

Strålebehandling av cancer prostatae

Onko-Lis 2022

Christian Ekanger

Kreftavdelingen HUS

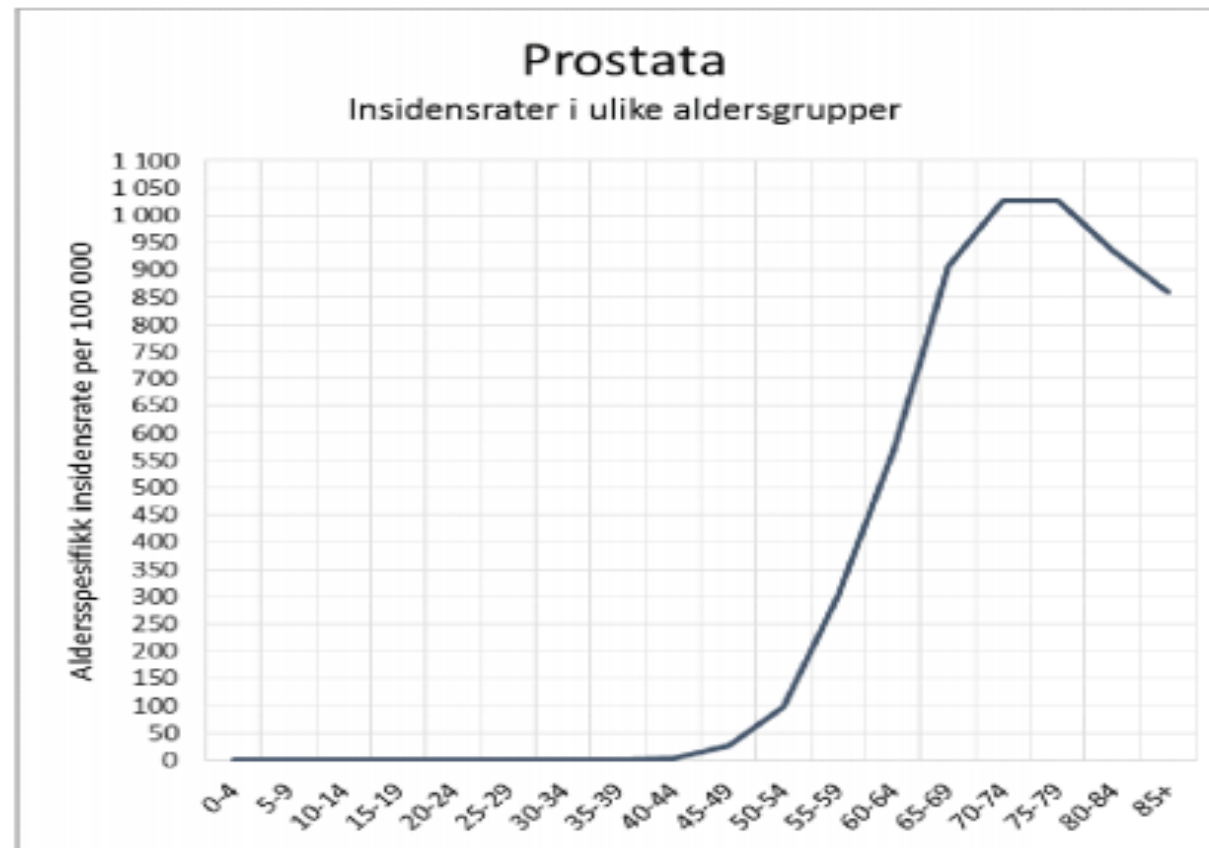
Målsetting

- Gi en grunnleggende forståelse for prostatakreft og strålebehandling
- At dere er aktiv og stiller spørsmål/deltar i diskusjon
- Vekke interesse, oppmerksomhet og refleksjon som kan brukes generelt i onkologi
- Utfordring: Omfattende tema der flere aspekter kunne fylt timer/dager med forelesninger
- Viktig at dere er med på å forme timen etter det som interesserer DERE
- (Fått hint av mine LIS om å ikke presentere for mange kurver og p-verdier)

