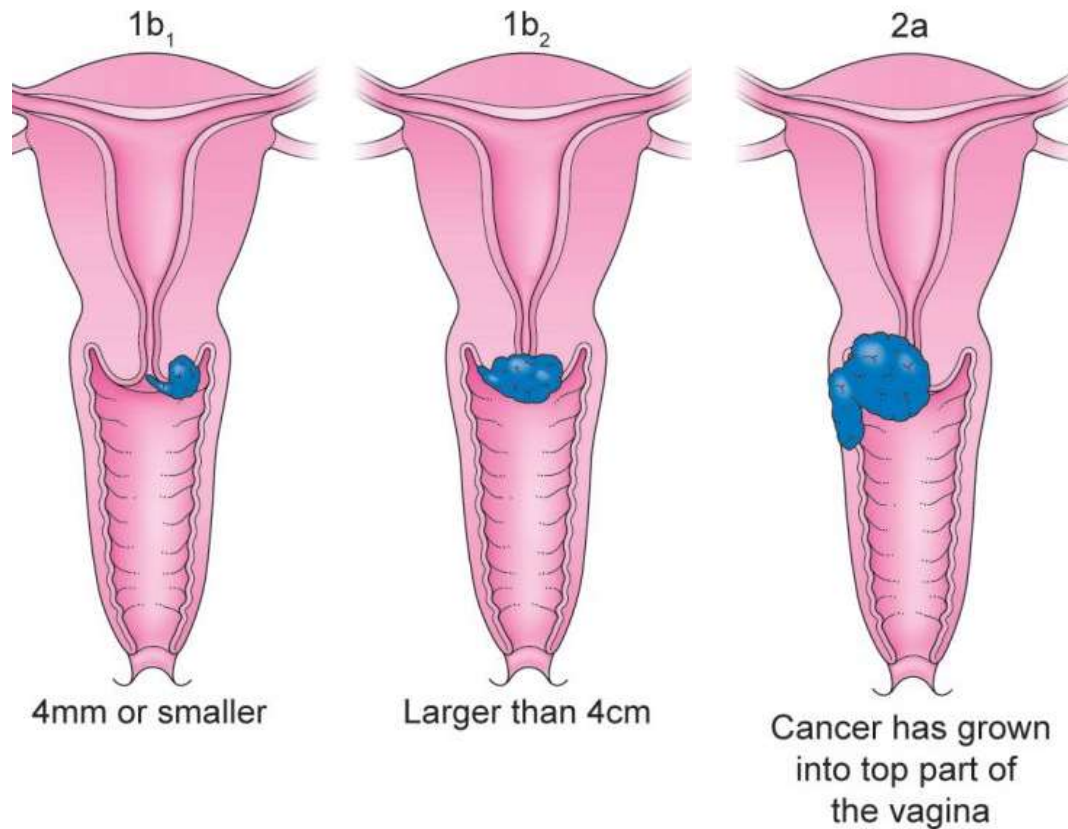


Stadium	Primární léčba
IA1	KONIZACE / TRACHELEKTOMIE / PROSTÁ HYSTEREKTOMIE
IA2	KONIZACE / PROSTÁ HYSTEREKTOMIE +/- CHIRURGICKÝ STAGING UZLIN
IB1	RADIKÁLNÍ HYSTEREKTOMIE + PÁNEVNÍ LYMFADENEKTOMIE
IB2	DEFINITIVNÍ CHEMORADIOTERAPIE (RADIKÁLNÍ HYSTEREKTOMIE + LYMFADENEKTOMIE)
IIA1	DEFINITIVNÍ CHEMORADIOTERAPIE
IIA2	
IIB	
IIIA	
IIIB	
IVA	
IVB (LU)	DEFINITIVNÍ CHEMORADIOTERAPIE
IVB	PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA +/- PALIATIVNÍ RADIOTERAPIE



Stadium	Primární léčba
IA1	KONIZACE / TRACHELEKTOMIE / PROSTÁ HYSTEREKTOMIE
IA2	KONIZACE / PROSTÁ HYSTEREKTOMIE +/- CHIRURGICKÝ STAGING UZLIN
IB1	ADJUVANTNÍ (CHEMO)RADIOTERAPIE
IB2	
IIA1	
IIA2	DEFINITIVNÍ CHEMORADIOTERAPIE
IIB	
IIIA	
IIIB	
IVA	
IVB (LU)	DEFINITIVNÍ CHEMORADIOTERAPIE
IVB	PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA +/- PALIATIVNÍ RADIOTERAPIE

Stadium	Primární léčba
IA1	KONIZACE / TRACHELEKTOMIE / PROSTÁ HYSTEREKTOMIE
IA2	KONIZACE / PROSTÁ HYSTEREKTOMIE +/- CHIRURGICKÝ STAGING UZLIN
IB1	DEFINITIVNÍ CHEMORADIOTERAPIE (ZEVNÍ RADIOTERAPIE + BRACHYTERAPIE + CISPLATINA)
IB2	
IIA1	
IIA2	
IIB	
IIIA	
IIIB	
IVA	
IVB (LU)	
IVB	PALIATIVNÍ SYSTÉMOVÁ LÉČBA +/- PALIATIVNÍ RADIOTERAPIE



časné stadium IB - IIA

GOG 92: pooperační RT (střední riziko)

**277 pacientek FIGO IB
1988-1995**

LVSI	Stromální invaze	Velikost Tu
+	Hluboká 1/2	jakákoliv
+	Střední 1/3	≥ 2 cm
-	Hluboká/střední 1/3	≥ 4 cm
+	Povrchová 1/3	≥ 5 cm

N+ Exclusion kritérium

Medián sledování: 5 y

**Primární cíl: rekurence, RFI
Sekundární cíl: OS**

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
C
E

Bez další léčby

Adjuvantní radioterapie:
46Gy/23 frakcí, nebo
50.4Gy/28 frakcí

*Sedlis et al. Gyn Onc 1999
Rotman et al. IJROBP 2006*

GOG 92: pooperační RT (střední riziko)

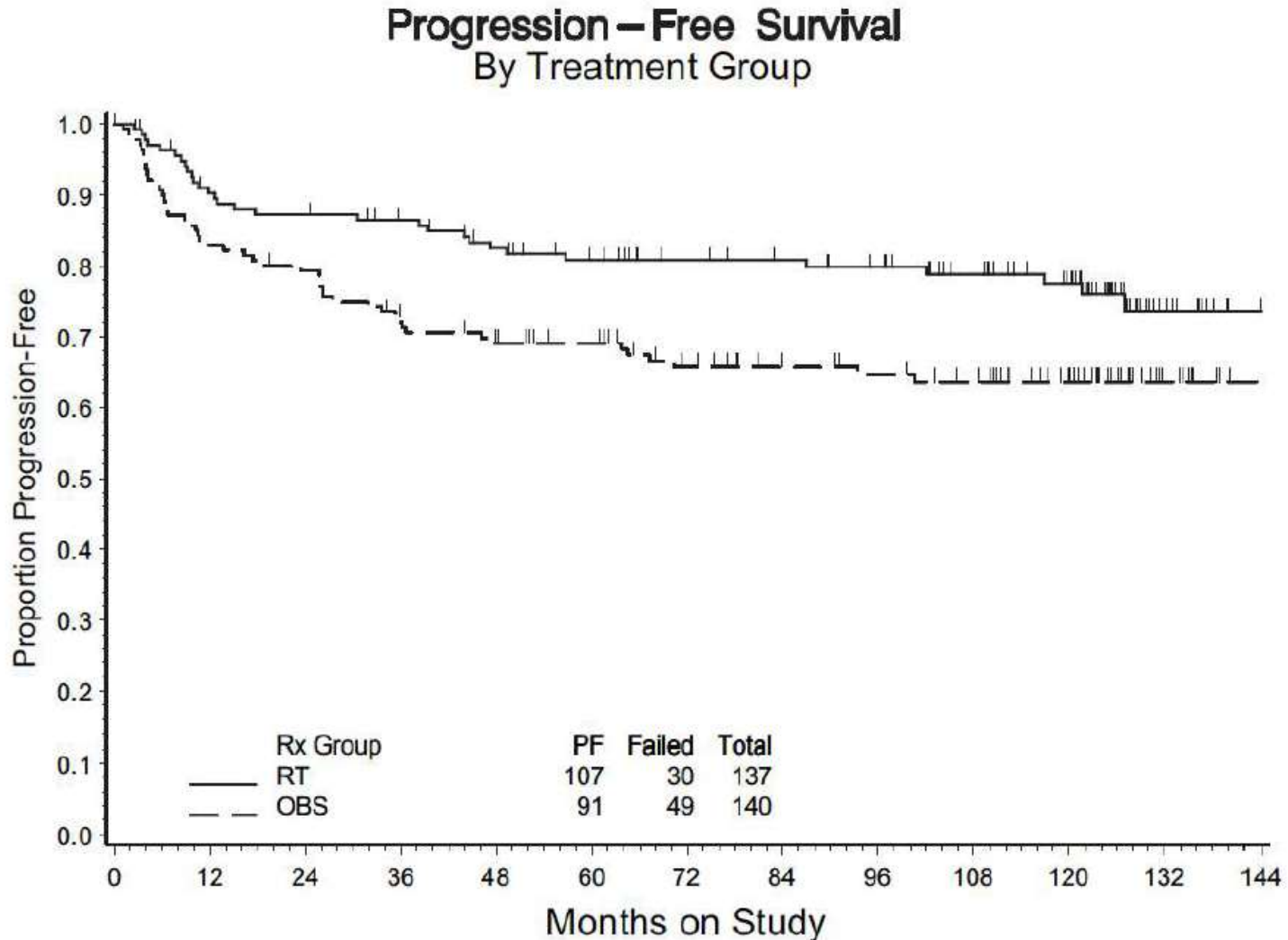
277 pa
1988-1

LVSI	Strom
+	Hlubo
+	Středr
-	Hlubo
+	Povrch

N+ Exc

Medián

Primární
Sekundární



e:

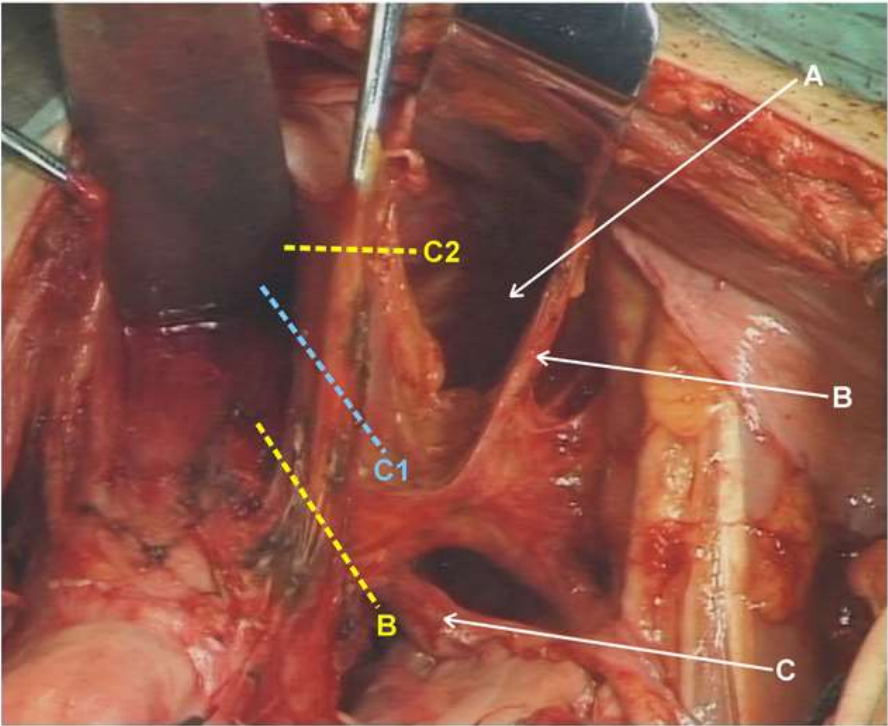
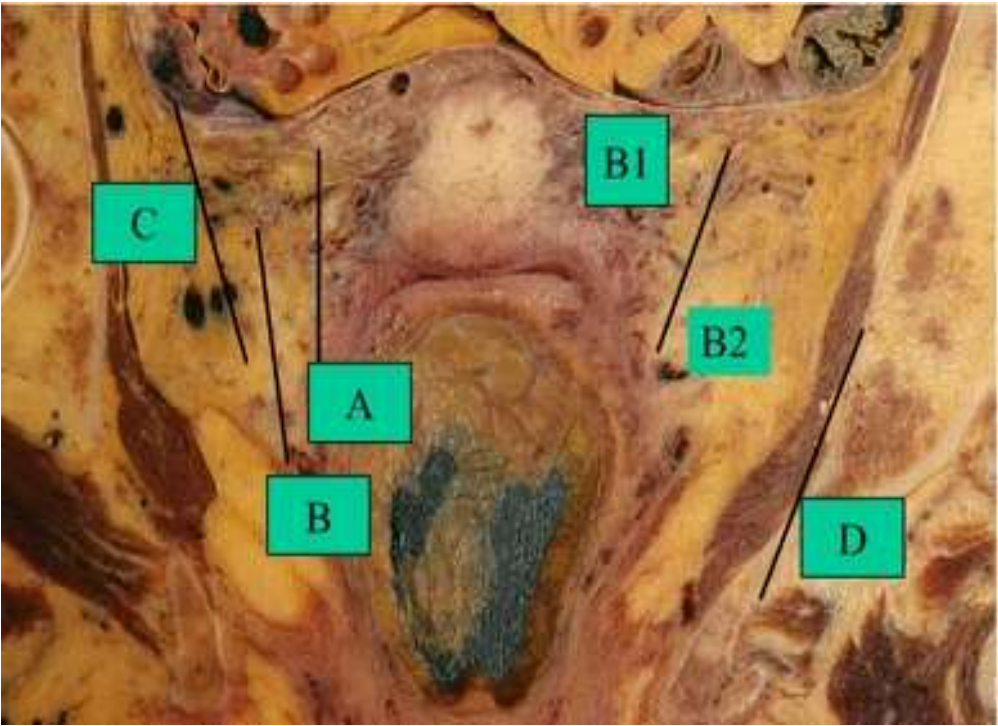
© 1999

Rotman et al. IJROBP 2006

Radikální hysterektomie

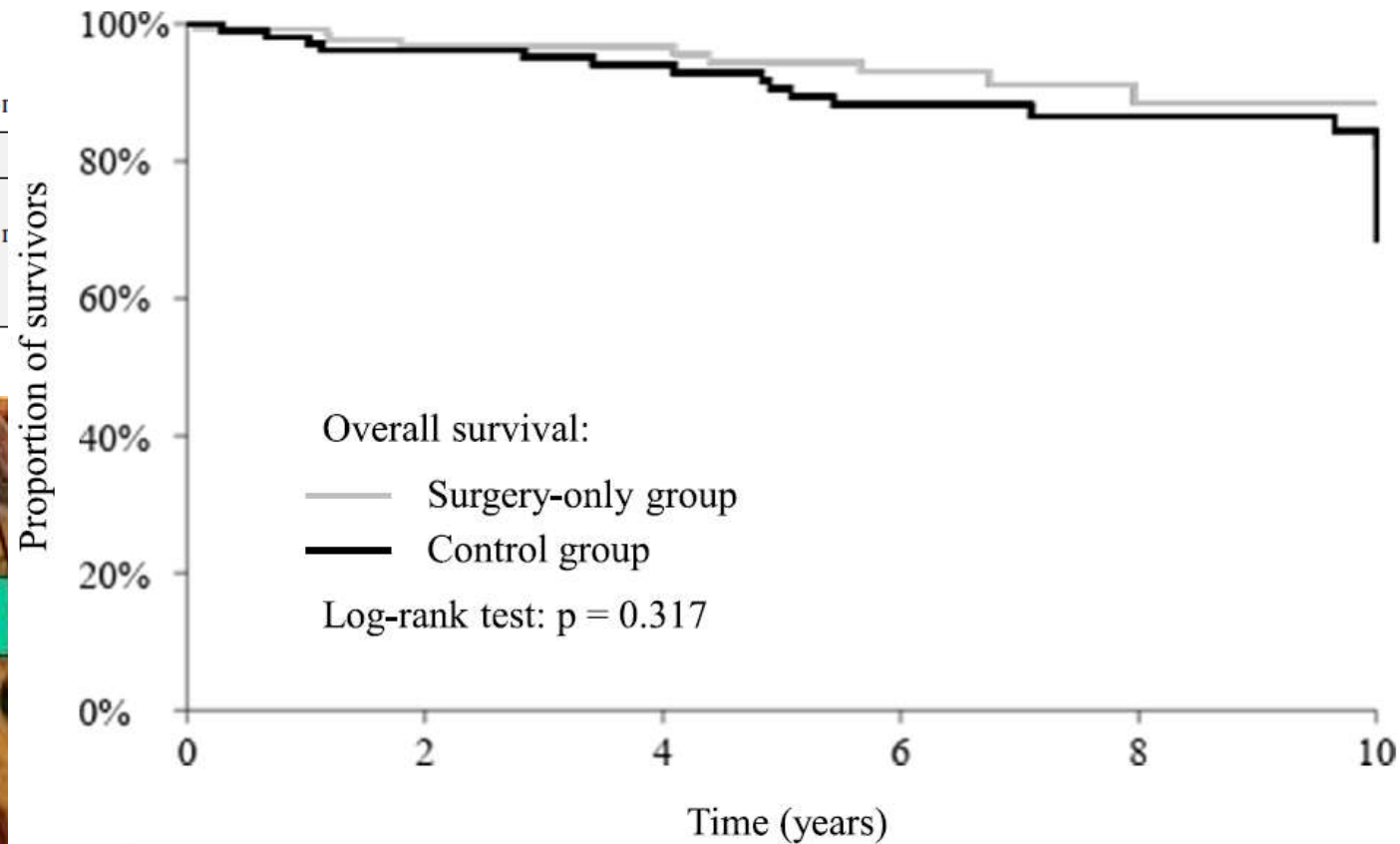
Risk groups according to prognostic factors: suggested type(s) of radical hysterectomy.

