3° Πανελλήνιο Συνέδριο
Ιατρικής Φυσικής

27° Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο
Ακτινολογίας

Πρωτόκολλο Κλιμάκωσης Δόσης στη Βραχυθεραπεία Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας: Ανάλυση Πρώιμων Δεδομένων Θεραπείας Σύμφωνα με το Πρωτόκολλο EMBRACE II

Μιχαήλ Γουλιάρης[1] , Αργυρώ Παπαλάσκαρη[1] , Άννα Μακρίδου[1] , Λυδία Ζογλοπίτου[1]
Παντελής Κατσαπαντέρας[2] , Κωνσταντίνα Μπόνιου[2] , Μάρθα Χαραλαμπίδου[2]

1) Τμήμα Ιατρικής Φυσικής, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ‘’Θεαγένειο’’, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

2) Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, ‘’Θεαγένειο’’, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

30, 31 ΟΚΤ + 1 ΝΟΕ
2026

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
- ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΛΑΡΙΣΑ

Οργάνωση

ΕΦΙΕ
Ένωση Φυσικών Ιατρικής Ελλάδος

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

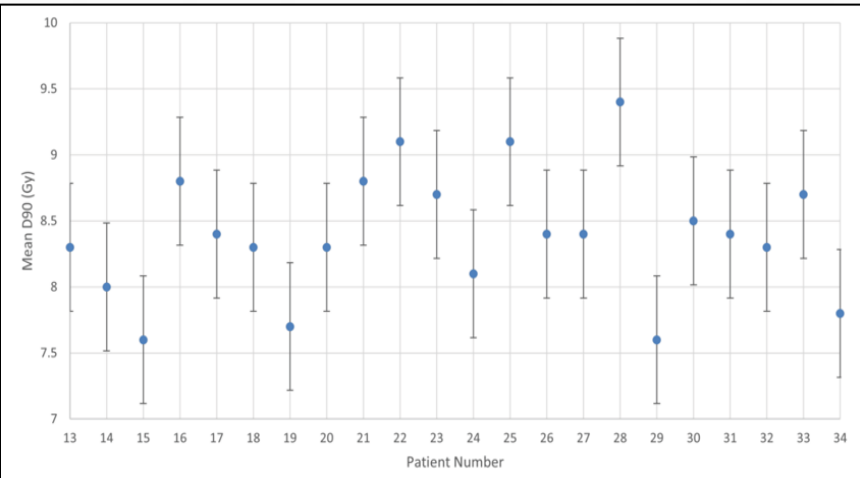
Εισαγωγή

- **Θεραπευτικό Πρωτόκολλο**: Στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου της μήτρας (> Stage II-FIGO), η θεραπεία εκλογής συνδυάζει εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT) με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και ενδοκοιλοτική βραχυθεραπεία (HDR-BT)
- **Ρόλος Βραχυθεραπείας (BT)**: Επιτρέπει τη χορήγηση υψηλής ακτινικής δόσης τοπικά στον όγκο (HR-CTV), προστατεύοντας παράλληλα τα γειτονικά υγιή όργανα (OARs: Κύστη, Ορθό, Σιγμοειδές)
- **Πρωτόκολλο EMBRACE II (International Study on MRI-guided Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer):** Καθορίζει τα σύγχρονα διεθνή όρια δόσης και τις κατευθυντήριες οδηγίες
- **Πρόκληση:** Η δόση των 7 Gy/συνέδρια BT συχνά δεν επαρκεί για την επίτευξη της συνιστώμενης αθροιστικής δόσης (EQD_2 D_{90} > 85 Gy) στο HR-CTV
- **Κύριος Σκοπός Μελέτης:** Αξιολόγηση της εφικτότητας και της δοσιμετρικής επίδρασης από την αύξηση της δόσης BT από 7 Gy σε 8 Gy/συνεδρία
- **Δευτερεύων Στόχος-Αθροιστική Δόση EQD_2** : Σύγκριση της συνολικής δόσης (EBRT + BT) με τα όρια του EMBRACE II
- **Δευτερεύων Στόχος-Δοσιμετρικές Παράμετροι:** Εξέταση της μεταβολής στα D_{90} (HR-CTV) και D_{2cc} (OARs)
- **Δευτερεύων Στόχος- Ασφάλεια και Κάλυψη:** Επιβεβαίωση της βελτίωσης της κάλυψης του όγκου χωρίς υπέρβαση των ορίων τοξικότητας των OARs

