

درمان داخل حفره‌ای در مبتلایان سرطان سرویکس: پرتودهی با دوز متوسط در یک مطالعه آینده‌نگر

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۲/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۵/۲۹

چکیده

فرناز آموزگار هاشمی^{۱*}، فاطمه زاهدی^۱،
فرشید فرهان^۱، بیتا کلاغچی^۱، نیلی
مهرداد^۲، پیمان حداد^۱

۱- گروه رادیوتراپی، انکولوژی، انستیتو کانسر
بیمارستان امام خمینی
۲- گروه زنان، بیمارستان ولیعصر

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: از آنجا که عمدتاً درمان سرطان سرویکس با رادیوتراپی اکسترنال و براکی‌تراپی به روش پرتودهی با دوز کم (LDR) انجام می‌شود و در انستیتو کانسر بیمارستان امام به علت عدم امکان بستری طولانی‌مدت و مراقبت‌های شبانه‌روزی مورد نیاز توسط پرستاران و جهت کاهش هزینه‌های درمان با دوز کم (LDR) بیماران را با تعدیل دوز به روش پرتودهی با دوز متوسط (MDR) درمان می‌کنیم. هدف این مطالعه آینده‌نگر بررسی نتایج این درمان در انستیتو کانسر بیمارستان امام می‌باشد. **روش بررسی:** ما تعداد ۱۴۰ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس را از تاریخ فروردین ۱۳۸۴ لغایت تیر ۱۳۸۶ که به بخش رادیوتراپی انکولوژی انستیتو کانسر تهران مراجعه کرده بودند و اندیکاسیون رادیوتراپی داشتند را تحت رادیوتراپی اکسترنال با دوز ۴۴-۶۴ گری به کل لگن و سپس براکی‌تراپی MDR با دوز ریت ۲/۲±۰/۳ گری در ساعت با دوز کلی ۸-۳۰ گری قرار دادیم. براکی‌تراپی با اپلیکاتورهای تاندم اووید با اووید در فاصله ۰-۱۱۲ روز بعد از خاتمه رادیوتراپی اکسترنال با دوز در هر جلسه ۸-۱۵ Gy به نقطه A در یک یا دو جلسه بر حسب مرحله بیماری تجویز شد. **یافته‌ها:** تعداد ۱۲۱ بیمار به مدت متوسط ۱۸ ماه (۹-۳۹) جهت پی‌گیری مراجعه کردند، عود لوکال در گروه جراحی و ادجوانت رادیوتراپی (۶/۵۴٪/۱۱) و در گروه پیشرفته‌تر که رادیکال رادیوتراپی شده بودند (۱۶/۶۵٪/۲۵) و در کل (۲۳/۱۲۱٪/۱۹) بود. انسیدانس عوارض رکتال در بیماران مورد مطالعه (۱۲/۱۲۱٪/۱۰) و عوارض مثانه (۲۳/۱۲۱٪/۱۳) بوده است که عارضه گرید بالا فقط در یک بیمار که رادیکال رادیوتراپی شده بود به صورت عارضه گرید III مثانه دیده شد. طبق این مطالعه بقای بدون بیماری (DFS) و کلی سه ساله به ترتیب ۷۳٪ و ۹۲٪ به دست آمد که در کل مرحله بیماری (p=۰/۰۰۷) و زمان کلی درمان (p=۰/۰۰۵) بیشترین اثر را روی آن داشتند. **نتیجه‌گیری:** EBRT و براکی‌تراپی MDR با ۲۰٪ کاهش دوز در مقایسه با LDR می‌تواند از نظر کنترل لوکال و عوارض دیررس رکتال و مثانه قابل مقایسه باشد و این روش در شرایطی که امکان درمان LDR وجود ندارد تکنیک قابل قبولی است.