Risk group	Tumor size	LVSI	Stromal invasion	Type of radical hysterectomy*
Low risk	<2 cm	Negative	Inner 1/3	B1 (A)
Intermediate risk	≥2 cm	Negative	Any	B2 (C1)
	<2 cm	Positive	Any	
High risk	≥2 cm	Positive	Any	C1 (C2)



Rad

D. Cibula et al. / Gynecologic Oncology 151 (2018) 438–443



Number of patients at risk:

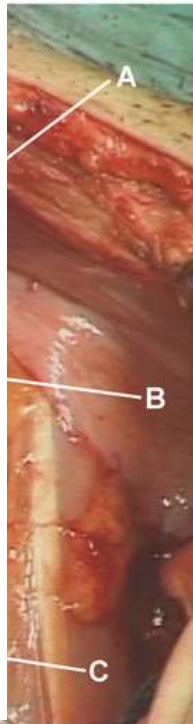
Surgery-only group:

127	126	114	103	86	69	60	44	33	27	21
-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----

Control group:

104	102	94	89	83	77	65	55	49	44	38
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

hysterectomy



GOG 109, SWOG 8797, RTOG 9112: pooperační RT vs. CHRT (vysoké riziko)

243 pacientek
FIGO IA2 - IIA
1991-1996

Pozitivní:

- Parametria a/nebo
- Uzliny a/nebo
- Okraj

Medián sledování: 3.5 y

Primární cíl: PFS, OS
Sekundární cíl: toxicita

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
C
E

Pooperační radioterapie:

49.3Gy/29 frakcí na pánev
(+ 45Gy/29 frakcí na PALU při
postižení společných ilických uzlin)

Adjuvantní chemoradioterapie:

cisDDP/5-FU 4 cykly
(1 a 2 konkomitantně s RT)

GOG 109, SWOG 8797, RTOG 9112: pooperační RT vs. CHRT (vysoké riziko)

OS: 81% with chemoXRT vs. 71% with XRT

Adjusted HR 1.96 ($p = 0.007$)

243

FIGO

199

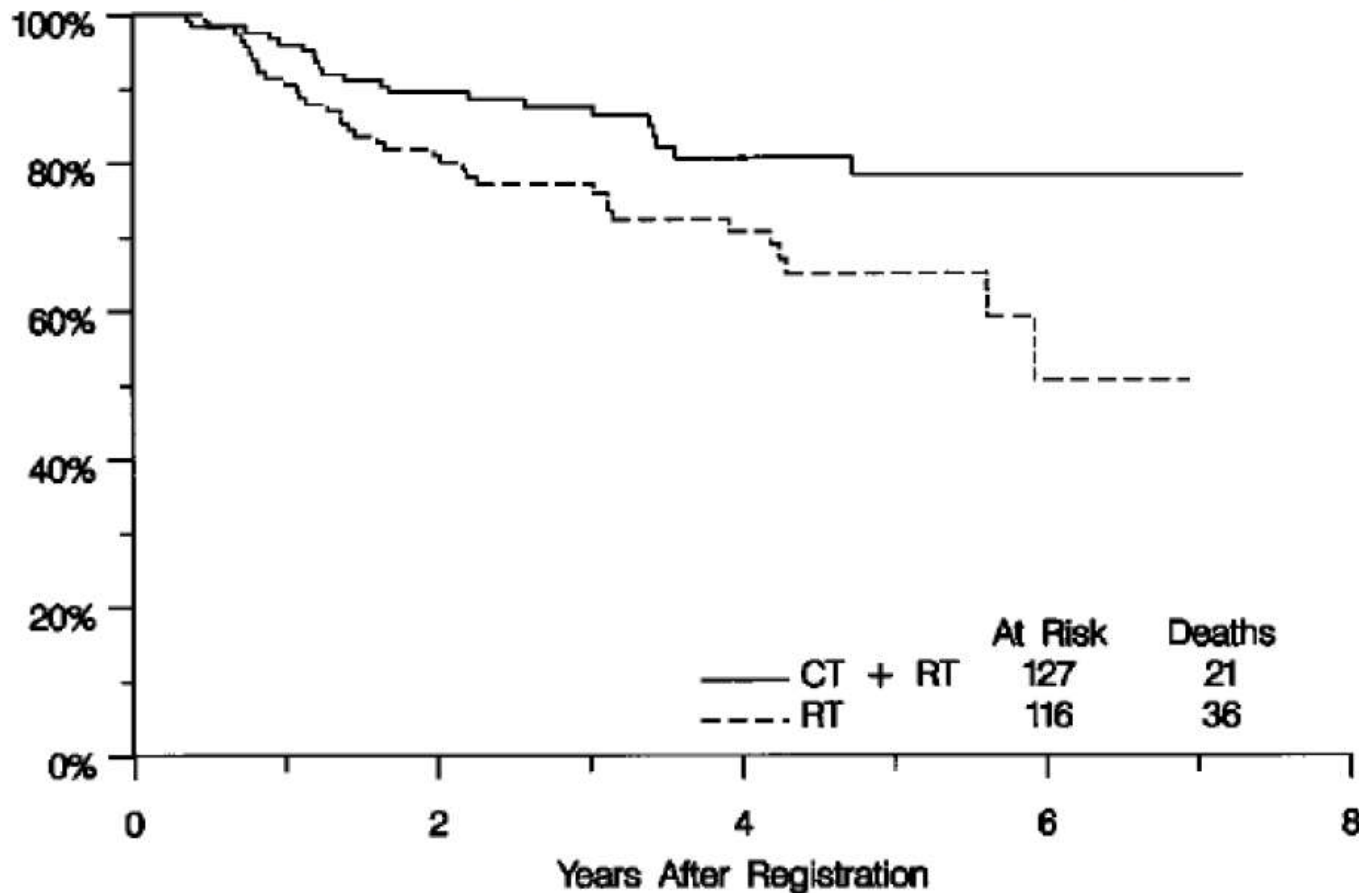
Pozitivní

•

•

•

Overall survival



při
ch uzlin)

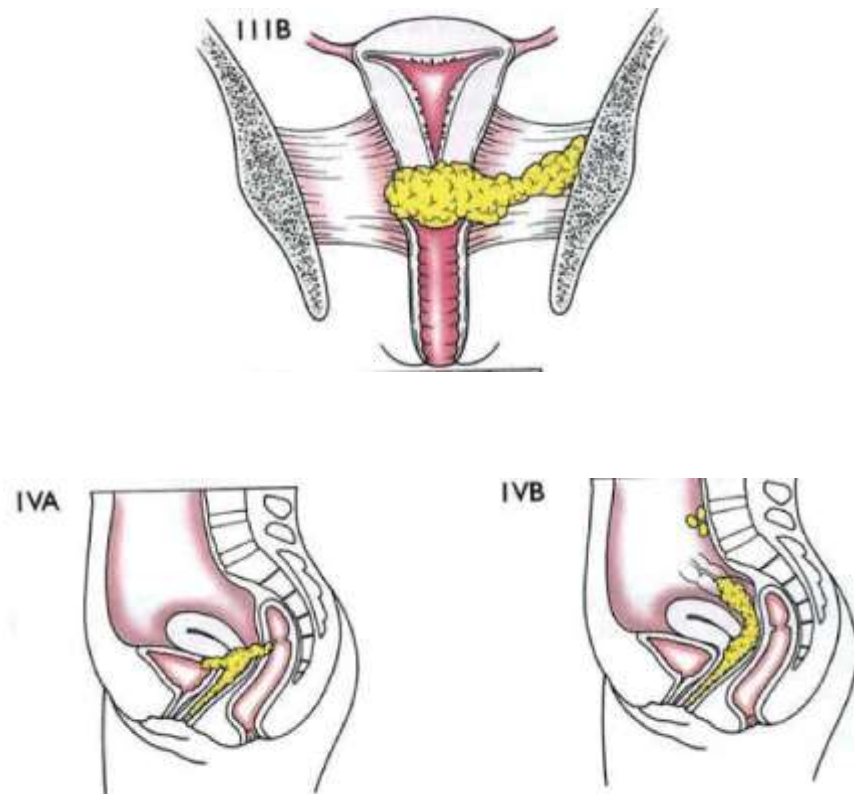
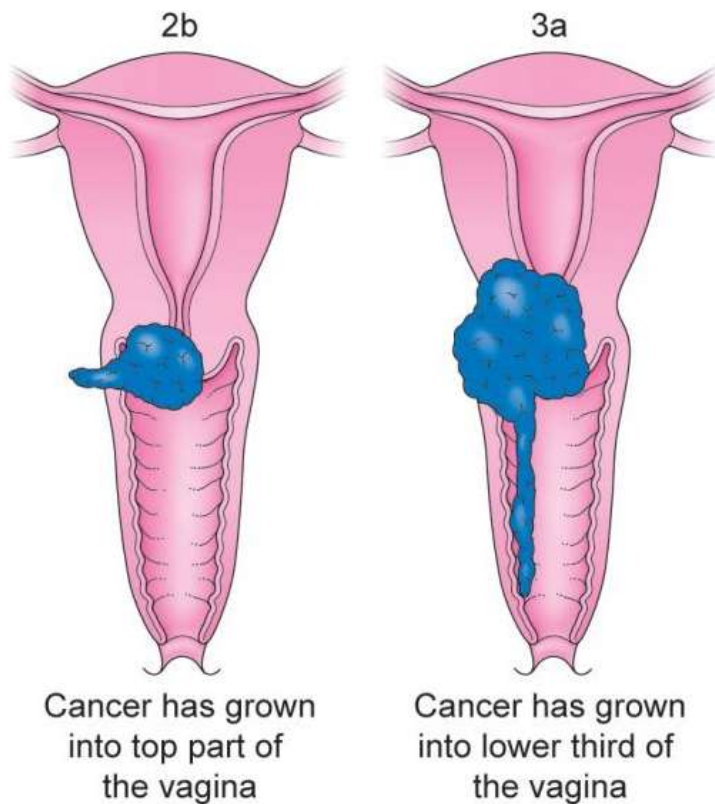
erapie:

T)

Mez

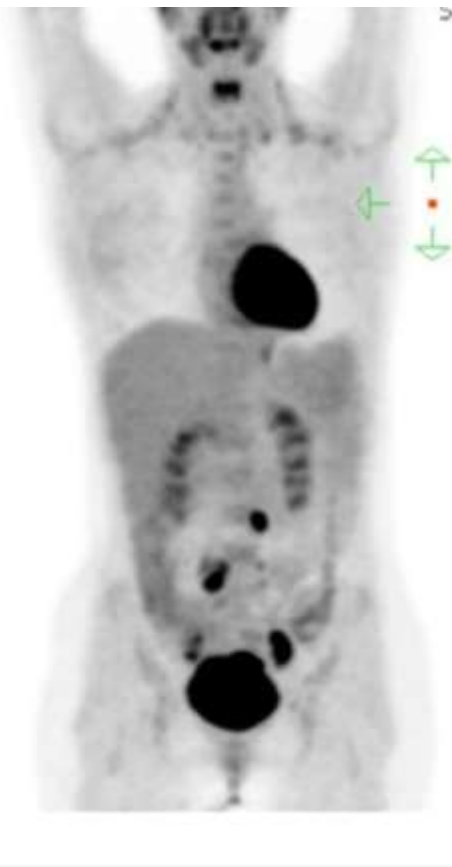
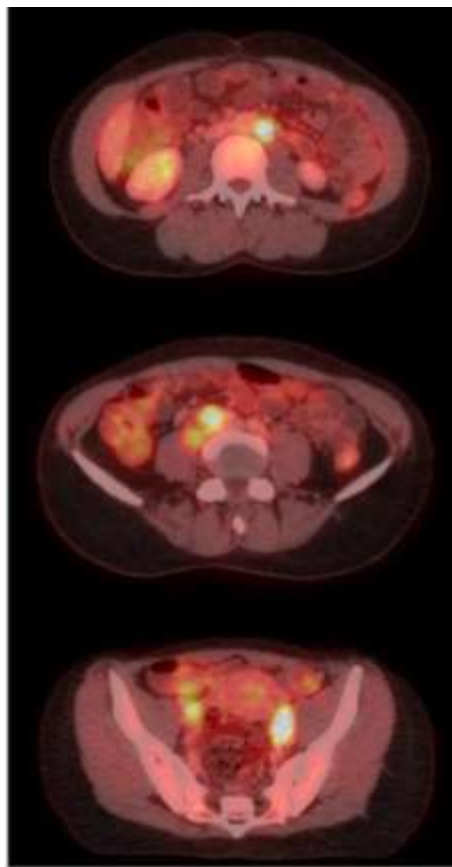
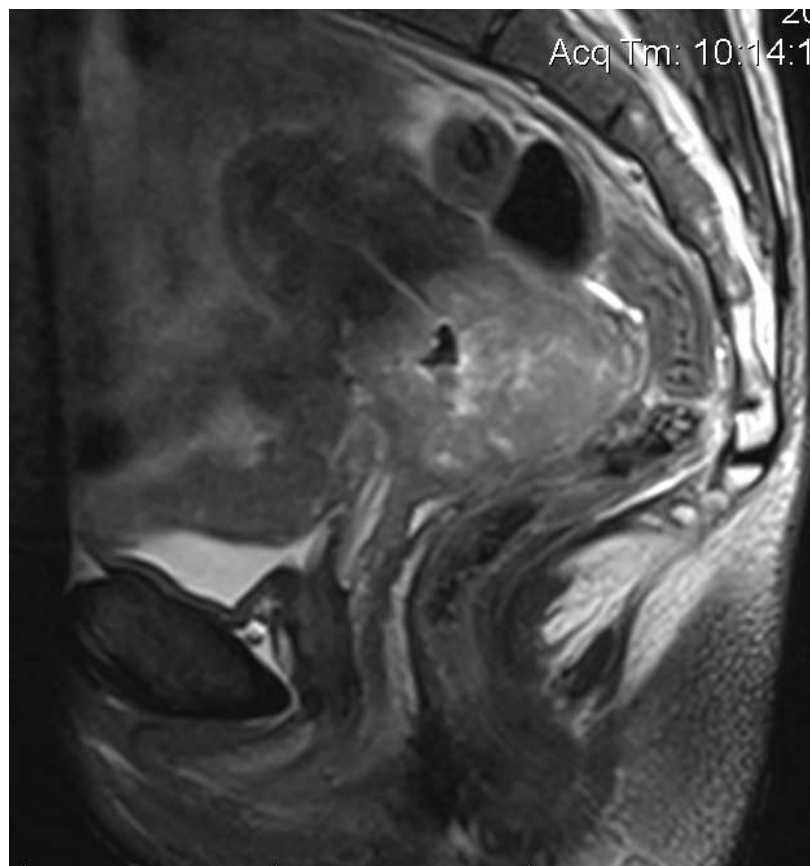
Prin

Sekundární ch. toxicita



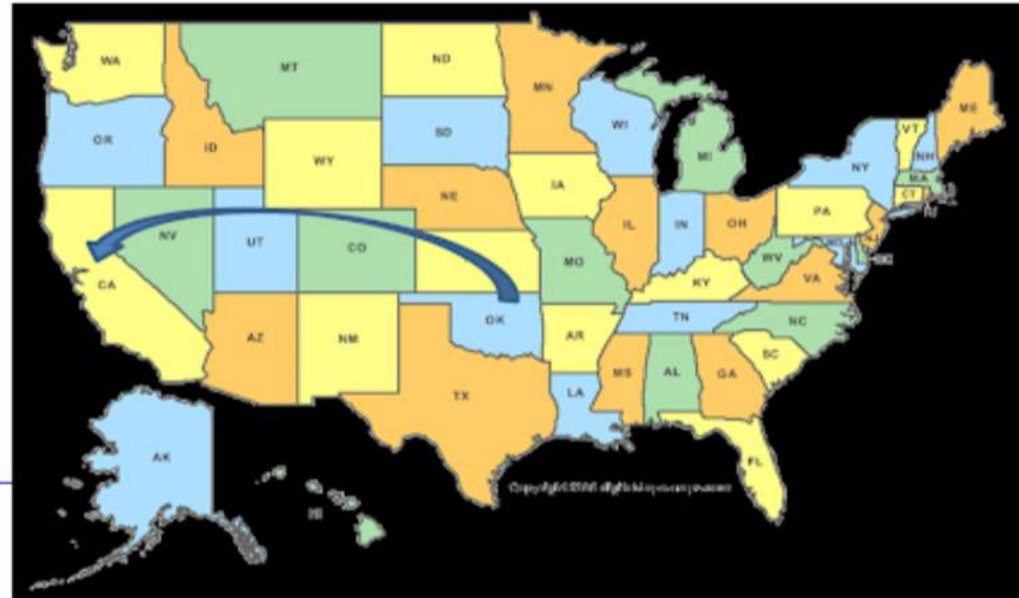
pokročilé stadium IIB - IVA

Stadium???



Onkogynekologická centra celkem				Fakultní nemocnice Hradec Králové			
Klinické stadium	5leté přežití, % (95% interval spolehlivosti)				5leté přežití, % (95% interval spolehlivosti)		
	Celkové	Relativní	Počet pacientek		Celkové	Relativní	Počet paciente
Všechna stadia	65,2 % (63,7; 66,6)	68,0 % (66,5; 69,5)	6 754		67,8 % (61,0; 73,7)	70,3 % (63,2; 76,3)	378
Stadium I	89,4 % (88,0; 90,7)	92,4 % (90,9; 93,7)	3 231		86,9 % (74,6; 93,4)	89,0 % (75,4; 95,3)	102
Stadium II	59,1 % (55,4; 62,7)	63,8 % (59,7; 67,6)	1 082		63,5 % (50,2; 74,1)	67,7 % (53,1; 78,7)	97
Stadium III	48,1 % (45,0; 51,1)	50,6 % (47,4; 53,8)	1 501		57,9 % (43,6; 69,9)	61,5 % (45,8; 73,8)	87
Stadium IV	13,3 % (10,7; 16,2)	14,3 % (11,5; 17,3)	727		23,2 % (13,3; 34,6)	24,2 % (13,9; 36,1)	80

Fenómén Willa Rogerse



"When the Okies left Oklahoma and moved to California, they raised the average intelligence level in both states."