Μέθοδοι & Υλικά

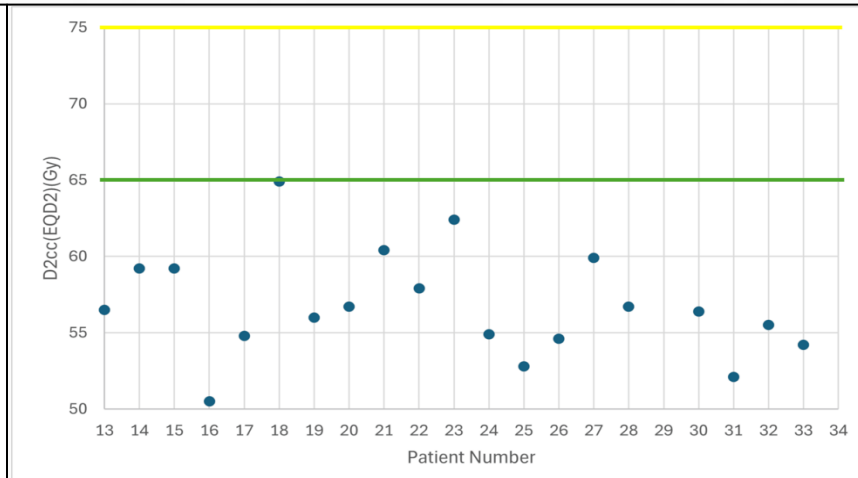
- **Δείγμα Ασθενών και Αρχική Θεραπεία:**
  - **Πληθυσμός:** 34 ασθενείς (12 ασθενείς με 7 Gy/συνεδρία BT και 22 ασθενείς με 8 Gy/συνεδρία BT με επιβεβαιωμένο καρκίνο τραχήλου της μήτρας (στάδια FIGO II-IV)
  - **EBRT:** 45-50 Gy σε 25 συνεδρίες (1.8-2.0 Gy/συνεδρία)
  - **HDR-BT:** 3 εβδομαδιαίες συνεδρίες με applicator Geneva™ Universal (Elekta AB, Stockholm, Sweden)
- **Προσχεδιασμός και 3D Δοσιμετρία:**
  - **MRI Εκτίμηση:** Αξιολόγηση συρρίκνωσης όγκου πριν και μετά την EBRT
  - **Ανατομική Προσαρμογή:** Μετρήσεις διαστάσεων τραχηλικού καναλιού/ενδομητριαίας κοιλότητας για επιλογή μήκους/γωνίας καθετήρα και διαμέτρου των ovoids
  - **Εξατομικευμένοι Περιορισμοί OARs:** Προσδιορισμός του D_{2cc} από την EBRT σε OARs για τον καθορισμό patient-specific ορίων δόσης σε κάθε συνεδρία BT.
  - **3D BT Planning:** Απεικόνιση CT, σχεδιασμός & γραφική βελτιστοποίηση στο Treatment Planning System (TPS) Oncentra Brachy (v4.6.3.12)
  - **Εξασφάλιση κοινού μέτρου σύγκρισης και άμεσης άθροισης δόσεων (EBRT+BT):** Μετατροπή δόσης κάθε συνεδρίας BT σε EQD_2 ($\alpha/\beta = 10$ Gy για HR-CTV, $\alpha/\beta = 3$ Gy για OARs)
- **Όρια EMBRACE II και Στατιστική ανάλυση:**
  - **Όρια και Στόχοι Δόσης (EBRT+ BT):** HR-CTV: $D_{90} > 85$ Gy (όριο), ***στόχος 90-95 Gy***, Κύστη: $D_{2cc} \leq 90$ Gy (όριο), ***στόχος < 80 Gy***, Ορθό: $D_{2cc} \leq 75$ Gy (όριο), ***στόχος < 65 Gy***, Σιγμοειδές: $D_{2cc} \leq 75$ Gy (όριο), ***στόχος < 70 Gy***
  - **Στατιστική:** Σύγκριση ομάδων ασθενών 7 Gy vs. 8 Gy με independent samples t-test, έλεγχο Shapiro-Wilk και υπολογισμό Cohen's d (IBM SPSS v29.0)