کلمات کلیدی: سرطان سرویکس، رادیوتراپی، براکی‌تراپی، پرتو دهی با دوز متوسط (MDR)

*نویسنده مسئول، تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع
بیمارستانی امام خمینی، انستیتو کانسر، بخش رادیوتراپی -
انکولوژی
تلفن: ۰۹۱۲۱۲۵۲۲۰۱
email: fahashemi@yahoo.com

مقدمه

این بیماری در مراحل پایین‌تر کشف و در نتیجه مرگ ناشی از سرطان سرویکس در بیماران مراجعه‌کننده به مرکز ما کاهش یافته است. این بیماران بر حسب مرحله stage بیماری اندیکاسیون جراحی هیستریکتومی و سالپنگوآوووفورکتومی دو طرفه داشته (stage IA-IB1) و در بعضی موارد (IIA) یا ندارند (stage IB2-IV). رادیوتراپی برای همه بیماران دسته دوم و عده‌ای از بیماران دسته اول بر حسب یافته‌های پاتولوژی در نظر گرفته می‌شود که به صورت رادیوتراپی اکسترنال External Beam RT (EBRT) و سپس براکی‌تراپی است.^۱ براکی‌تراپی

کانسر سرویکس (Cancer of cervix) یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های زنان و علت ۱/۶٪ همه مرگ‌های ناشی از سرطان در زنان و ۱۵٪ مرگ‌های ناشی از سرطان‌های ژنیکولوژی است. در زنان ۲۰-۳۹ سال دومین علت مرگ ناشی از سرطان بعد از سرطان سینه در زنان است که ۱۰٪ می‌باشد.^۱ در ایران نیز سرطان سرویکس یکی از شایع‌ترین سرطان‌های زنان و سرطان‌های ژنیکولوژی است که در سال‌های اخیر با افزایش شناخت در مورد انجام تست‌های غربالگری

کموتراپی همزمان در ۷۲٪ بیماران توسط سیس پلاتین هفتگی انجام شد که این شامل ۱۰۰٪ بیماران که رادیکال رادیوتراپی شدند و ۳۸٪ بیماران که ادجوانت رادیوتراپی دریافت کردند می‌باشد. براکی‌تراپی با اپلیکاتورهای تاندم اووید (در بیماران با stage پیشرفته‌تر که اندیکاسیون جراحی نداشتند) و اووید (در بیماران با stage پایین‌تر IA-IB1 و بعضی موارد IIA که جراحی شده و اندیکاسیون رادیوتراپی داشتند) در فاصله ۱۱۲-۰ روز بعد از خاتمه EBRT با دوز در هر جلسه ۱۵-۸ Gy به نقطه A در یک یا دو جلسه بر حسب stage بیماری تجویز شد سایز اپلیکاتورهای اووید کوچک، متوسط و بزرگ بسته به آناتومی واژن، و تاندم با انحنا ۱۵ درجه (در اکثر بیماران)، ۳۰ و ۴۵ درجه (در موارد خاص) بسته به آناتومی رحم نسبت به واژن با طول فعال ۵-۸cm (متوسط شش) استفاده شد. سپس جهت دوزیمتری اپلیکاتورها دو گرافی قدام و خلف گرفته شد. کاشت تحت بیهوشی عمومی یا اپیدورال در موارد تاندم اووید و تجویز در موارد اووید انجام شد و پس از کاشت، اپلیکاتورهای اووید به دقت از قدام و خلف جهت دور شدن از جدار مثانه و رکتوم با گازهای آغشته به ماده حاجب پر شدند و جهت تشخیص محل آناتومی رکتوم در گرافی‌ها، از یک سیم حاجب داخل رکتوم استفاده شد. با تزریق ۷cc ماده حاجب داخل بالون سوند فولی محل آناتومی مثانه نیز مشخص شد. براکی‌تراپی با یک دستگاه سلکترون-نوکلترون با سورس سزیوم با دوز ریت $2/2 \pm 0/3 \text{ Gy/h}$ انجام شد که دوز کلی براکی‌تراپی ۳۰-۸ Gy به نقطه A استفاده شد که با اضافه کردن دوز EBRT، ۵۲-۸۶ Gy به نقطه A تجویز شد. دوز کلی جدار قدامی رکتوم ۷۸-۷۸/۷ Gy-۴۹ دوز کلی جدار خلفی مثانه ۸۲/۲-۴۴/۶ بود. معیار خروج عدم اكمال مراحل درمان بود. پی‌گیری بیماران هر سه ماه یک‌بار در کل مدت پی‌گیری بود که در هر پی‌گیری معاینه رکتوواژینال دقیق انجام و تست سیتولوژی سه ماه پس از خاتمه درمان و سپس سالانه گرفته می‌شد. در هر ویزیت در مورد شکایات ادراری و رکتال از بیماران سوال می‌شد و عوارض طبق گریدینگ RTOG-EORTC (نمودار ۱) ثبت می‌شد. در صورت شکایات ادراری آنالیز و کشت ادرار برای رد عفونت ادراری انجام می‌شد. در صورت نیاز CT اسکن یا MRI لگن با کنتراست در خواست می‌شد. هر گونه شک به عود باید با گرفتن نمونه هیستوپاتولوژی مورد تایید یا رد قرار می‌گرفت. عود خارج لگنی به عنوان متاستاز تلقی می‌شد. طول