Will Rogers

Diagnosis in the 70s



LOCALISED METASTATIC

Diagnosis in the 90s



LOCALISED METASTATIC

Zevní radioterapie

CT nebo PET/CT simulace
Vstupní MR pro potřeby BRT

radioterapie pánve (CTV)

- GTV + celá děloha
- pochva ≥ 3 cm pod tumor
- parametria
- uzliny presakrální, obturatorní, zevní a vnitřní ilické, společné ilické

+/- paraaortální uzliny

+/- tříselné uzliny (IIIA, IN+)

PTV

- 15-20 mm kolem GTV a dělohy
- 10-15 mm kolem pochvy a parametrií
- **ideálně 5 mm kolem uzlin**



denní IGRT !!!!

Zevní radioterapie

IMRT / VMAT

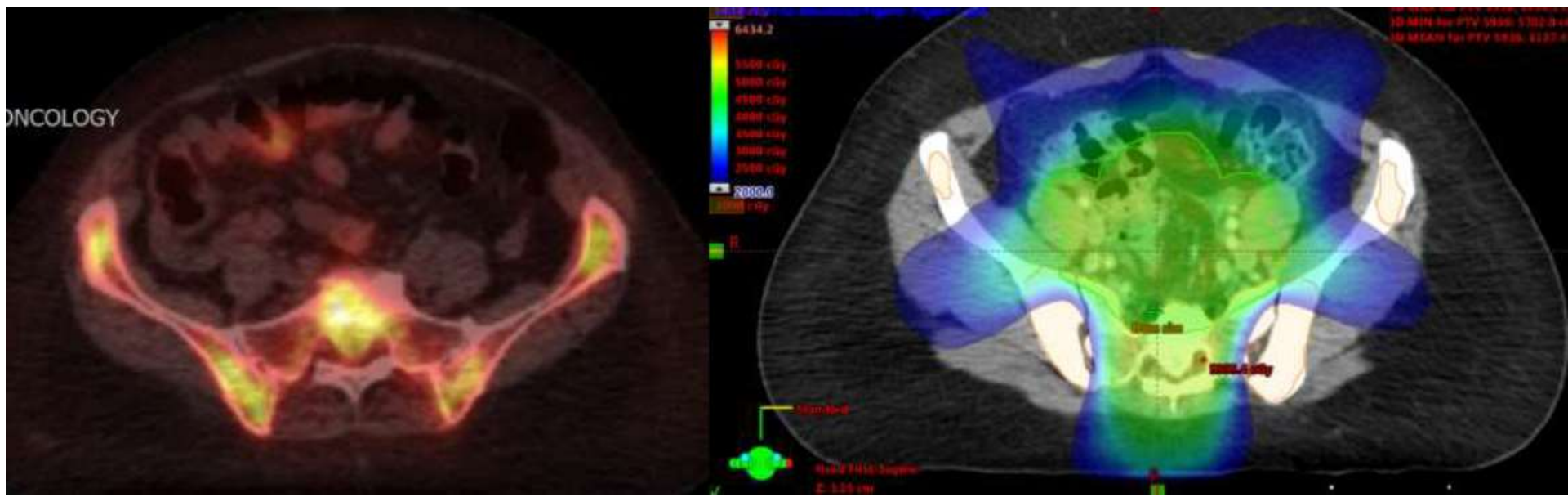


- Lepší homogenita
- Šetření OAR
- Menší GI a GU toxicita

IMRT / VMAT



- Riziko poddávkování GTV
- Nutnost precizní konturace
- Nutnost denní IGRT



Zevní radioterapie

Dávka zevní radioterapie

45Gy (40-50Gy)
na pánev +/- PALU +/- třísla

55-60Gy na neresekovanou
lymfadenopatii (SIB)

délka léčby do 55 dnů



Definitivní Radioterapie vs. Chemoradioterapie

STUDIE	N	STADIA	LÉČBA	
RTOG 90-01	388	IB-IIA ≥ 5cm, IIB-IVA	EFRT RT + Cis/FU	p=0.004
GOG 123 předoperační	369	IB ≥ 4 cm	RT RT + wCis	p=0.008
SWOG 8797 pooperační	243	IA2-IIA (R1, N+, parametria)	RT RT + Cis/FU	p=0.01
GOG 85	368	IIB, III, IVA	RT + H RT + Cis/FU	p=0.01
GOG 120	526	IIB, III, IVA	RT + H RT + wCis RT + Cis/FU/H	p=0.002
NCIC	253	IB-IVA ≥ 5cm, N+	RT RT + wCis	p=0.42

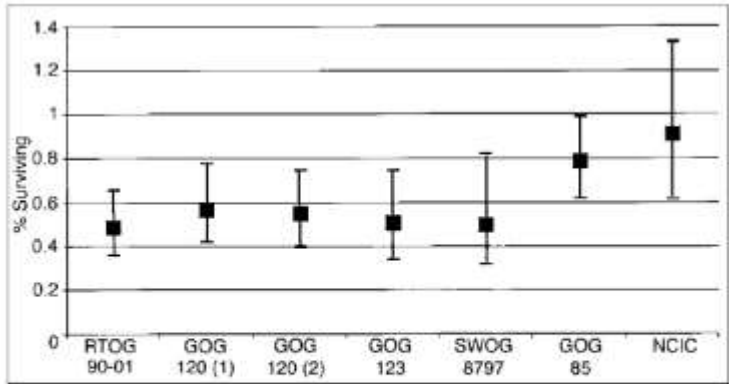


Fig 4. Relative risks of disease recurrence for the seven cisplatin-containing arms of six recent randomized clinical trials in patients with locally advanced cervical carcinoma (RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; GOG, Gynecologic Oncology Group; SWOG, Southwest Oncology Group; NCIC, National Institute of Cancer Canada).

Definitivní Radioterapie vs. Chemoradioterapie

STUDIE	N	STADIA	LÉČBA	p
RTOG 90-01	388	IB-IVA > 5cm IIB	CEPT	0.004
GOG 123 předoperační	369	IB		
SWOG 8797 pooperační	243	IA2 pa		
GOG 85	368	IIB		
GOG 120	526	IIB		
NCIC	253	IB-		

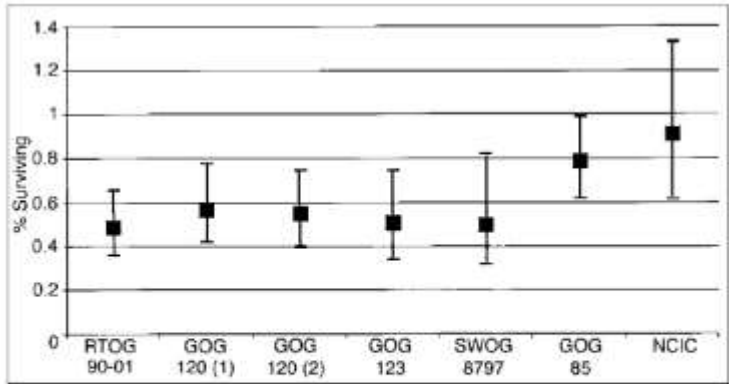


Fig 4. Relative risks of disease recurrence for the seven cisplatin-containing arms of six recent randomized clinical trials in patients with locally advanced cervical carcinoma (RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; GOG, Gynecologic Oncology Group; SWOG, Southwest Oncology Group; NCIC, National Institute of Cancer Canada).

Pelvic Failures (First Site)

	<u>Cisplatin-Based Chemotherapy</u>		<u>Non Cisplatin Control</u>	
	<i>Total # Pts</i>	<i>% Pelvic Failures</i>	<i>Total # Pts</i>	<i>% Pelvic Failures</i>
<i>GOG 85</i>	177 (CF)	25%	191 (HU)	30%
<i>GOG 120</i>	176 (WC)	19%	177 (HU)	30%
<i>GOG 120</i>	173 (HFC)	20%		
<i>RTOG 90-01</i>	193	19%	193	35%
<i>NCI-C</i>	126	27%	123	33%
TOTAL	1155	19%	986	32%

Cisplatina vs. fluorouracil

- **GOG 165:** 316 pacientek IIB-IVA, klinicky negativní PA uzliny
 - Rameno A: RT+BRT + weekly cisDDP 40mg/m², 6 cyklů
 - Rameno B: RT+BRT+ kontinuální i.v. 5-FU 225mg/m² D1-5, po 6 týdnů
- EBRT 45Gy + LDR BRT (40Gy) nebo HDR BRT (5x6 Gy)
- Poprvé preskripce 85Gy do bodu A, poprvé také HDR brachyterapie
- Ukončena předčasně po interim analýze (o 35% více selhání v rameni s FU)
 - Selhání v pánvi stejné, ale při FU více distančních selhání

Weekly cisplatina 40mg/m² (6 cyklů) proto považována za standard

Gemcitabine trial

515 pacientek
FIGO IIB - IVA
2002-2004

PALN+ Exclusion kritérium

Medián sledování: 47 m

Primární cíl: 3x PFS
Sekundární cíl: OS, TTP, ...

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
C
E

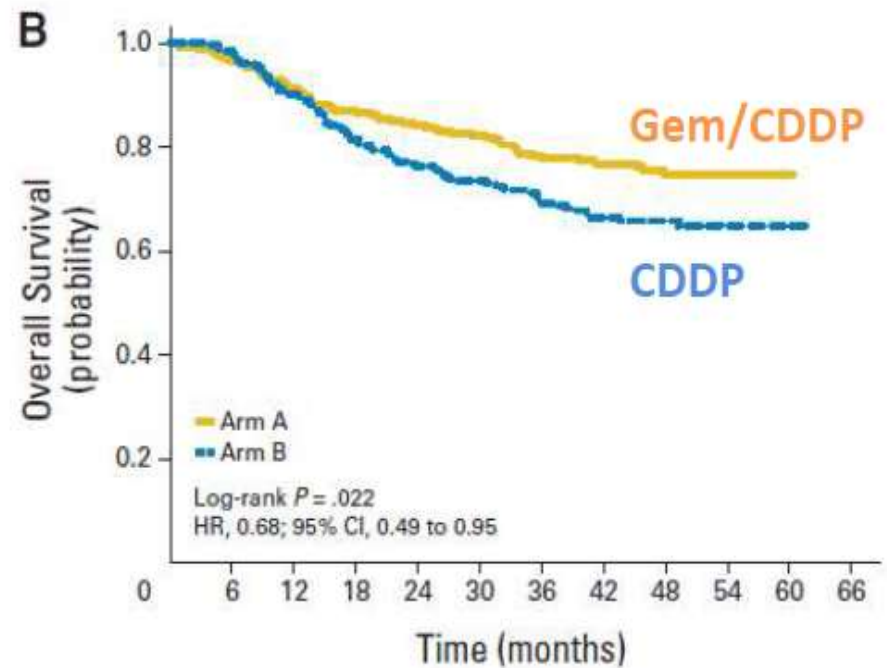
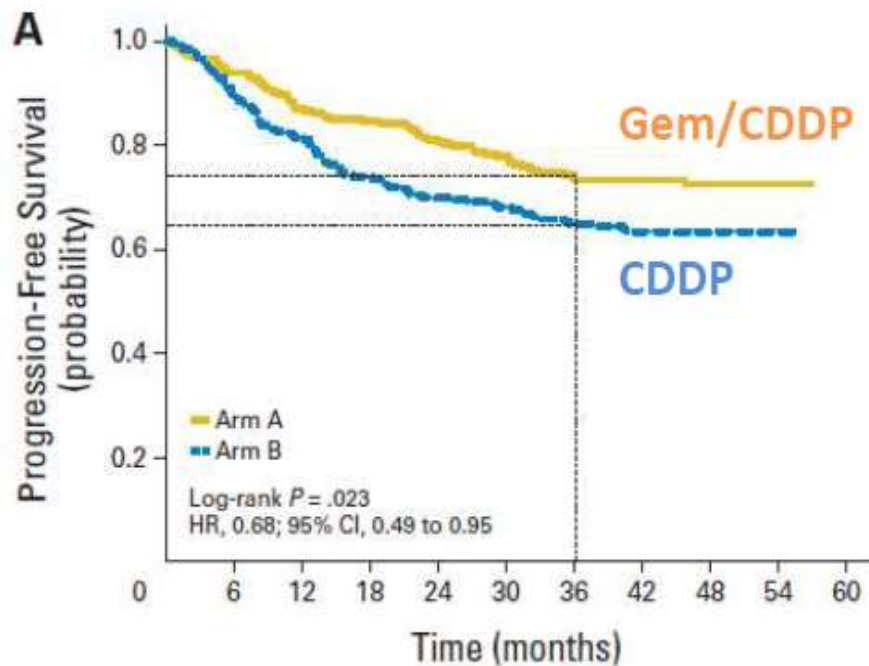
WPRT + **weekly cisDDP**
➤ brachyterapie

WPRT + **weekly gem/cisDDP**
➤ brachyterapie
➤ **2 x gem/cisDDP**

Gemcitabine trial

515 pacientek

R



Median sledovani: 47 m

Primární cíl: 3x PFS

Sekundární cíl: OS, TTP, ...

C

E

OUTBACK trial

926 pacientek
FIGO IB1N+,IB2-IVA



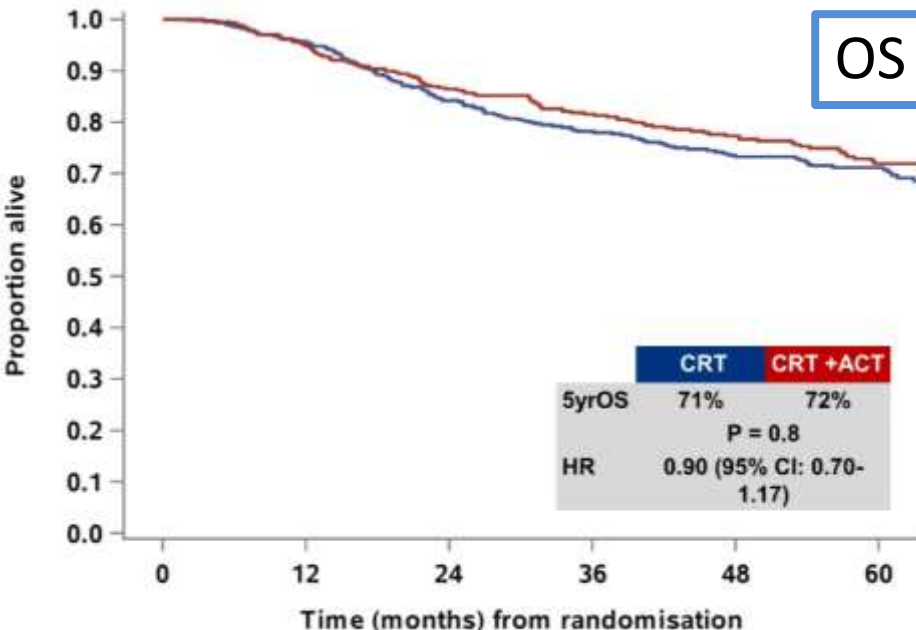
Primární cíl: OS
Sekundární cíl: PFS, toxicita,
QOL

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
C
E

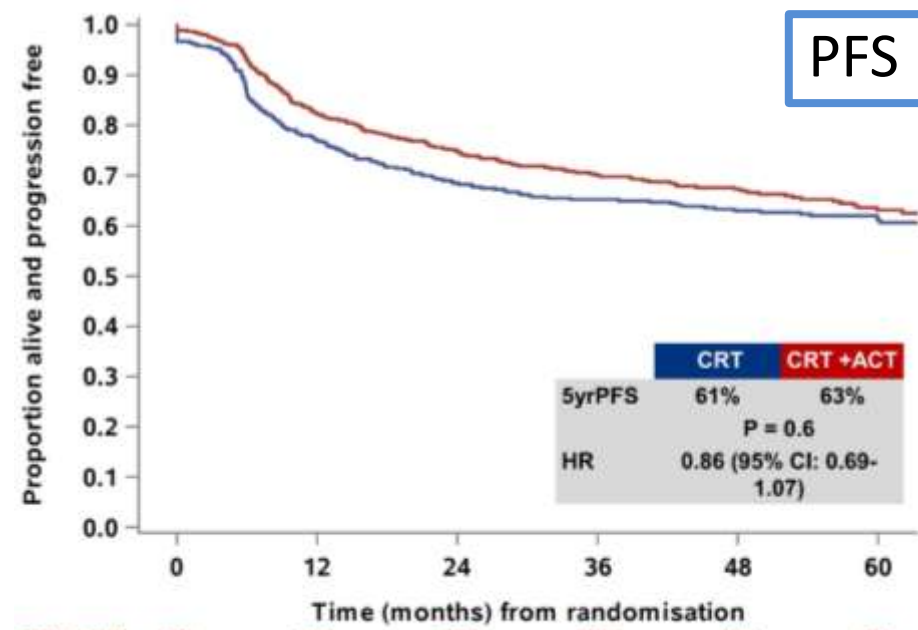
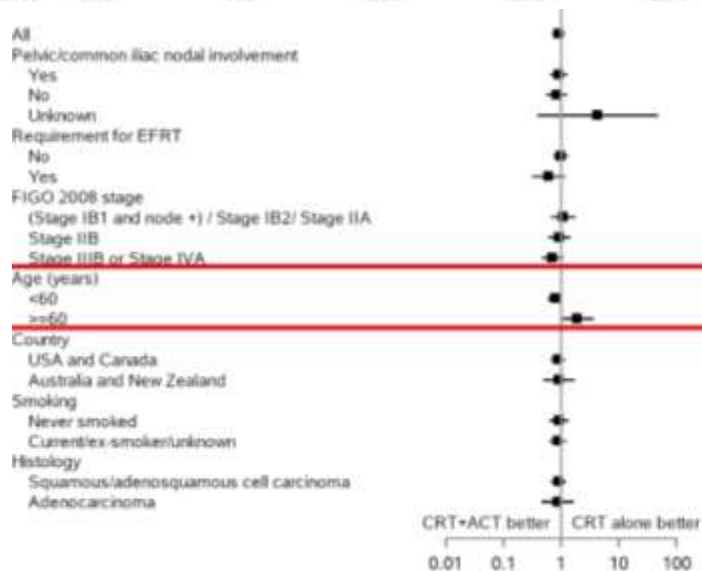
WPRT + weekly cisDDP
➤ brachyterapie