Αποτελέσματα



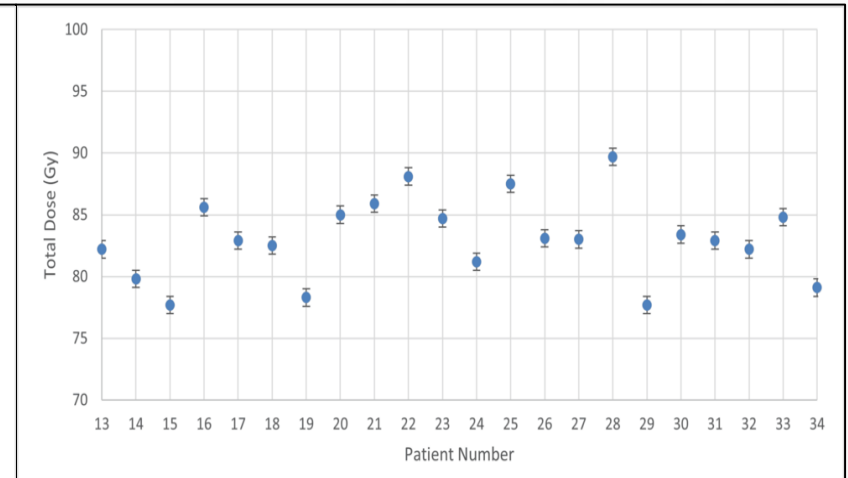
Διάγραμμα μέσης δόσης D_{90} για την ομάδα ασθενών 8 Gy

- **Δόση στο HR-CTV:** Αύξηση μέσου D_{90} από 6.70 ± 0.62 Gy (7 Gy) σε 8.40 ± 0.48 Gy (8 Gy) ($p < 0.001$, Cohen's $d = 3.18$)
- **Διασπορά:** Μείωση της διασποράς (SD: 0.48 Gy vs. 0.62 Gy), επίτευξη επαρκούς κάλυψης και στενότερο εύρος τιμών (range= 1.80 Gy vs. 2.40 Gy) στην ομάδα των 8 Gy



Ενδεικτικό Διάγραμμα για το Ορθό για την ομάδα ασθενών 8 Gy

- **Ασφάλεια OARs:** Πλήρης συμμόρφωση με τα ανώτατα αποδεκτά όρια EMBRACE II σε κάθε ομάδα ασθενών (Ορθό < 75 Gy)



Διάγραμμα Συνολικής Αθροιστικής Δόσης για την ομάδα ασθενών 8 Gy

- **Αύξηση Συνολικής Δόσης:** Από 77.98 ± 5.38 Gy (ομάδα 7 Gy) σε 83.06 ± 3.27 Gy (ομάδα 8 Gy)
- **Επίτευξη Στόχων EMBRACE II:** 7/34 ασθενείς πέτυχαν 85-90 Gy, 13/34 πέτυχαν 80-85 Gy
- **Βελτίωση:** Στην ομάδα των 7 Gy, το 66.7% (8/12) ήταν < 80 Gy, ενώ στα 8 Gy η κατανομή μετατοπίστηκε αισθητά προς τους θεραπευτικούς σκοπούς

Συμπεράσματα

- **Κλινική Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια Κλιμάκωσης:**
  - Η μετάβαση από τα 7 Gy σε 8 Gy/συνεδρία (3 συνεδρίες) αποδείχθηκε δοσιμετρικά εφικτή
  - Αύξησε τη μέση (D_{90} στο HR-CTV) συνολική δόση από 6.70 Gy στα 8.40 Gy και το EQD_2 από τα 77.98 Gy στα 83.06 Gy
  - Όλες οι συνεδρίες διατήρησαν τις δόσεις στα όργανα κινδύνου (κύστη, ορθό, σιγμοειδές) απόλυτα εντός των αποδεκτών ορίων του πρωτοκόλλου EMBRACE II
- **Δοσιμετρικά Πλεονεκτήματα:**
  - Η κλιμάκωση κατά 1 Gy συνδέθηκε με υψηλότερο D_{90} και μικρότερη διασπορά (SD=0.48 Gy vs. 0.62 Gy)
  - Το στενότερο εύρος τιμών (1.80 Gy vs. 2.40 Gy) επιβεβαιώνει ότι η κλιμάκωση στα 8 Gy προσφέρει μια πιο συνεπή κάλυψη του όγκου-στόχου στο σύνολο των ασθενών
- **Περιορισμοί και Μελλοντικές Προοπτικές:**
  - **Περιορισμοί:** Αναδρομικός χαρακτήρας μελέτης, σχεδιασμός αποκλειστικά βάσει CT και απουσία μακροχρόνιας κλινικής παρακολούθησης για όψιμη τοξικότητα
  - **Τεχνικές IC/IS:** Σε εκτεταμένους όγκους (π.χ. στάδιο IIIB) απαιτείται συνδυασμένη ενδοκοιλοτική/ενδοϊστική BT για τη βελτιστοποίηση της δόσης
  - **Επόμενο Βήμα:** Μετάβαση από CT σε MRI-guided 3D BT planning για ακριβέστερη σχεδίαση στόχων και βελτιστοποίηση της θεραπευτικής ποιότητας