به روش High Dose Rate (HDR)، Medium (MDR)، Low (LDR) قابل انجام می‌باشد که در مورد روش MDR نسبت به دو گروه دیگر تجربیات کمتر است. در انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی انجام براکی‌تراپی با استفاده از یک دستگاه سلکترون LDR/MDR با استفاده از سورس‌های سزیوم به صورت after loading و با روش MDR و با دوز ریت در حدود $2/2 \pm 0/3$ گری در ساعت (Gy/h) به نقطه A استفاده می‌شود. مزیت این روش درمان نسبت به روش معمول‌تر یعنی LDR زمان درمان کوتاه‌تر و عدم اجبار بیمار برای ماندن در مرکز درمانی در طول شب می‌باشد. هدف از مطالعه بررسی نتایج درمان به این روش و مقایسه با روش‌های مرسومتر (LDR، HDR) است.

روش بررسی

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی و از نوع Quasi experimental است. تعداد ۱۴۰ بیمار مراجعه‌کننده به انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی از فروردین ۸۴ لغایت تیر ۸۶ مبتلا به سرطان سرویکس که بر اساس مرحله بیماری جراحی هیستریکتومی و سالپنگو اووفورکتومی شده (۶۳ بیمار) یا نشده (۷۷ بیمار) بودند و اندیکاسیون رادیوتراپی داشتند تحت EBRT و براکی‌تراپی MDR قرار گرفتند. توزیع بیماران طبق staging بالینی International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO) به شرح زیر بود:

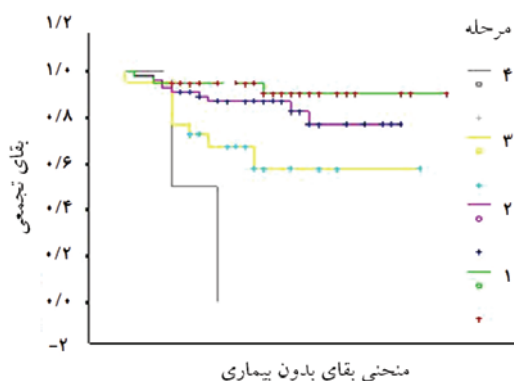
IIA: ۱۰ (۷٪) IB2: ۳۶ (۲۶٪) IB1: ۲ (۱/۴٪) IA2: ۱۸ (۱۳٪) IIB: ۶ (۴٪) IIIA: ۴۴ (۳۱٪) IIB: ۲۲ (۱۶٪) IVA: ۲ (۱/۴٪) IV: ۱ (۱/۳٪). این مراحل طبق یافته‌های حاصل از شرح حال، معاینه دقیق رکتوواژینال توسط متخصص زنان و زایمان و نیز متخصص رادیوتراپی-انکولوژی، بررسی بیوشیمی خون، CXR روتین و CT اسکن شکم و لگن با و بدون تزریق در همه بیماران و مطالعات اضافی مثل سیستوسکوپی و رکتوسکوپیدوسکوپی در وجود شک بالینی یا رادیو گرافی به دست آمد. همه بیماران درمان تمام لگن با دستگاه کبالت با دوز متوسط $52/3 (44-64) \text{ Gy}$ و با دوز روزانه $1/8-2 \text{ Gy}$ دریافت نمودند که تکنیک درمان تمام لگن، اکثراً به روش Box (۷۰٪) و بقیه با دو فیلد قدام و خلف (۳۰٪) بود. Boost پارامتریال با شیلد خط وسط در چهار بیمار (۳٪ کل بیماران) انجام شد که دوز $4-10 \text{ Gy}$ به پارامتر با درگیری واضح، توسط جایگذاری شیلد خط وسط برای حفظ رکتوم و مثانه داده شد تا دوز کلی پارامتر درگیر به 60 Gy رسانده شود.