WPRT + weekly cisDDP
➤ brachyterapie
➤ **4 x paclitaxel/CBDCA**

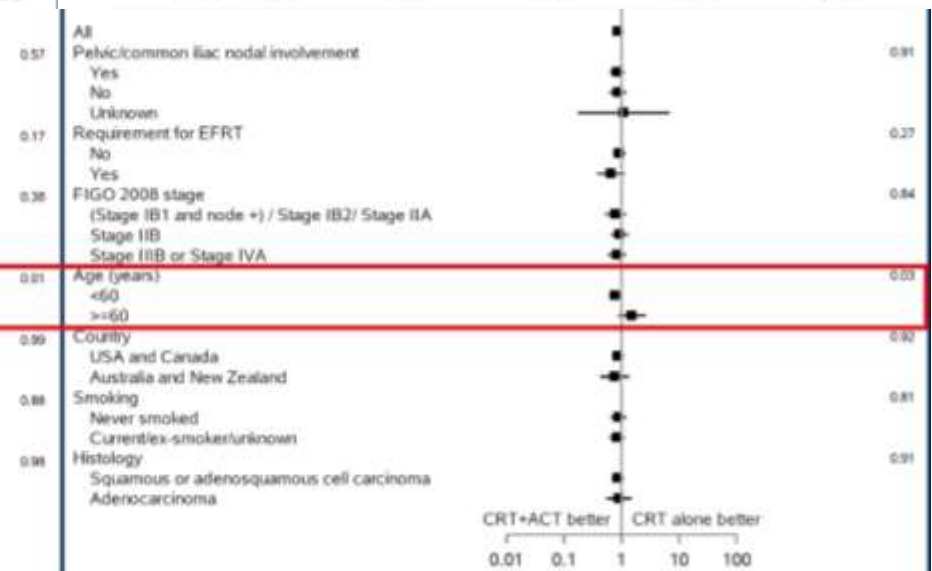
OUTBACK trial – ASCO 2021



CRT+ACT	463	403	347	307	245	149
CRT	456	417	343	306	244	164



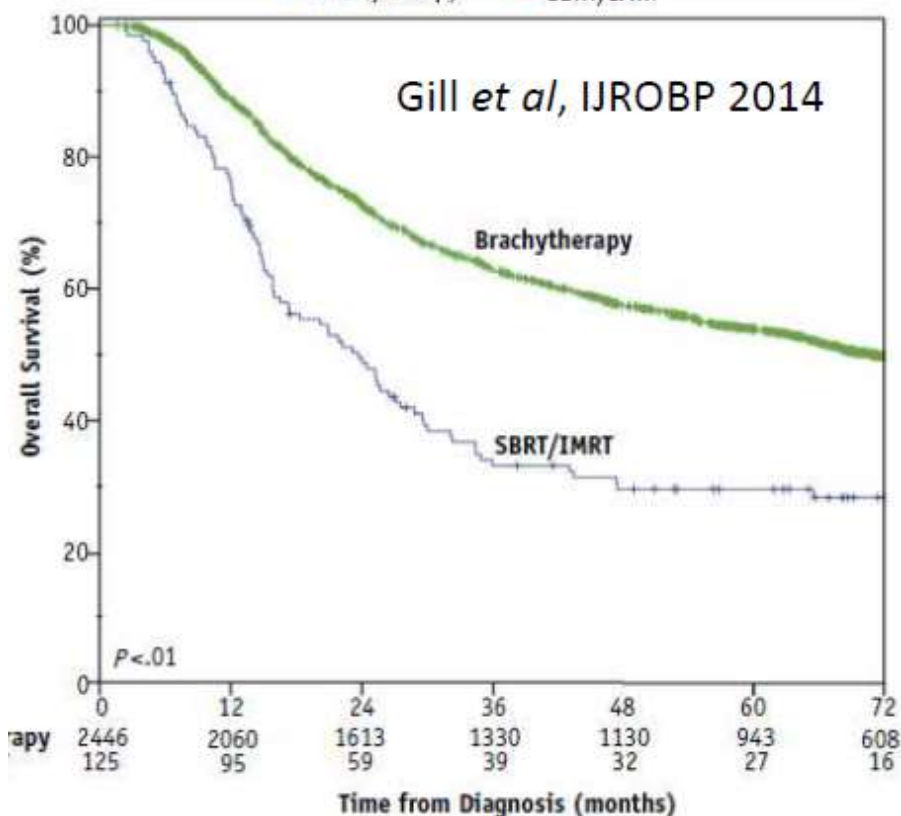
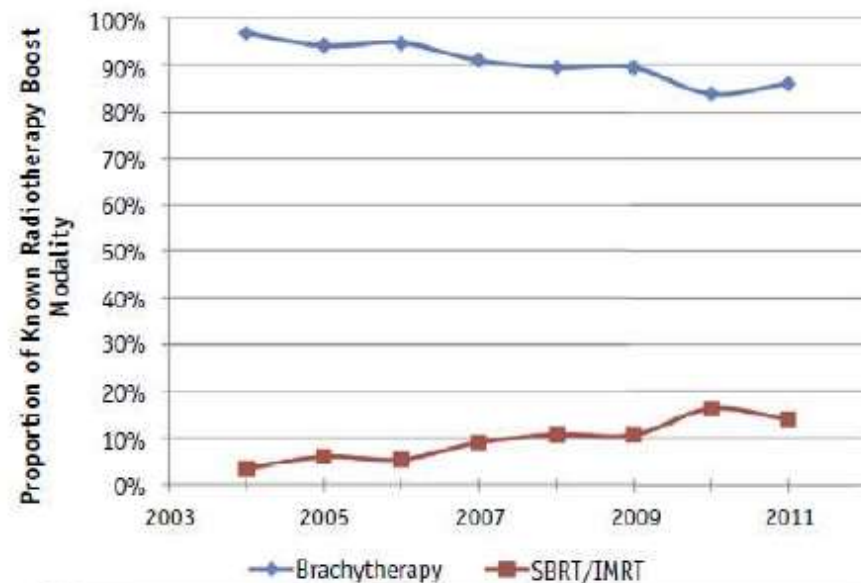
CRT+ACT	463	351	302	266	215	134
CRT	456	335	275	255	210	137

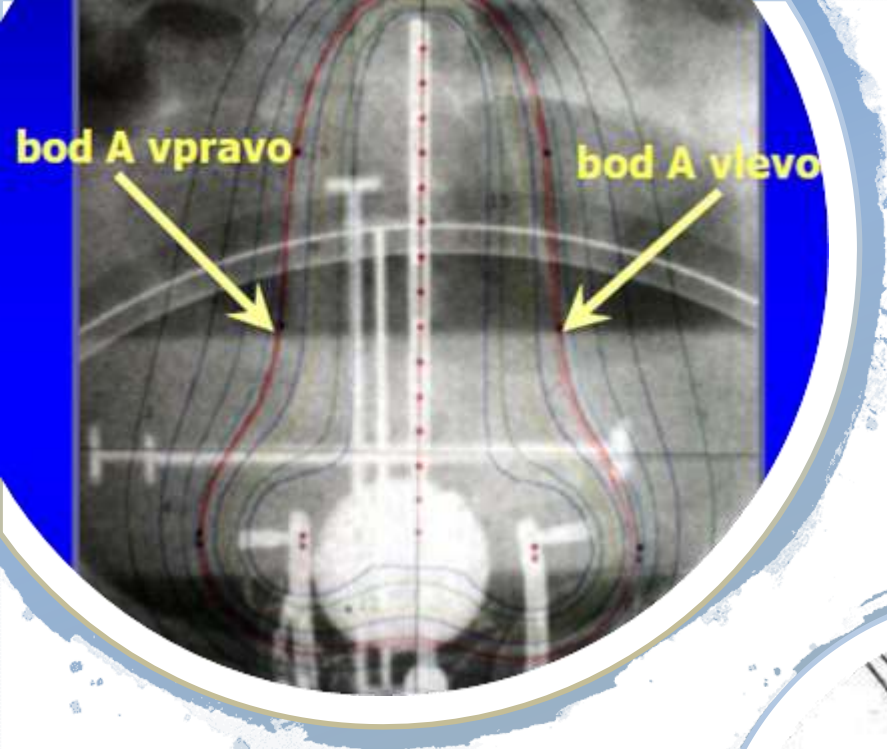


Typ boostu?

**NCDB analýza
7654 pacientek
2004-2011**

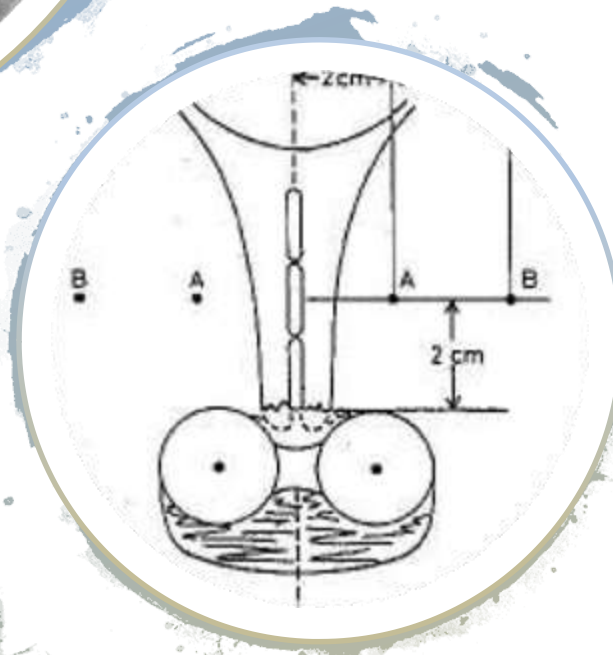
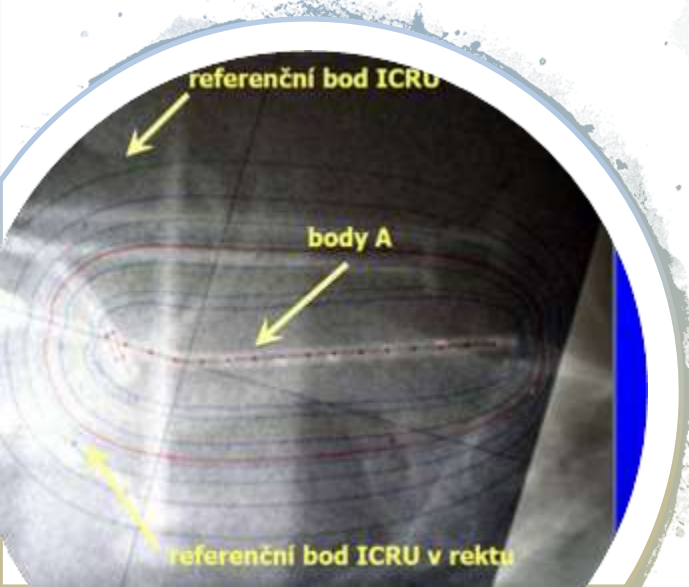
Použití SBRT/IMRT
zhoršilo přežití
více než vynechání
chemoterapie





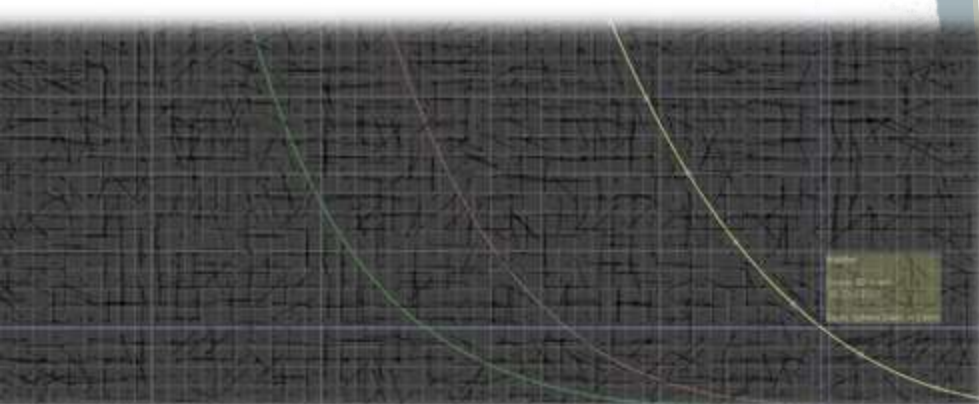
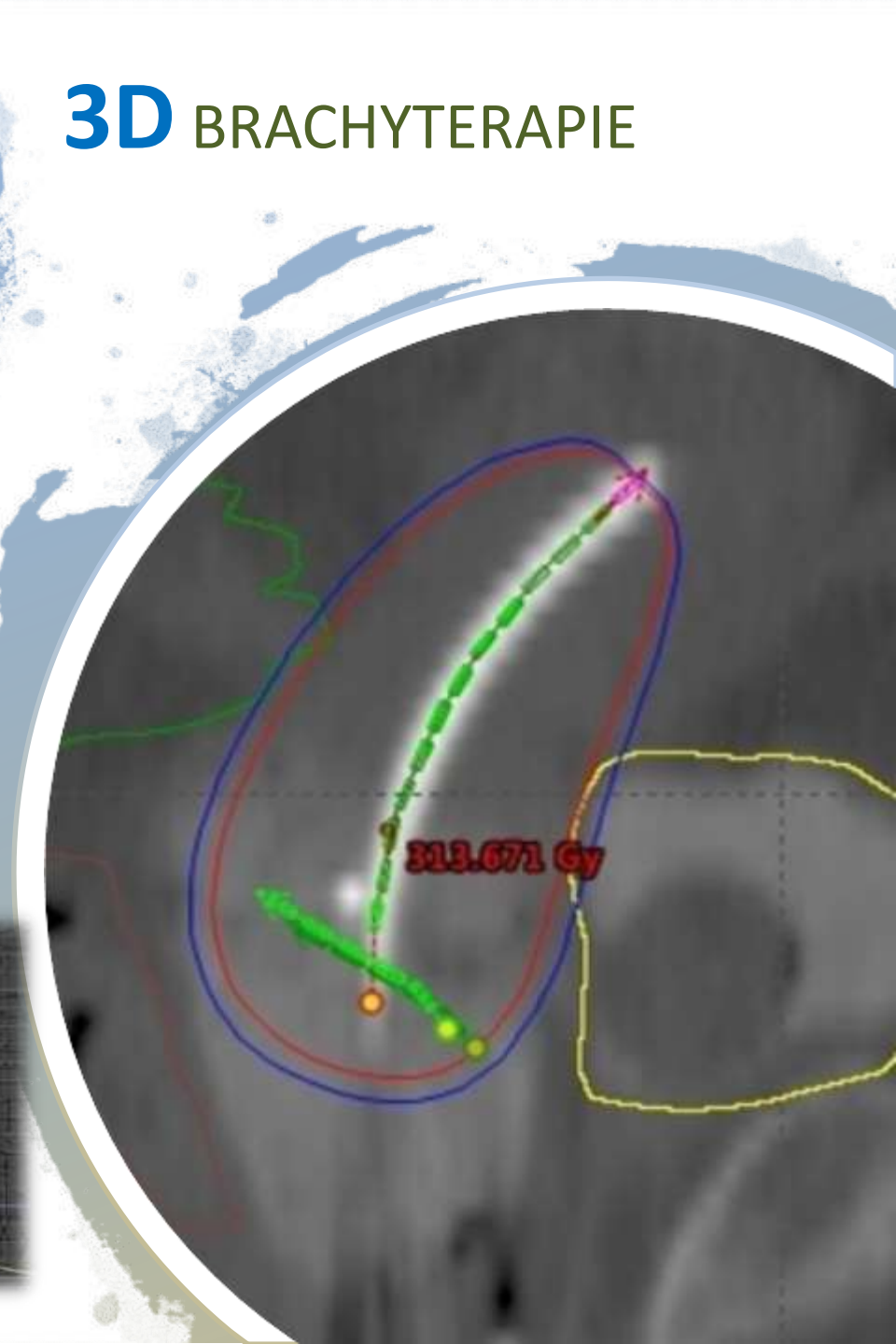
2D BRACHYTHERAPIE