Βιβλιογραφία

1. Banerjee R, Kamrava M: Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review . Int J Womens Health. 2014, 6:555-64. 10.2147/IJWH.S46247
2. Nag S: High dose rate brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines . Technol Cancer Res Treat. 2004, 3:269-87. 10.1177/153303460400300305
3. Mayer C, Gasalberti DP, Kumar A : Brachytherapy. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2026.
4. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, et al.: American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. Brachytherapy. 2012, 11:47-52. 10.1016/j.brachy.2011.07.002
5. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al.: The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. Clin Transl Radiat Oncol. 2018, 9:48-60. 10.1016/j.ctro.2018.01.001
6. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R: Cancer of the cervix uteri: 2021 update . Int J Gynaecol Obstet. 2021, 155 Suppl 1:28-44. 10.1002/ijgo.13865
7. Williamson CW, Liu HC, Mayadev J, Mell LK: Advances in external beam radiation therapy and brachytherapy for cervical cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2021, 33:567-78. 10.1016/j.clon.2021.06.012
8. Petric P, Hudej R, Hanuna O, Marolt P, Al-Hammadi NM, Riyas MP, Segedin B: MRI-assisted cervix cancer brachytherapy pre-planning, based on application in paracervical anaesthesia: final report. Radiol Oncol. 2014, 48:293-300. 10.2478/raon-2014-0009
9. Management of Cervical Cancer: Strategies for Limited-resource Centres — A Guide for Radiation Oncologists. IAEA Human Health Reports No.6. International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria; 2013.
10. EMBRACE II study protocol v.1.0: Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRAchytherapy in locally advanced CErvical cancer EMBRACE-II. (2015). Accessed: October 1, 2025:https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf
11. Yang J: Oncentra brachytherapy planning system. Med Dosim. 2018, 43:141-9. 10.1016/j.meddos.2018.02.011
12. Nam H, Huh S, Ju S, Choi J, Kim B: PET/CT guided brachytherapy planning for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010, 78:S421. 10.1016/j.ijrobp.2010.07.990
13. Oku Y, Itou S, Wakamatsu S, Niiyama Y, Toyota M: Investigation of dosimetric evaluation and treatment planning time of inverse planning optimization in combined intracavitary and interstitial brachytherapy for cervical cancer. Cureus. 2025, 17:e83330. 10.7759/cureus.83330
14. Balaraj K, Bin Sumaida A, AlKaabi K, Shanbhag NM: High-dose-rate brachytherapy in cervical and endometrial cancer patients: a retrospective study from a tertiary cancer center in the UAE. Cureus. 2024, 16:e66702. 10.7759/cureus.66702
15. Chimeno J, Fuentemilla N, Monasor P, et al.: Evaluation of the impact of EMBRACE II protocol in Spanish centers, with a large cohort of patients using a ranking index. J Contemp Brachytherapy. 2021, 13:680-6. 10.5114/jcb.2021.112119
16. EMBRACE II trial results: overall results of on IGRT-IMRT+cisplatin +MR-IGABT in LA cervix cancer . (2025). Accessed: October 6, 2025: https://oncodaily.com/science/embrace-ii-estro-2025-284841.
17. Swanick CW, Castle KO, Vedam S, et al.: Comparison of computed tomography- and magnetic resonance imaging-based clinical target volume contours at brachytherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016, 96:793-800. 10.1016/j.ijrobp.2016.07.035
18. Végváry Z, Kószó R, Együd Z, et al.: MRI-based image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer in clinical routine: a single-institution experience. Pathol Oncol Res. 2025, 31:1612077. 10.3389/pore.2025.1612077
19. Moorthy A, Le NA, Issac A, Willmott L, Mutyala S: Brachytherapy use in cervical cancer: a narrative review . Gynecol Pelvic Med. 2026, 9:10.21037/gpm-25-44
20. Goswami J, Manir KS, Mondal M, et al.: Clinical audit of dose-escalated radical radiotherapy for advanced cervical carcinoma using a pragmatic protocol (3 fractions of 8 Gy HDR brachytherapy). Gynecol Oncol Rep. 2021, 37:100822. 10.1016/j.gore.2021.100822
21. Chuk E, Yu C, Scott AA, et al.: Clinical outcomes of 3 versus 4 fractions of magnetic resonance imageguided brachytherapy in cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024, 120:1042-51. 10.1016/j.ijrobp.2024.06.011