Disease Free Survival (DFS) سه ساله به ترتیب ۷۳٪ و ۹۲٪ به‌دست آمد. عود در ۱۶/۶۵٪ (۲۵) بیماران جراحی نشده و ۶/۵۴٪ (۱۱) بیماران جراحی شده دیده شد که با فاکتور جراحی با $p=0/07$ در بهبود کنترل لوکال اثر بارزی نداشت نبود. Stage بیماری به طور قابل ملاحظه‌ای با $p=0/0003$ روی DFS اثر داشت به‌گونه‌ای که عود لوکال در stage I: ۳/۳۹٪ (۸)، stage II: ۹/۵۶٪ (۱۶)، stage III: ۸/۲۲٪ (۳۷)، stage IV: ۲/۲٪ (۱۰۰) بود. (نمودار ۳). بیماران از نظر زمان کل درمان به دو گروه تقسیم شدند: در گروه اول کل درمان اکسترنال و ایترنال کمتر از هشت هفته و در گروه دوم بیشتر از هشت هفته به‌طول انجامید. طول درمان به‌طور قابل ملاحظه روی DFS موثر بود به‌گونه‌ای که عود لوکال در گروه اول ۴/۵۹٪ (۷) و در گروه دوم ۱۸/۶٪ (۳۰) بود. سایر فاکتورهای بررسی شده مثل سن، تکنیک رادیوتراپی اکسترنال، و فاصله رادیوتراپی اکسترنال و ایترنال اثر قابل ملاحظه‌ای روی DFS نداشتند. در آنالیز Cox multiple Regression بیشترین فاکتور موثر روی DFS با $p=0/007$ مربوط به stage بیماری و سپس زمان کلی رادیوتراپی با $p=0/05$ بود. اندیکاسیون‌های رادیوتراپی در بیماران جراحی شده نیز اثر بارزی روی DFS داشت ($p=0/02$) به‌گونه‌ای که DFS در مارژین مثبت و درگیری پارامتر به‌وضوح کمتر از درگیری لنف نود یا تهاجم عمقی به استروما بوده است. ۱۰٪ عوارض دیررس رکتال (۷٪ grade I: ۳٪، grade II: ۰٪، grade III, IV: ۰٪) و ۱۳٪ عوارض دیررس مثانه (۱۰٪ grade I: ۱٪، grade II: ۲/۵٪، grade III: ۰٪، grade IV: ۰٪) دیده شد که این عوارض در بیمارانی که تاندم اووید دریافت کردند به‌صورت ۱۳/۵٪ عوارض رکتال و ۲۰٪ عوارض مثانه و در بیمارانی