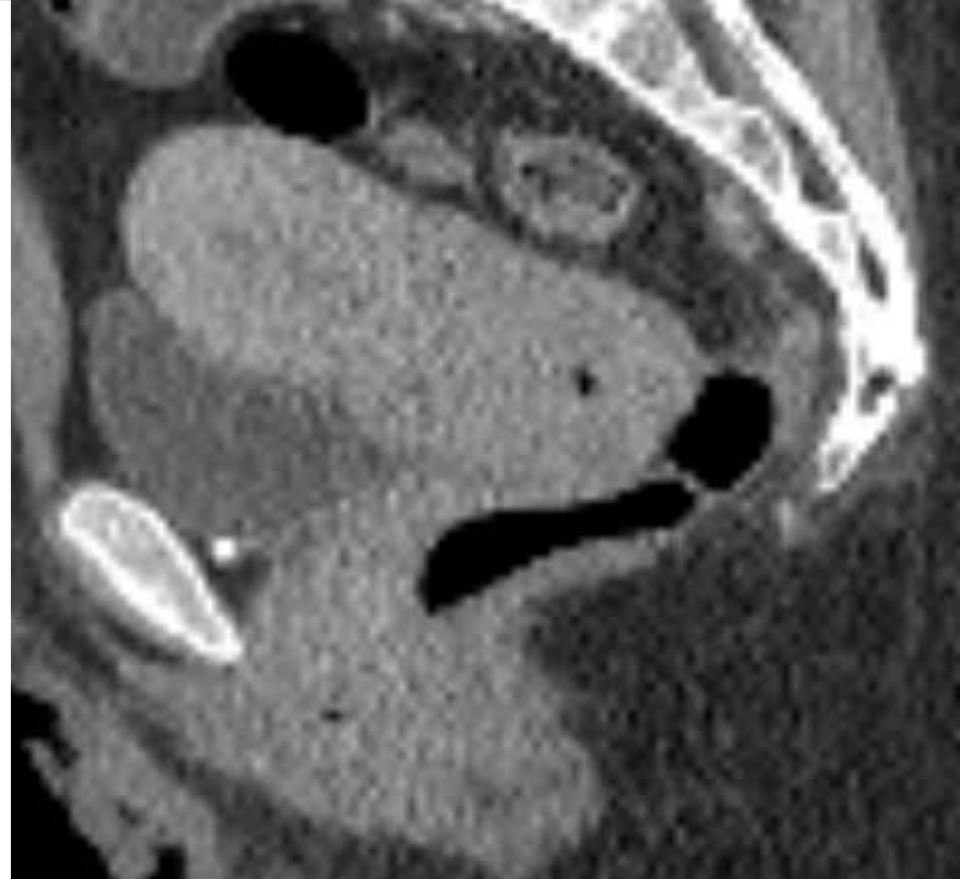
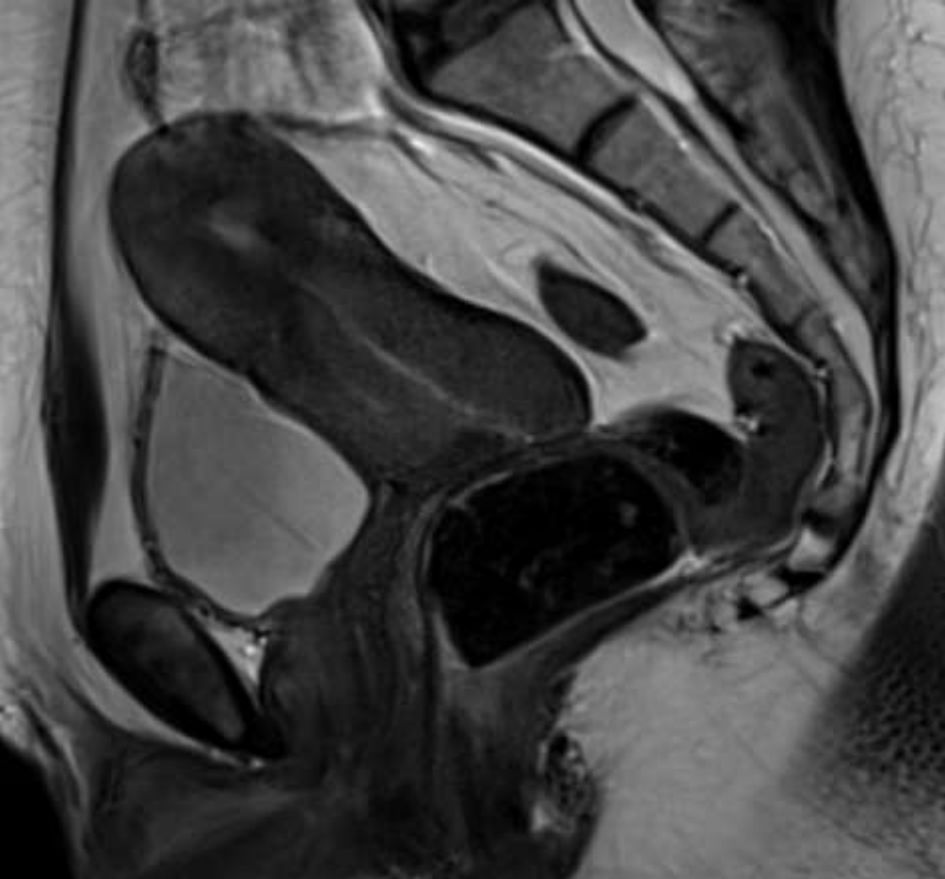
- na RTG snímcích
- předpis dávky do bodu A
- reportování dávky v referenčních bodech



3D BRACHYTHERAPIE

CT/MR
dávkově *objemové*
histogramy





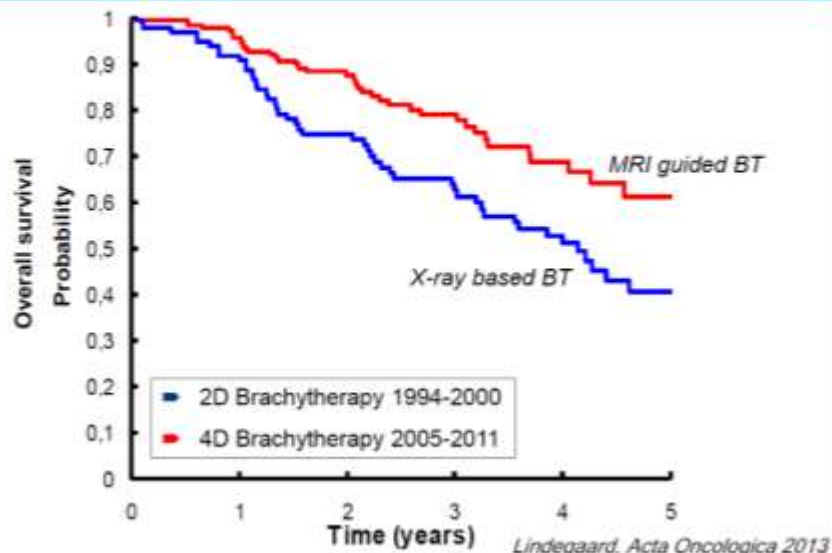
MR

vs.

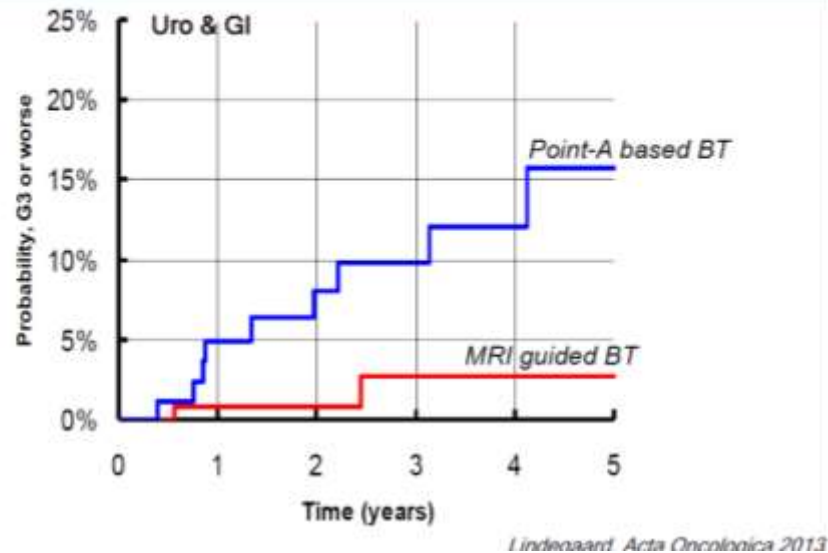
CT

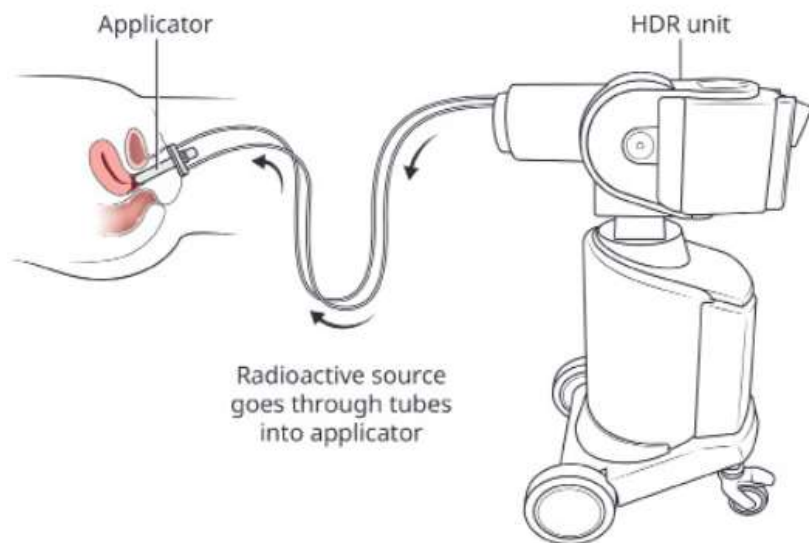
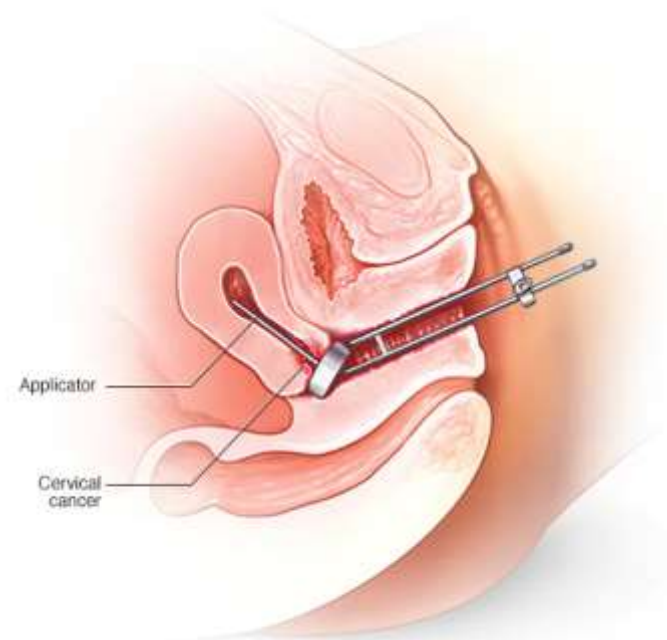
Adapativní 4D brachyterapie

Aarhus experience



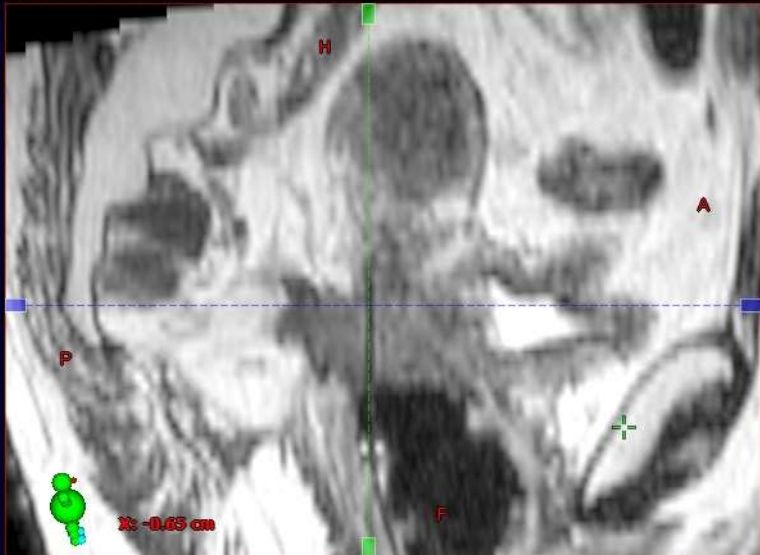
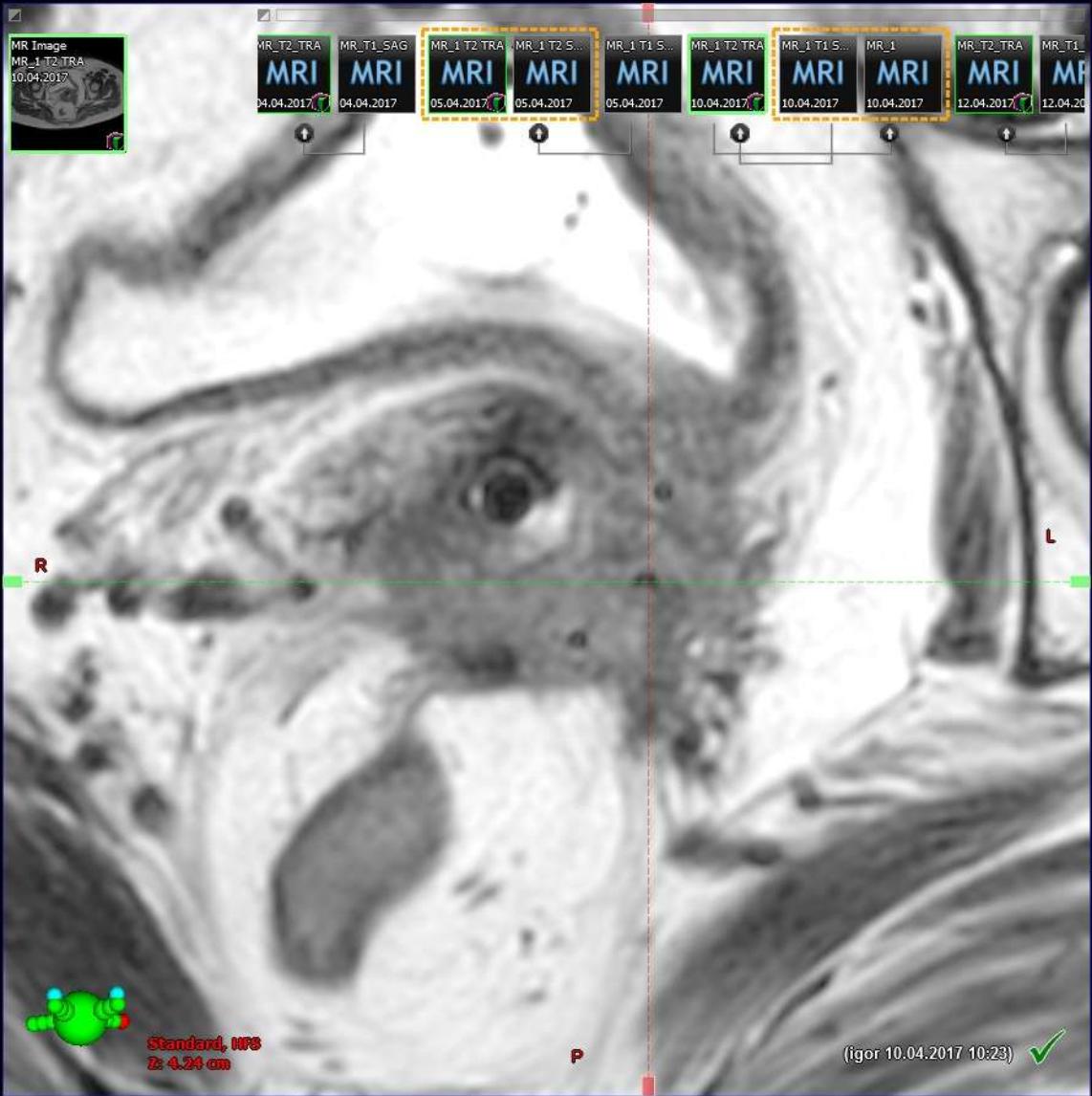
Aarhus experience – G3-4 morbidity



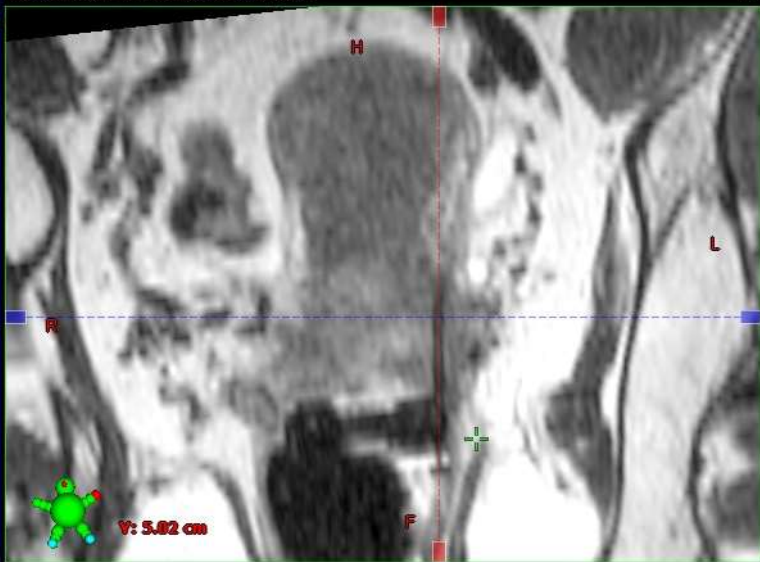


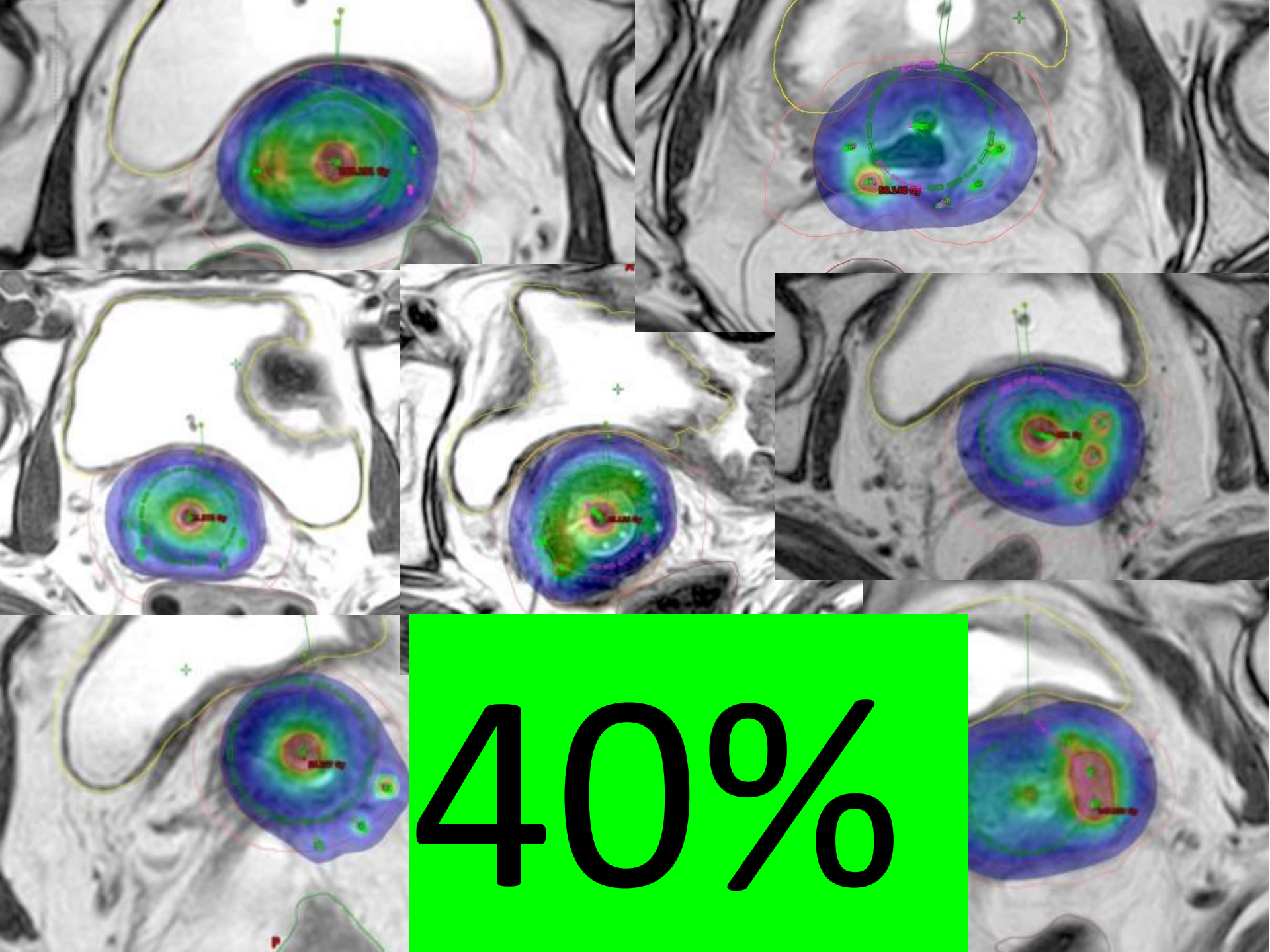
Transversal - MR_1 T2 TRA - 10.04.2017 09:00