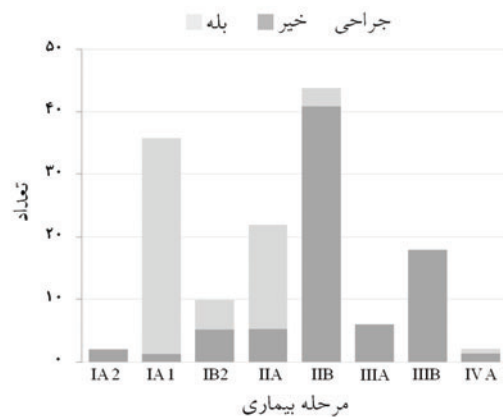
پی‌گیری از اولین روز شروع رادیوتراپی تا آخرین ویزیت بیمار محاسبه که متوسط ۱۸ ماه (۹-۳۹) بود. اطلاعات بیماران در نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ آنالیز شد. از طریق رسم منحنی‌های کاپلان مایر بقای کل و عاری از بیماری محاسبه و برای فاکتورها با اثر احتمالی بر بقا آنالیز univariant با فرمول log rank انجام گرفت و در نهایت آنالیز multivariant با فرمول cox-regression صورت گرفت. آنالیز بقا از طریق رسم منحنی‌های Kaplan Meier و نیز Life table انجام شد. برای فاکتورها با اثر احتمالی بر بقا آنالیز univariant با فرمول log rank و در نهایت آنالیز multivariant با فرمول cox-regression صورت گرفت. همچنین در مطالعه از آزمون آماری independent sample t test نیز استفاده شد. لازم به ذکر است ۱۹ بیمار که پی‌گیری منظم نداشتند در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

از ۱۴۰ بیمار مورد مطالعه ۱۹ بیمار جهت پی‌گیری مراجعه نکردند. مدین فالوپ برای ۱۲۱ بیماری که جهت پی‌گیری مراجعه داشتند (۹-۳۹) ۱۸ ماه بود. در زمان آنالیز ۹۸٪ (۸۱) بیمار تحت کنترل بودند و ۲۳٪ (۱۹) عود لوکال یا متاستاز پیدا نموده که از این ۱۹٪، ۷٪ (۶) بیمار در اثر سرطان سرویکس فوت شده بودند. تعداد موارد متاستاز نیز چهار مورد بود که دو مورد متاستاز به غدد لنفاوی پارائورت، یک مورد متاستاز به جدار شکم و یک مورد متاستاز نخاعی داشتیم. در نمودار ۲ وضعیت بیماران طبق staging اولیه نشان داده شده است. تظاهر عود لوکال از ۳۹-۴ ماه (میانگین ۱۸ ماه) پس از ختم در مان بود. طبق متد کاپلان مایر بقای کلی و عاری از بیماری



نمودار-۳: ارتباط Stage و بقای عاری از عود



نمودار-۲: بررسی شیوع انجام جراحی در مراحل مختلف بیماری

جدول- ۱: درجه‌بندی عوارض دیررس ناشی از رادیوتراپی که پس از ۹۰ روز رخ می‌دهد. (RTOG- EORTC Grading)

عوارض	گرید ۱	گرید ۲	گرید ۳	گرید ۴
رکتال	ترشح یا خونریزی مختصر	دفع موکوس فراوان یا خونریزی متناوب	خونریزی نیازمند جراحی	نکروز یا ایجاد فیستول
مثانه	تکرر ادرار خفیف	تکرر ادرار متوسط یا هماچوری	تکرر و سوزش ادرار شدید یا هماچوری مکرر	نکروز یا سیستیت هموراژیک شدید

که اووید تنها گرفته بودند به ترتیب ۸٪ و ۱۰٪ بود که دیده شد تنها عارضه گرید بالا مربوط به دریافت‌کنندگان تاندوم اووید بود.