Sagittal - MR_1 T2 TRA - 10.04.2017 09:00



Frontal - MR_1 T2 TRA - 10.04.2017 09:00





Studie, které (ne)změnily praxi v radioterapii karcinomu endometria





Histologie



Grade



Hloubka
invaze



LVSI



Velikost
Tumoru



Postižení
dolního
segmentu



Věk

Nízké riziko:

- stadium IA, G1-2, endometroidní



Operace samotná

Střední riziko:

- stadium IB, grade 1-2, endometroidní
- stadium IA, grade 3, endometroidní



Vaginální brachyterapie

Vyšší střední riziko: + rizikové faktory (LVSI)

Vysoké riziko:

- stadium IB, grade 3, endometroidní
- stadium II a III, endometroidní
- stadium I-III serózní a světlbuněčné



Radioterapie pánve



Radioterapie +/-
chemoterapie

PORTEC

715 patientek středního rizika (IB G1; IA/B G2, IA G3)

- Rameno A: TAH-BSO (bez LA) + sledování
- Rameno B: TAH-BSO (bez LA) + EBRT 46Gy
- Akutní toxicita signifikantně vyšší po EBRT (25% vs. 6%), $p < 0.001$
- Update 2011: Zlepšení 15-LR při EBRT (6% vs. 15.5%), $p < 0.0001$
- U pacientů bez EBRT nejčastější místo LR izolovaně v poševním pahýlu (74%)
- Neprokázáno zlepšení OS, CSS ani DM
- Signifikantně více inkontinencí, průjmů a úniků stolice při EBRT ($p < 0.01$)

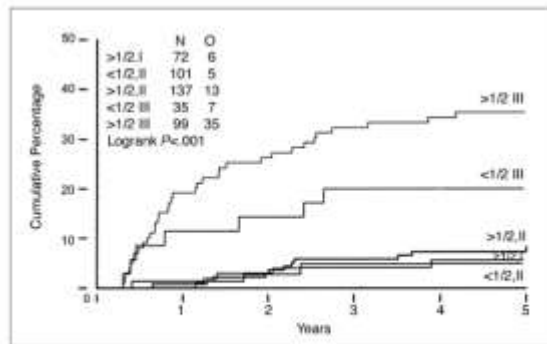


Fig 3. Probability of relapse according to prognostic group (grade and myometrial invasion combined). N, number; O, observed.

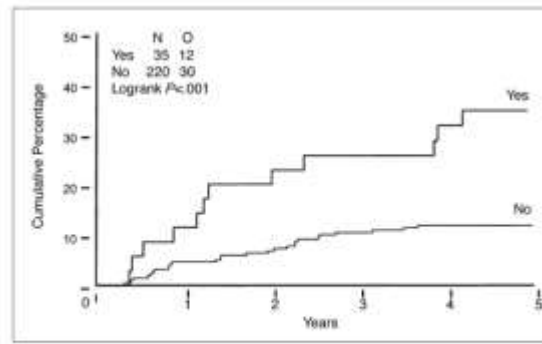
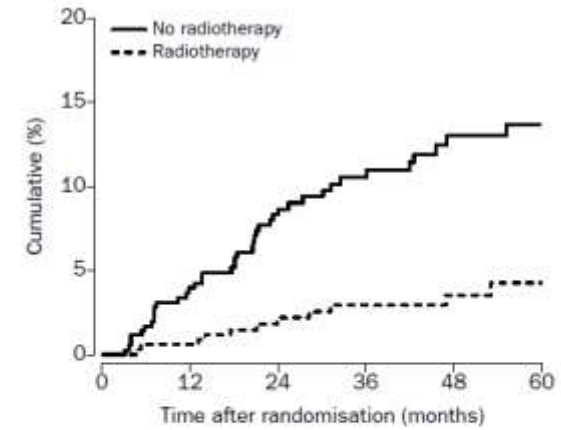


Fig 4. Probability of relapse for cases with deep myometrial invasion according to the presence (yes) or absence (no) of vascular space invasion. N, number; O, observed.



Numbers at risk

Radiotherapy	354	338	284	219	161	109
No radiotherapy	360	328	271	210	159	115

Figure 2: Probability of locoregional (vaginal or pelvic) relapse for patients assigned to postoperative radiotherapy or no further treatment

Creutzberg, Lancet 2000
 Creutzberg, JCO 2004
 Scholten, IJROBF 2005
 Creutzberg, IJROBF 2011
 Nout, JCO 2011

PORTEC-2

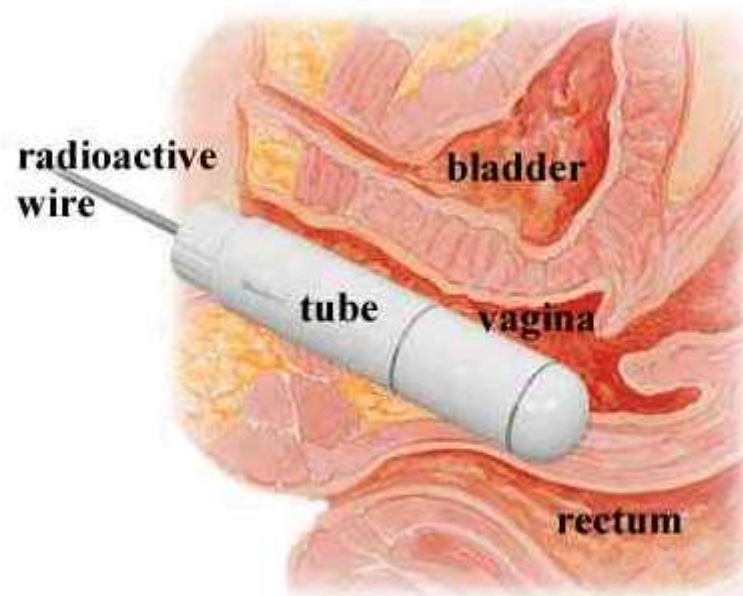
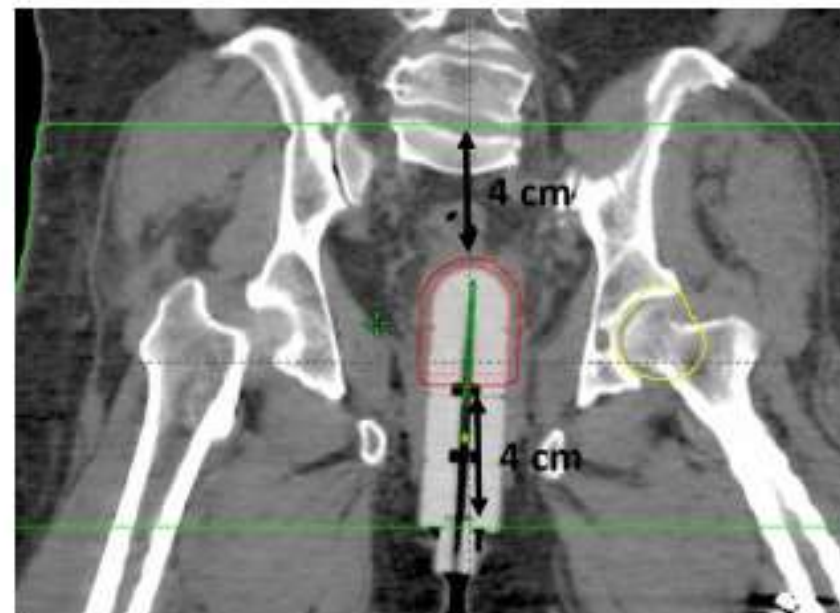
427 pacientek HIR (≥ 60 let IC/G1-2 nebo IB/G3; IIA/jakýkoliv věk a grade vyjma G3 s invazí $> 50\%$ myometria); bez rutinní LA; medián f/u 2.7 let

- Rameno A: TAH-BSO + EBRT (46Gy/23 frakcí)
 - Rameno B: TAH-BSO + VBT (90% HDR BT 3x7Gy do 0.5 mm 1x týdně)
-
- 5-VR: 1.8% při VBT vs. 1.6% při EBRT ($p=0.74$)
 - 5-LRR (vaginální + pánevní): 5.1% při VBT vs. 2.1% při EBRT ($p=0.17$)
 - Izolovaná pánevní rekurence: 1.5% při VBT vs. 0.5% při EBRT ($p=0.30$)
 - 5-DM: 8.3% při VBT vs. 5.7% při EBRT ($p=0.46$)
 - 5-OS: 85% při VBT vs. 80% při EBRT ($p=0.57$)
 - 5-DFS: 83% při VBT vs. 78% při EBRT ($p=0.74$)
 - Signifikantně více G1/2 GI toxicity při EBRT (54% vs. 13%)

CAVE: 92% pacientek bylo G1/2; nebyl hodnocen vliv LVSI

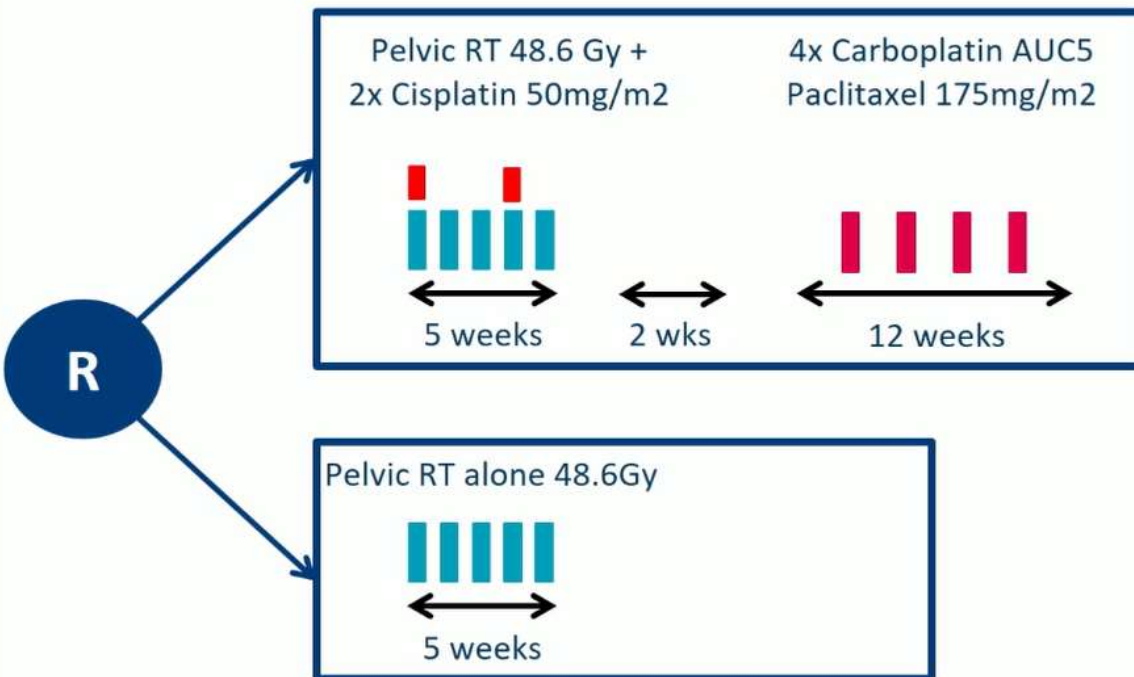
Nout, JCO 2009

Nout, Lancet 2010



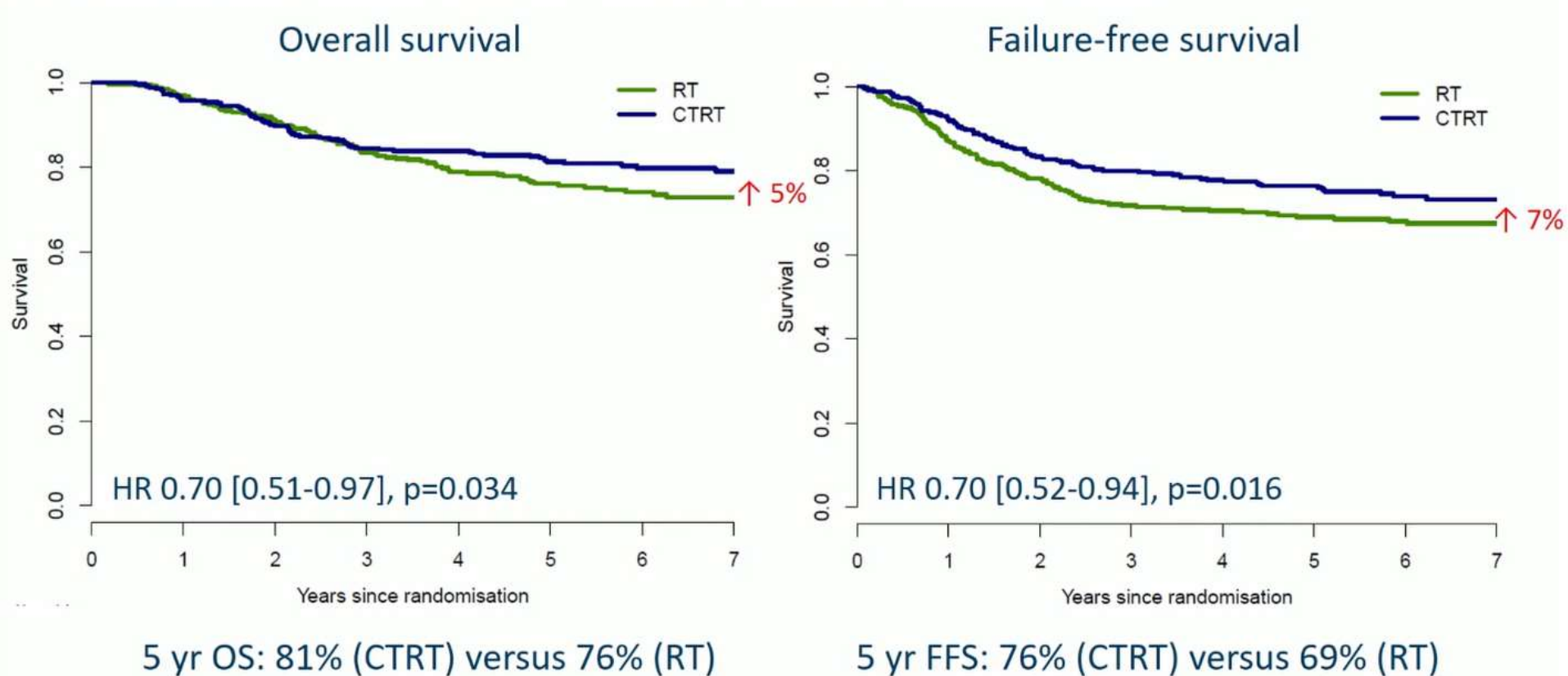
PORTEC 3 (2006 - 2018)

➤ High risk Endometrial Cancer (HREC)



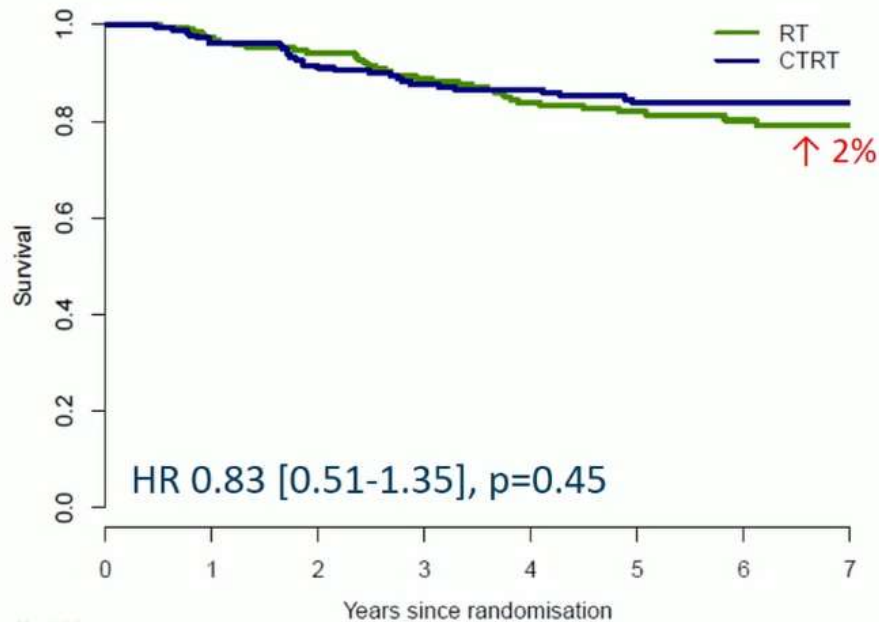
- Stage I grade 3, with deep invasion or LVSI+
- Stage II - III
- Stage I-III serous or clear cell cancers (>25%)

PORTEC 3 (FU 6y)



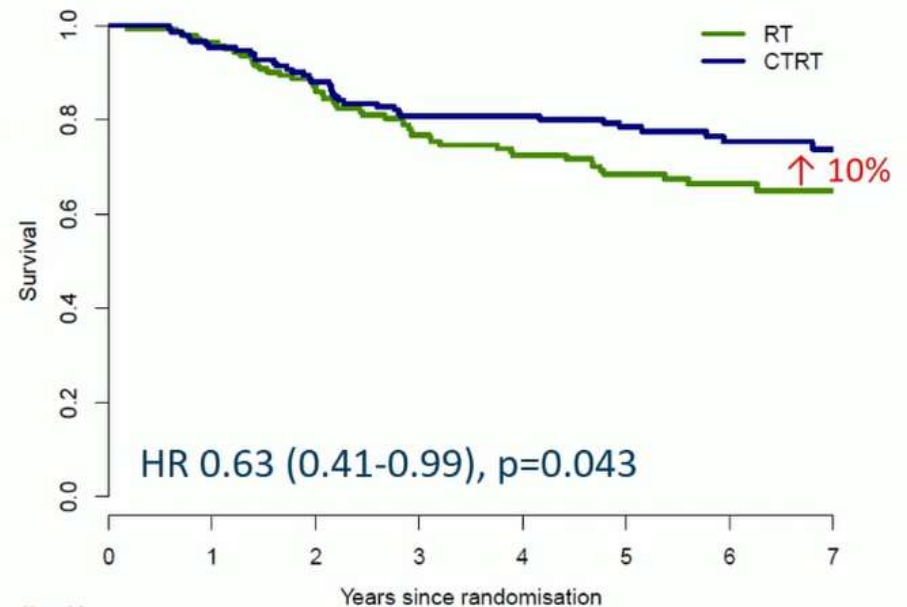
PORTEC 3 (FU 6y)

Stages I-II



5 yr OS: 84% (CTRT) versus 82% (RT)

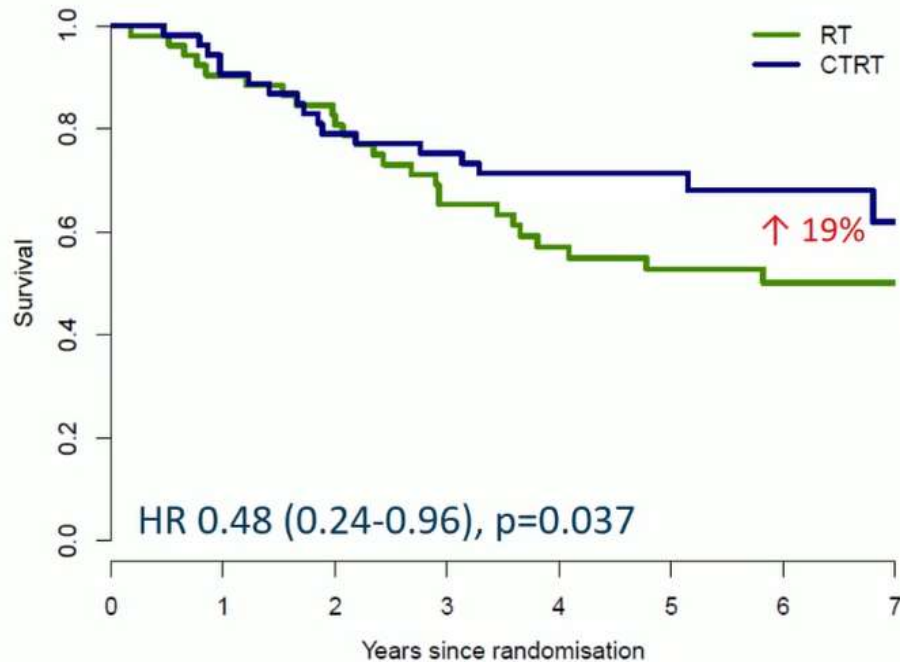
Stage III



5 yr OS: 78% (CTRT) versus 68% (RT)

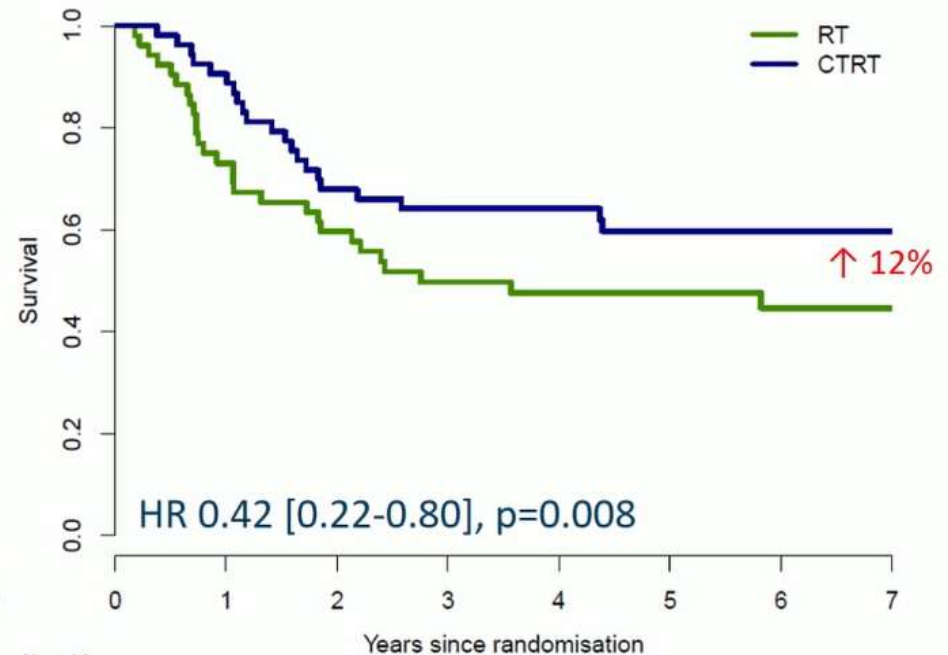
PORTEC 3 (FU 6y)

OS for serous cancers



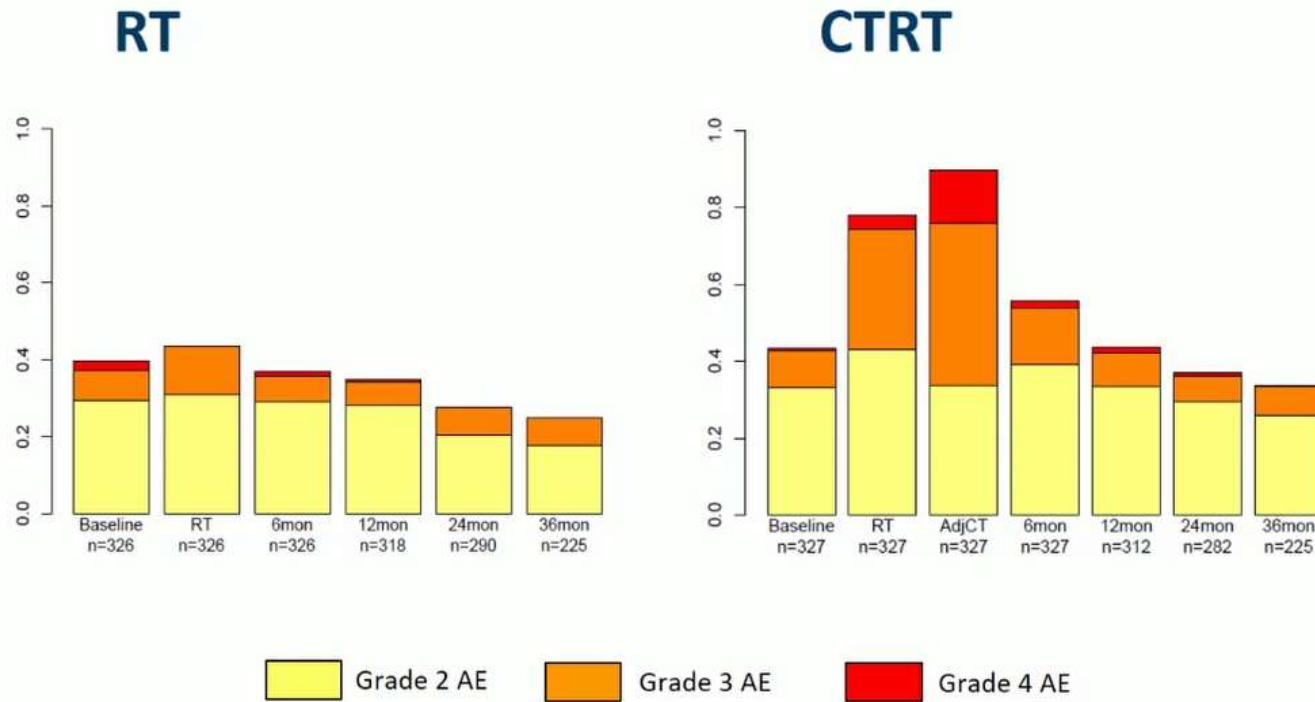
5 yr OS: 71.4% (CTRT) versus 52.8% (RT)

FFS for serous cancers



5 yr FFS: 59.7% (CTRT) versus 47.9% (RT)

PORTEC 3 (FU 6y)



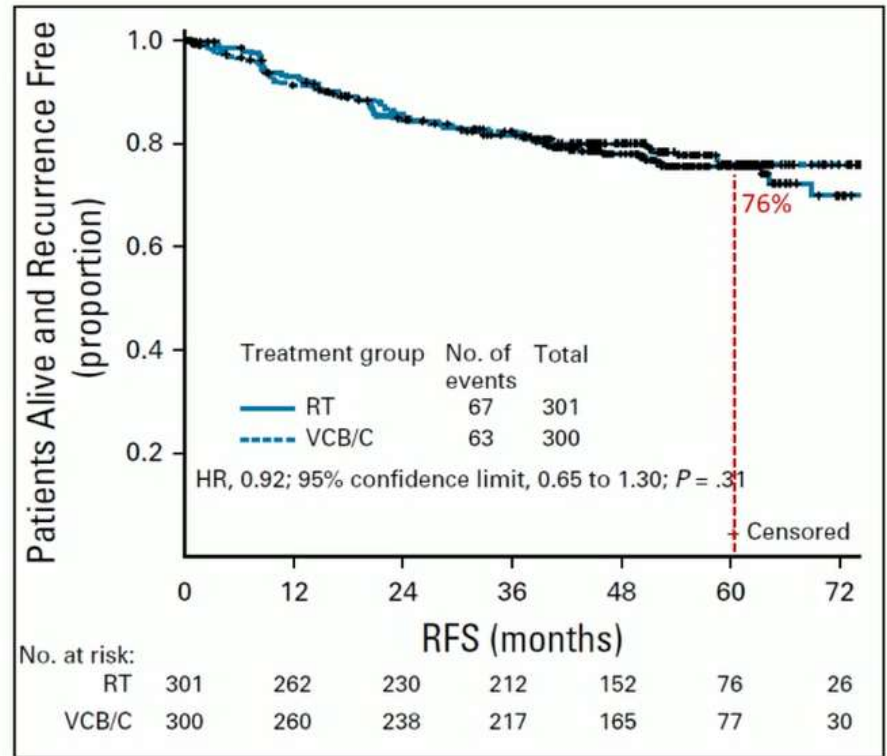
GOG 249

GOG-249

- Stage I-II EC with HIR factors
- Stage I-II serous / clear cell

R  Pelvic RT
3x carboplatin
& paclitaxel + VBT

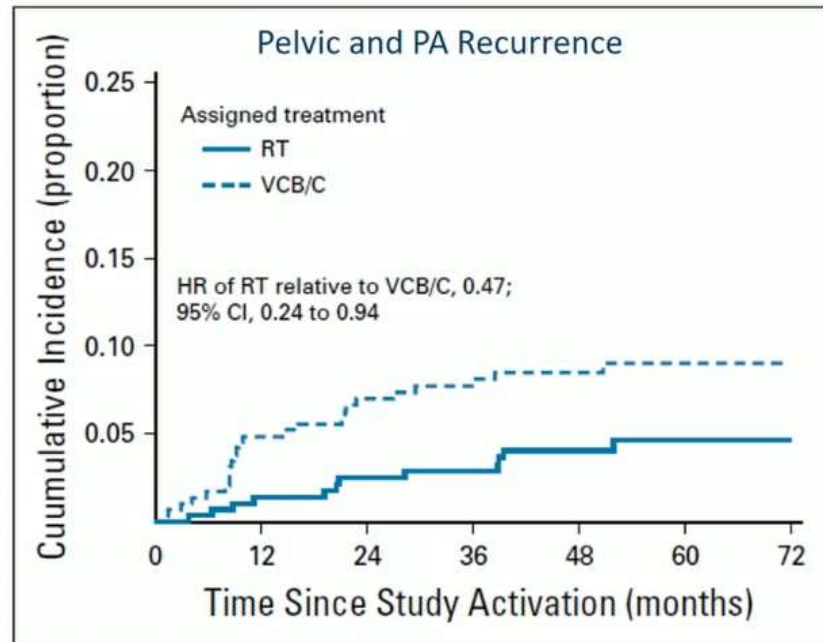
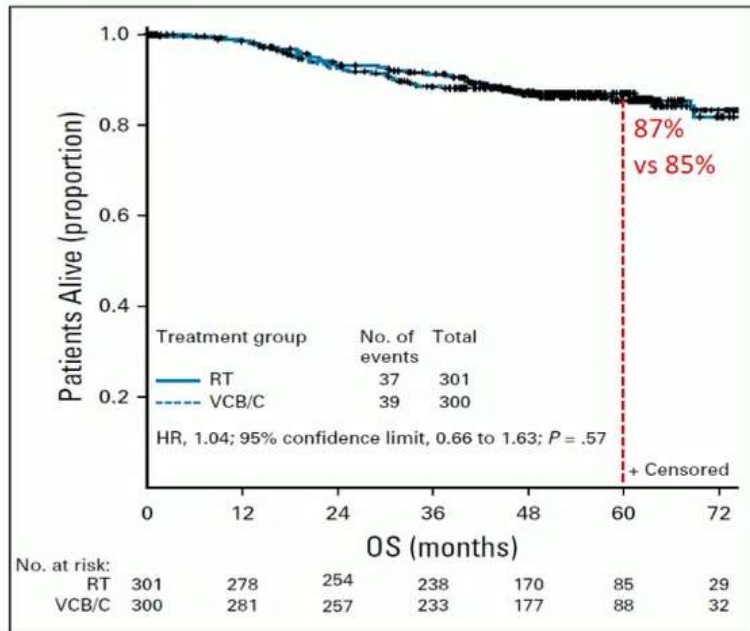
N=601



Median follow-up 53 months

Randall, JCO 2019

GOG 249



GOG 258

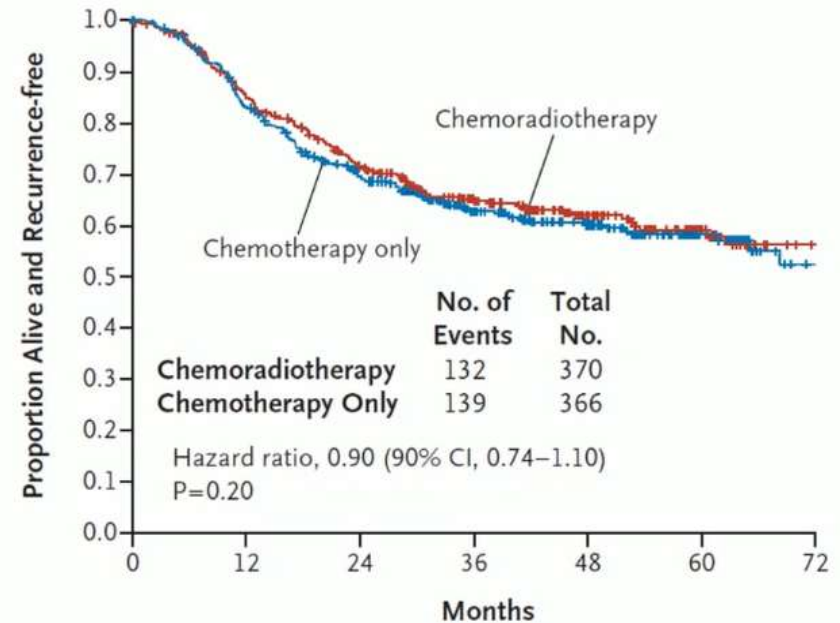
GOG 258

- Stage III-IVA

R $\left\{ \begin{array}{l} \text{Pelvic RT + 2x cisplatin} \\ \text{-> 4x carboplatin} \\ \text{\& paclitaxel} \\ \text{6x carboplatin} \\ \text{\& paclitaxel} \end{array} \right.$

Completed accrual 2014

N=804



No. at Risk

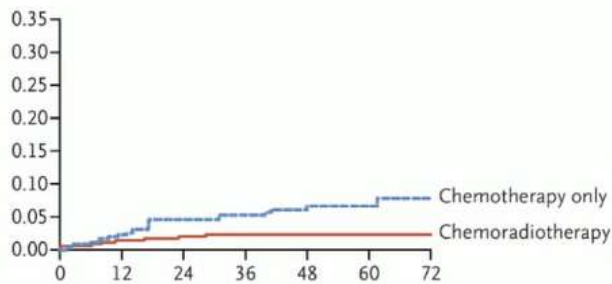
Chemoradiotherapy	370	295	235	164	103	45	19
Chemotherapy only	366	293	230	159	113	55	17

Median follow-up 47 months

Matei, NEJM 2019

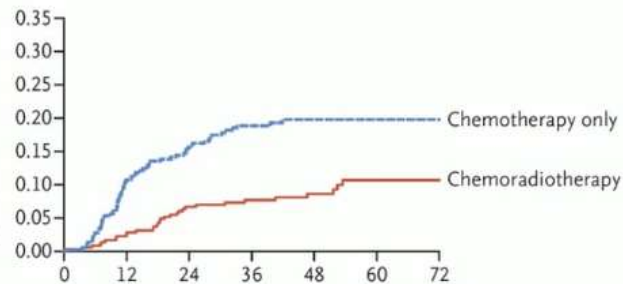
GOG 258

Vaginal Recurrence



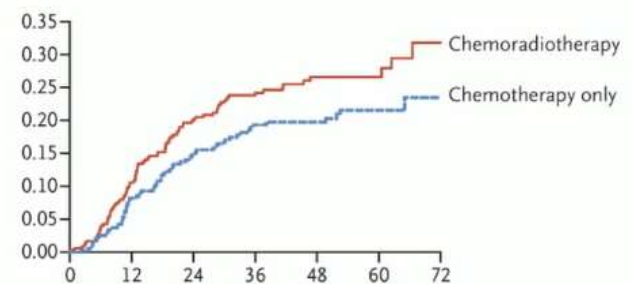
C-RT vs. CT : HR=0.36 (CI: 0.16-0.82)