بحث

براکی‌تراپی جزء اساسی درمان رادیکال سرطان سرویکس است. درمان با LDR که درمان مرسوم و اثبات شده‌ای بود، از دهه ۱۹۹۰ به تدریج جای خود را به MDR که توسط دستگاه‌های remote after loading با زمان درمان کوتاه‌تر بود داد^۳ که از مزایای این درمان با زمان کوتاه‌تر، راحتی بیمار، مدت اقامت کوتاه‌تر در بیمارستان، عدم نیاز به اقامت staff به صورت شبانه روزی و کاهش هزینه‌ها می‌باشد. اما با توجه به بیشتر بودن آهنگ پرتودهی در روش MDR برای بهینه سازی درمان از نظر کنترل لوکال و عوارض نیاز به کاهش در دوز کلی مورد نظر می‌باشد. مطالعات تجربی به وسیله Wilkinson^۵ کاهش ۲۵٪ در دوز LDR را جهت درمان با MDR براکی‌تراپی و کاهش یک سوم در دوز کلی را وقتی وقتی آهنگ پرتو دهی از ۱ به ۳/۵ Gy/h افزایش می‌یابد را توصیه نمود، اگر چه تجربه Manchester^۶ ۱۹-۹٪ کاهش دوز براکی‌تراپی را در روش MDR پیشنهاد نمود. در مطالعه دیگری توسط F.D.Patel^۷ کاهش دوز حدود ۳۰٪ برای نگهداشتن موربیدیتی در حد LDR بدون اثر روی کنترل لوکال توصیه شده است. به طور ایده‌آل هر مرکز برای شروع براکی‌تراپی MDR باید تجربه کافی با براکی‌تراپی LDR داشته باشد که این در مورد مرکز ما صادق نبود و ما درمان را طبق گایدلاین‌های انجمن براکی‌تراپی امریکا^۸ در مورد درمان با براکی‌تراپی LDR و با تجربه گرفتن از گروه‌های قبلی با کاهش ۲۰٪ در دوز اینترنتال آغاز کردیم. طبق گزارش ICRU 38^۹ دوز ریت در ۲-۴ Gy/h LDR: و در ۱۲-۲ Gy/h MDR: تعریف شده است. Stout and Hunter^۸ فاکتور اصلاح Dose-rate را وقتی از دوز ریت کلاسیک (LDR) به دو تا سه برابر تبدیل می‌شود تعریف کردند، که این فاکتور اصلاح از LDR به MDR توسط Tanaka^{۱۰} برابر ۰/۶ به دست آمد. وقتی مدت هر اکسپوزر چندین بار طولانی‌تر از نیمه

عمر ترمیم صدمات زیر حد کشنده است. اثر بیولوژیک هر دوز داده شده به سرعت با دوز ریت فرق می‌کند^{۱۱} که این برای اثرات دیررس بارزتر است در نتیجه براکی‌تراپی MDR روی این عوارض بیش از LDR مرسوم اثر دارد. در بررسی مقالات براکی‌تراپی MDR هیچ تغییر بارزی در عود لوکال دیده نشده است ولی موربیدیتی در آنها بالاتر از گروه‌های LDR بوده است. Newman^{۱۲} کاهش ۲۰٪ در دوز را وقتی دوز ریت از ۰/۷۵ به ۱/۵ Gy/h افزایش می‌یابد را توصیه ولی عوارض شدید دیررس ۴٪ در مقابل ۲۲٪ در دوز ریت بالاتر دیده شد. Rodriyas^{۱۳} با دوز ریت ۱/۰۶-۱/۰۷ Gy/h با ۲۰٪ کاهش در دوز درمان و بدون تغییر در نتایج درمان، عوارض شدیدتر در آنها بیشتر بود. F.D.Patel^۷ در درمان MDR با استفاده از کاهش دوزهای متفاوت ۱۲/۵٪، ۲۰٪ و ۳۰٪ بدون تغییر در کنترل لوکال، موربیدیتی بیشتر را در کاهش دوزهای کمتر گزارش کردند و در نتیجه ۳۰٪ کاهش دوز برای رسیدن به کمترین موربیدیتی توصیه نمودند. در مطالعه ما کاهش دوز به میزان ۲۰٪ باعث عوارض رکتال ۱۰٪ و عوارض مثانه‌ای ۱۳٪ شد که البته در بیمارانی که اپلیکاتور تاندوم اووید برایشان کاشته شده بود (stage های بالاتر) به ترتیب ۱۳/۵٪ و ۲۰٪ به دست آمد که عوارض گرید بالا فقط در یک بیمار دیده شد. (به صورت گرید سه مثانه) این عوارض در مطالعه Prez^{۱۴} روی ۱۴۵۶ بیمار stage IB-IVA با پی‌گیری متوسط ۱۱ سال ۶/۲٪ برای رکتوم و ۵٪ برای مثانه در درمان LDR بود. در مطالعه دیگری توسط Eifel^{۱۵} روی ۱۷۸۴ بیمار stage IB-IV که توسط LDR براکی‌تراپی در MD آندرسون درمان شده بودند عوارض ماژور ظرف سه و پنج سال ۷/۷٪ و ۹/۳٪ گزارش شد، که انسیدانس ایجاد عوارض ادراری ماژور year ۰/۷٪ برای دو سال اول و سپس ۰/۲۵ year٪ برای سال‌های بعد بوده است. در مطالعه ما در این مدت پی‌گیری عوارض تقریباً قابل قبول بودند ولی نیاز به فالوآپ بیشتر ندارند. در مطالعه ما لوکال کنترل سه ساله در stage I-IV به ترتیب ۹۲٪، ۸۴٪، ۶۳٪ و ۰٪ بود که در مطالعه actuarial, Robson^{۱۵} لوکال کنترل پنج ساله در stage II, III به ترتیب

مطالعه ما اثر قابل ملاحظه زمان درمان (≤ هفته) روی DFS به دست آمده که این در مطالعه Robson^{۱۵}، Gasinka^{۱۶} هم دیده شده بود. در کل ما برای بررسی دقیق تر عوارض درمان با براکی ترابی MDR و اثر فاکتورهای بررسی شده در مطالعه مثل stage و طول درمان روی سورویوال نیاز پی گیری طولانی تر داریم.

۸۷٪، ۵۸٪ بوده است و در سایر مقالات لوکال کنترل پنج ساله برای stage II بین ۸۶-۶۹٪^{۱۶-۲۰} و برای stage III بین ۶۰-۳۳٪^{۲۱ و ۲۲} گزارش شده است. سورویوال سه ساله در مطالعه ما ۹۲٪ بوده که در مقالات در stage II ۸۰-۶۰٪^{۱۶ و ۲۰} و در stage III ۵۵-۲۵٪^{۲۴ و ۲۵} برای actuarial Overall survival پنج ساله گزارش شده است. در

References

- Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiation Oncol* 1992; 25: 273-9.
- Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V. Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 271-80.
- Wilkinson JM, Hendry JH, Hunter RD. Dose-rate considerations in the introduction of low-dose-rate afterloading intracavitary techniques for radiotherapy. *Br J Radiol* 1980; 53: 890-3.
- Stout R, Hunter RD. Clinical trials of changing dose-rate in intracavitary Low Dose Rate therapy. In: Mould RF, editor. *Brachytherapy 2*, Nucletron. Netherlands: International BV; 1989. p. 219-22.
- Patel FD, Negi PS, Sharma SC, Kapoor R, Singh DP, Ghoshal S. Dose rate correction in medium dose rate brachytherapy for carcinoma cervix. *Radiation Oncol* 1998; 49: 317-23.
- Nag S, Chao C, Erickson B, Fowler J, Gupta N, Martinez A, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 33-48.
- Report #38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in oncology. Bethesda, MD: International Commission On Radiation Units and Measurements, 1985.
- Tanaka E, Oh RJ, Yamada Y, Shiomi H, Nakamura S, Shimamoto S, et al. Prospective study of HDR (192Ir) versus MDR (137Cs) intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix. *Brachytherapy* 2003; 2: 85-90.
- Stitt JA, Fowler JF, Thomadsen BR, Buchler DA, Paliwal BP, Kinsella TJ. High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: the Madison system: I. Clinical and radiobiological considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 335-48.
- Newman G. Increased morbidity following the introduction of remote afterloading, with increased dose rate, for cancer of the cervix. *Radiation Oncol* 1996; 39: 97-103.
- Rodrigus P, De Winter K, Venselaar JL, Leers WH. Evaluation of late morbidity in patients with carcinoma of the uterine cervix following a dose rate change. *Radiation Oncol* 1997; 42: 137-41.
- Patel FD, Negi PS, Sharma SC, Kapoor R, Singh DP, Ghoshal S. Dose rate correction in medium dose rate brachytherapy for carcinoma cervix. *Radiation Oncol* 1998; 49: 317-23.
- Ferrigno R, Campos de Oliveira Faria SL, Weltman E, Salvajoli JV, Segreto RA, Pastore A, et al. Radiotherapy alone in the treatment of uterine cervix cancer with telecobalt and low-dose-rate brachytherapy: retrospective analysis of results and variables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 695-706.
- Perez CA, Camel HM, Kuske RR, Kao MS, Galakatos A, Hederman MA, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a 20-year experience. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 127-40.
- Kim RY, Trotti A, Wu CJ, Soong SJ, Salter MM. Radiation alone in the treatment of cancer of the uterine cervix: analysis of pelvic failure and dose response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 973-8.
- Montana GS, Martz KL, Hanks GE. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the U.S.A. in 1978. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 87-93.
- Lanciano R, Thomas G, Eifel PJ. 20 Years of Progress in Radiation Oncology: Prostate Cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997; 7: 121-6.
- Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial VA, Martz K, Hanks G. The Patterns of Care Outcome Study for cancer of the uterine cervix. Results of the Second National Practice Survey. *Cancer* 1990; 66: 2451-6.
- Eifel PJ, Logsdon MD. FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Natural history, treatment results, and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; Suppl 36: 217.
- Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983; 51: 959-67.
- Marcial VA, Amato DA, Marks RD, Rotman M, Canoy N, Figueroa-Vallés NF, et al. Split-course versus continuous pelvis irradiation in carcinoma of the uterine cervix: a prospective randomized clinical trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 431-6.
- Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, Levin W, Manchul LA, Rawlings GA. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiation Oncol* 1995; 35: 107-17.
- Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, Schraub S, Pourquier H, Daly N, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 969-78.
- Gasinska A, Fowler JF, Lind BK, Urbanski K. Influence of overall treatment time and radiobiological parameters on biologically effective doses in cervical cancer patients treated with radiation therapy alone. *Acta Oncol* 2004; 43: 657-66.