Pelvic and PA Recurrence



C-RT vs. CT : HR=0.43 (CI: 0.28-0.66)

Distant Recurrence



C-RT vs. CT : HR=1.36 (CI: 1.00-1.86)

- Significantly better pelvic/para-aortic control with RT-CT vs CT

Závěry (PORTEC3, GOG 249, GOG 258)

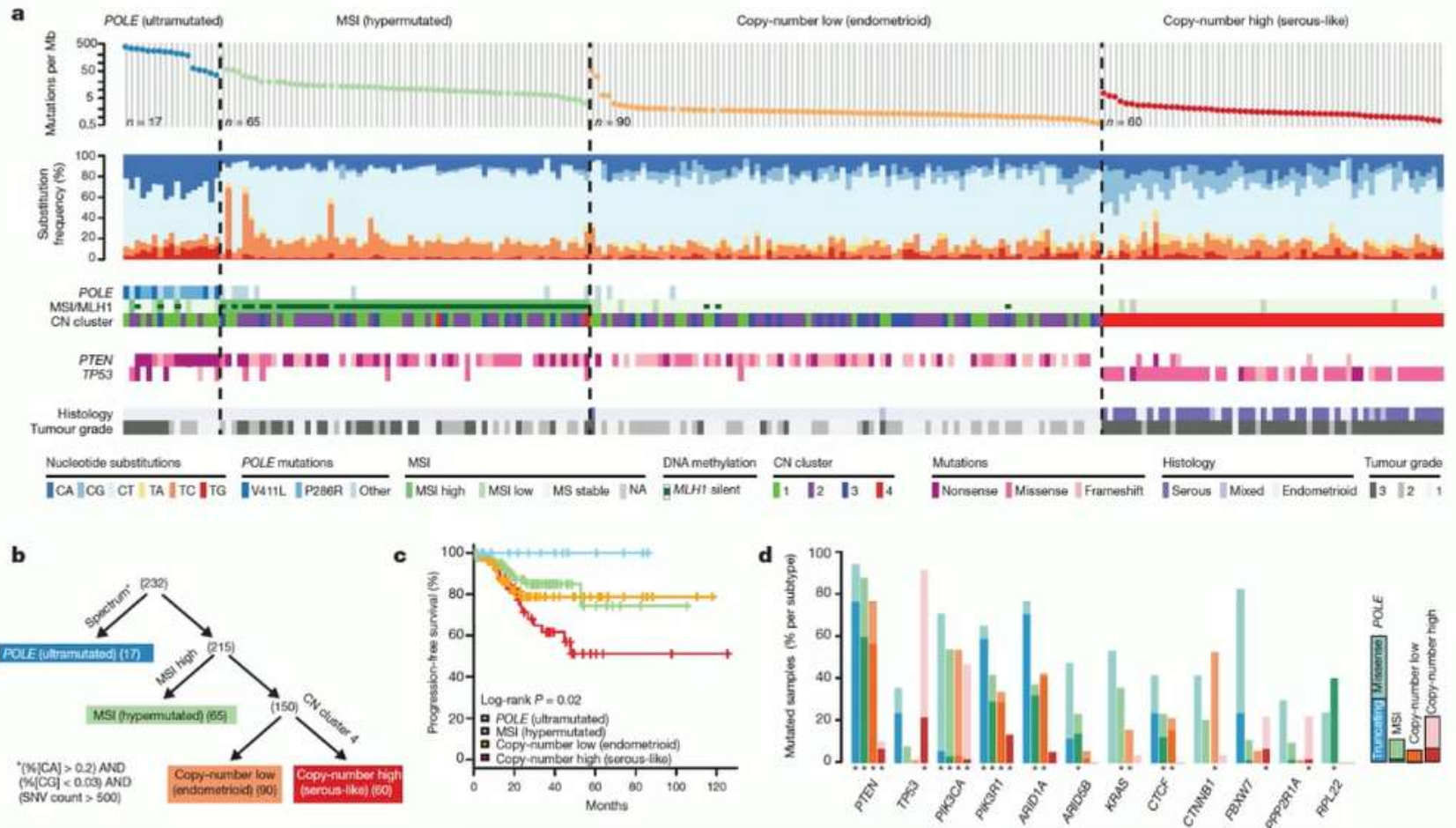


High-risk endometroidní EC stadium I/II

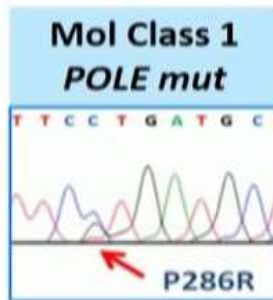
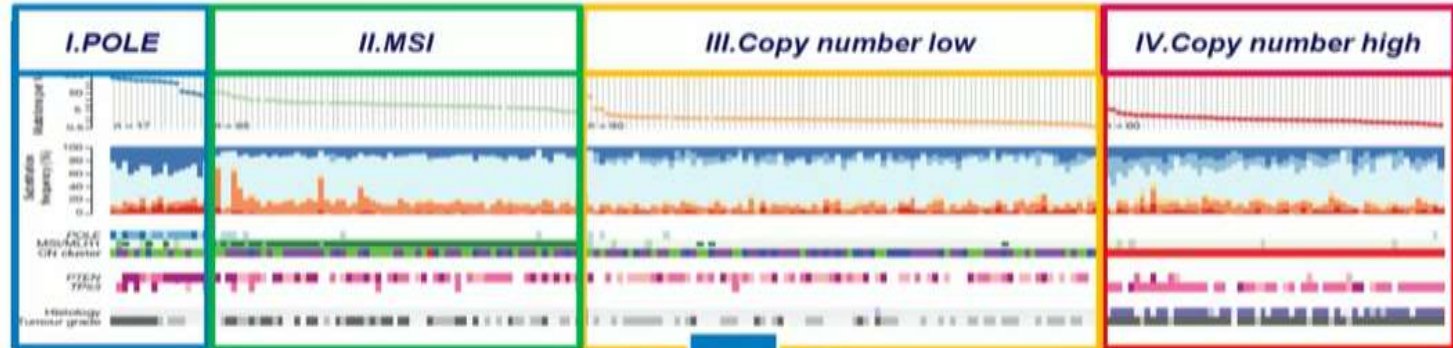
- adjuvantní CHT má jen minimální benefit za cenu vyšší toxicity
- benefit je větší u serózních karcinomů (+ p53 mutované)
- velmi dobrá pánevní kontrola nemoci po RT pánve napříč studiemi

Endometroidní EC stadium III

- RT + CHT zlepšuje přežití oproti RT samotné (PORTEC3)
- RT + CHT snižuje pánevní a paraaortální recidivy oproti CHT samotné



ProMisE molecular classifier



Ultramutated	Hypermuted	Several mutations	p53
--------------	------------	-------------------	-----

Tumor grade

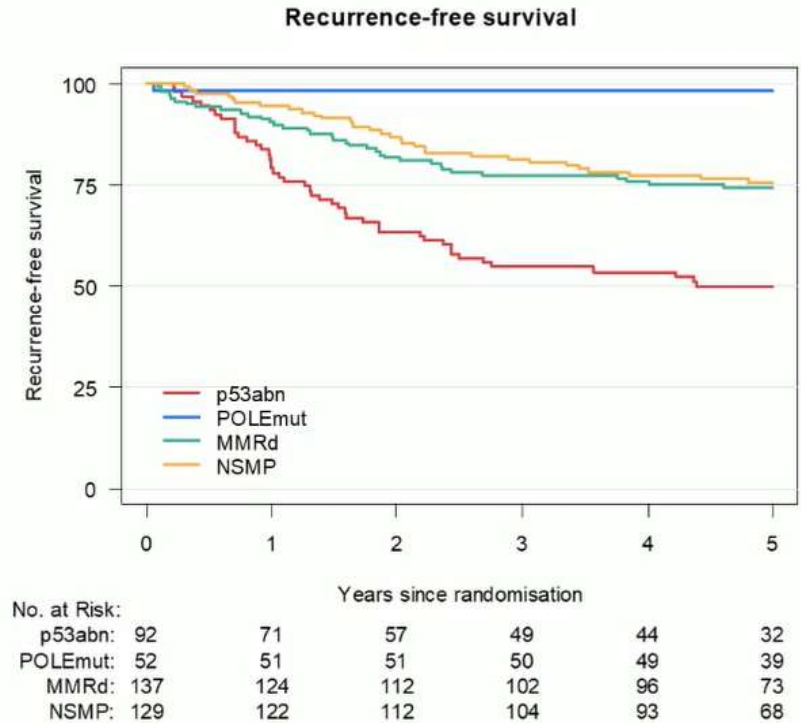
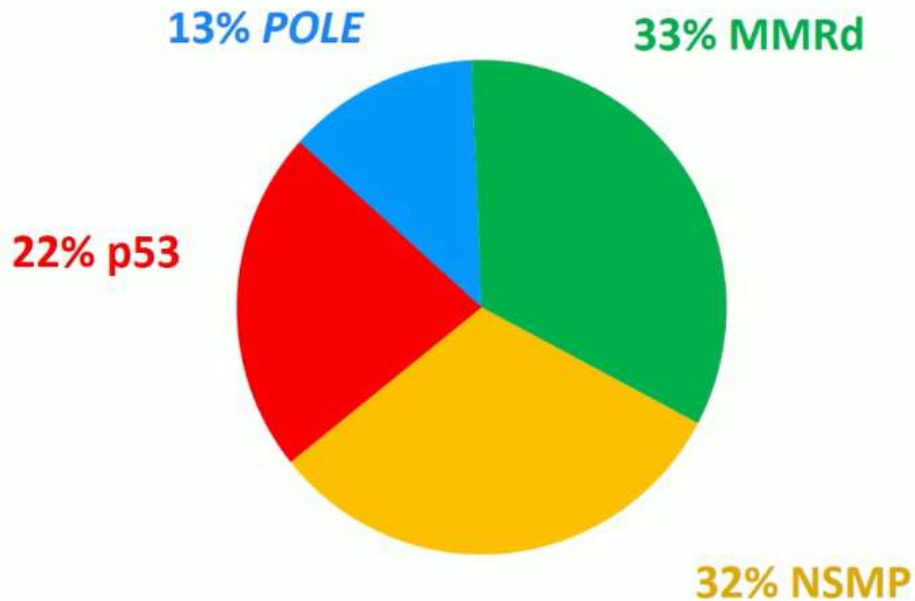


Prognosis



PORTEC 3 (post-hoc analysis)

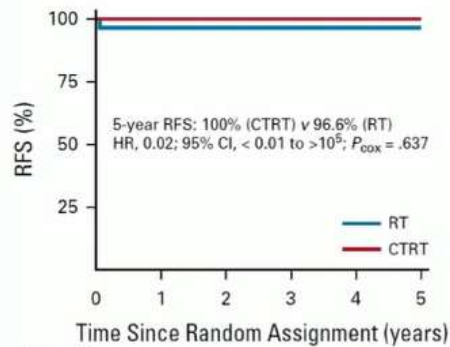
PORTEC-3 HR-EC trial cohort N=410



Leon-Castillo, JCO 2020

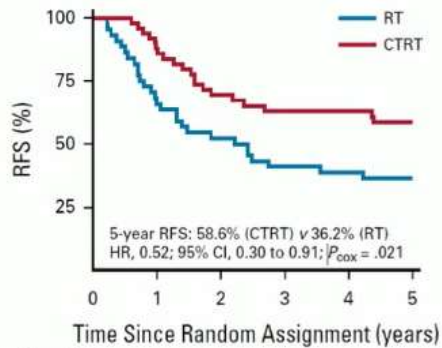
PORTEC 3 (post-hoc analysis)

POLEmut



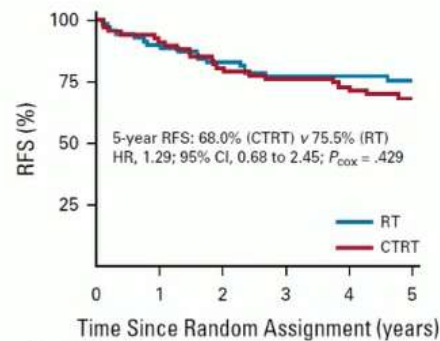
No. at risk:						
RT	29	28	28	28	27	23
CTRT	22	22	22	21	21	14

p53abn



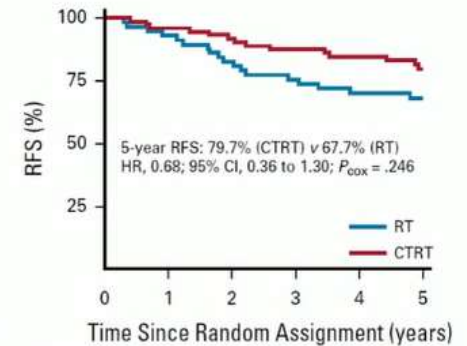
No. at risk:						
RT	44	29	23	18	16	10
CTRT	49	43	34	31	28	22

MMRd



No. at risk:						
RT	70	63	58	53	49	39
CTRT	67	61	54	49	47	35

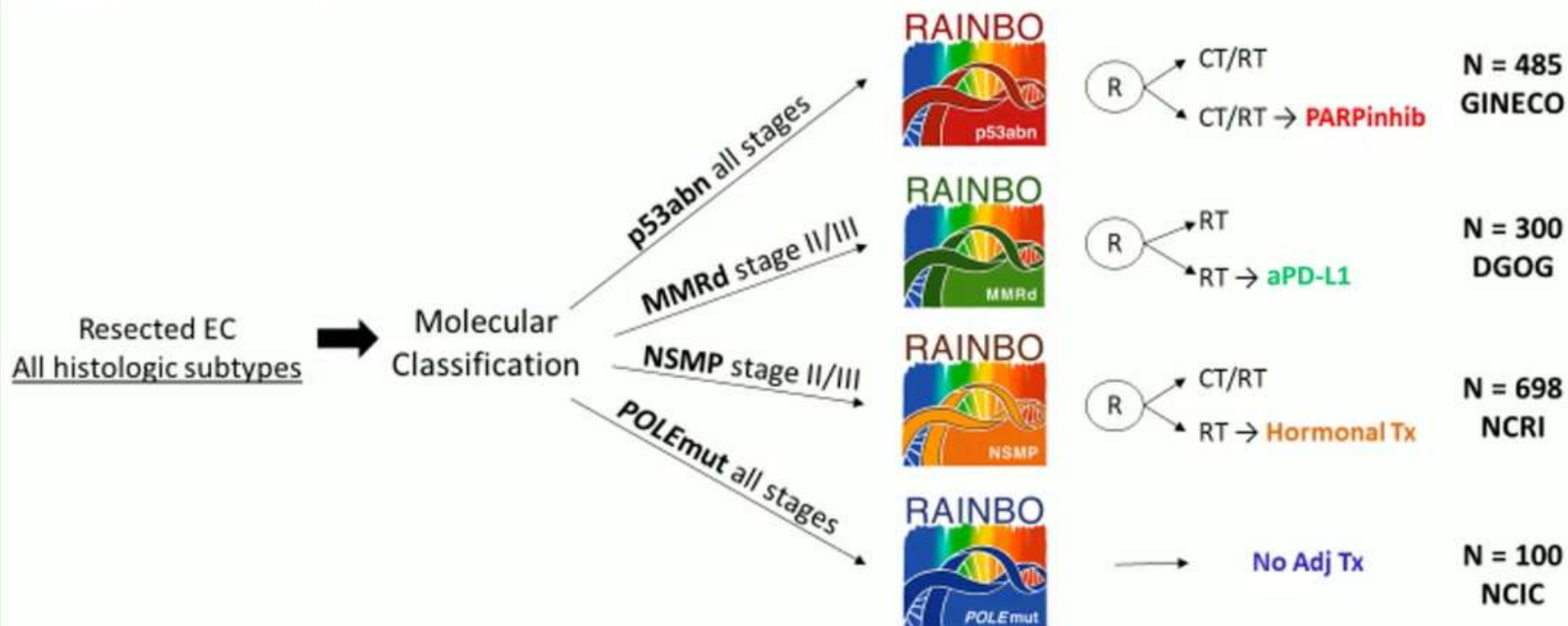
NSMP



No. at risk:						
RT	57	53	47	43	38	28
CTRT	72	69	66	62	56	41



Overview of program



RAINBO program supported by GCIG and coordinated by *TransPORTEC* will allocate EC pts to 4 international academic sub-trials each led by one Gyn-Onc national clinical trial group

Závěry (ESGO/ESTRO/ESP doporučení)

- Molekulární klasifikace zlepšuje prognostifikaci a predikci léčebné odpovědi napříč stadii a riziky
- Molekulární klasifikace může zamezit overtreatmentu
- Molekulární klasifikace má větší význam u high-risk EC
- u Grade1-2 nízkého a středního rizika lze analýzu POLE vynechat
- MMRd mají větší riziko recidivy a nemají benefit z adjuvantní CHT (imunoterapie?)
- Grade3 POLEmut I/II stadia mají vynikající prognózu a nejspíše nepotřebují adjuvantní CHT? (15 pacientek)
- u POLEmut III-IVA stadia vyčkat prospektivních studií, než deskalujeme adjuvantní terapii

Doporučení vynechání jakékoliv adjuvantní terapie u POLEmut EC I/II stadia založeno zejména na post-hoc analýze 13 pacientek (všechny I stadia bez LVSI) z PORTEC1, ostatní měly VBT, RT pánve či CHRT



Pro definitivní ústup od VBT či EBRT u POLEmut I/II stadia ve FNHK vyčkáme prospektivních dat

Děkuji za pozornost