Medium dose rate brachytherapy for patients with cervical carcinoma; early result of a prospective study

Received: April 20, 2008 Accepted: August 19, 2008

Abstract

Amouzegar Hashemi F^{*1}
Zahedi F.¹
Farhan F.¹
Kalaghchi B.¹
Mehrdad N.²
Haddad P.¹

1-Department of Radiation
Oncology, Cancer Institute, Imam
Khomeini Hospital
2- Department of Gynecology
Obstetrics, Vali-e-Asr Hospital

Tehran University of Medical
Sciences

Background: Treatment of cervical carcinoma is routinely performed with Low Dose Rate (LDR) brachytherapy, but Brachytherapy in our department is done with Medium Dose Rate (MDR) due to the technical characteristics of the machine available here. Thus we decided to evaluate the results of this treatment in our department in a prospective study.

Methods: Between March 2006 and July 2008, 140 patients with histologic diagnosis of cervical carcinoma referred to Tehran Cancer Institute; were treated with external beam radiotherapy (44-64 Gy to whole pelvis) and MDR brachytherapy (8-30 Gy to Point A) with a dose rate of 2.2 ± 0.3 Gy/h.

Results: 121 patients were followed up for a median time of 18 months (range: 9-39 m). There were 11%(6/54) local recurrence for surgery and adjuvant radiotherapy group; 25%(16/65) for radical radiotherapy group, and 19%(23/121) for all patients. Rectal and bladder complications incidence for all patients were 10%(12/121) and 13%(16/121) respectively. High grade complication was shown only in one patient in radical radiotherapy group. In this study 3-years disease free survival and overall survival were 73% and 92% respectively, and disease stage ($p=0.007$) and overall treatment time ($p=0.05$) were the significant factors affecting disease free survival.

Conclusions: Results of this series suggest that the use of external beam radiotherapy and MDR brachytherapy with about 20% dose reduction in comparison with LDR can be an acceptable technique with regard to local control and complications.

Keywords: Cervical carcinoma, radiotherapy, brachytherapy, medium dose rate (MDR)

*Corresponding author: Cancer Institute,
Imam Khomeini Complex, Khashavarz
Blvd., Tehran
Tel: +989121452201
email: fahashemi@yahoo.com