Prostatakreft generelt

- Hyppigste kreftform blant menn
- Rundt 5000 nye tilfeller årlig, dvs nesten 1/3 av ny kreft hos menn
- Fra lite aggressiv sykdom, nærmest normaltilstand
- Til aggressiv dødelig sykdom med mye lidelse
- Generelt god prognose
- Samtidig den sykdommen etter lungekreft som tar flest kreftrelaterte liv
- Mange aspekter kontroversielle, praksis varierer fra land til land og spesialist til spesialist

Rammer først og fremst eldre menn

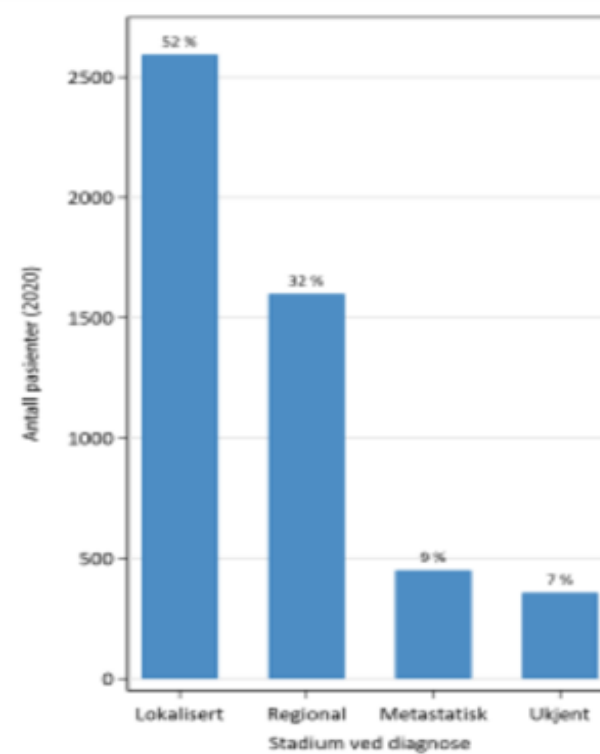


5 års relativ overlevelse

- Andelen som overlever minst 5 år justert for overlevelsen i normalbefolkningen

Table 8.1: Five-year relative survival by primary site, stage and period of diagnosis, 1980–2019, **males**

ICD-10	Site	Stage	Relative survival (%)						
			1980–84	1985–89	1990–94	1995–99	2000–04	2005–09	2010–14 2015–19*
C25	Pancreas	Total	1.3	1.6	2.3	2.9	3.7	4.4	9.0 13.1
		Localised	2.8	5.6	3.8	9.1	16.6	21.5	44.6 53.0
		Regional	3.5	1.7	10.0	5.4	5.2	6.5	11.5 23.0
		Distant	0.4	0.7	0.7	2.0	1.5	1.3	2.5 2.3
		Unknown	2.1	1.3	2.0	2.0	3.2	6.0	9.3 10.7
C33–34	Lung, trachea	Total	7.0	7.4	7.6	8.3	8.9	11.8	16.6 22.7
		Localised	16.7	17.3	17.1	30.5	36.3	42.6	51.5 61.6
		Regional	6.0	9.1	8.9	8.3	10.0	14.8	19.2 27.4
		Distant	0.7	0.7	0.7	0.5	0.8	1.7	2.3 3.3
		Unknown	2.7	3.8	6.9	6.1	10.3	12.8	11.3 17.7
C43	Melanoma of the skin	Total	68.0	68.7	73.6	75.3	76.2	76.9	85.1 88.6
		Localised	76.4	76.8	81.5	82.2	88.0	82.7	91.2 93.5
		Regional	29.2	29.0	36.5	29.0	46.2	41.1	54.7 71.4
		Distant	1.1	5.6	14.4	9.5	12.3	13.2	17.5 34.2
		Unknown	68.9	44.0	55.1	75.3	73.3	80.8	61.4 63.3
C61	Prostate	Total	58.5	57.1	65.4	76.1	84.1	90.6	94.6 95.5
		Localised	74.7	73.1	77.3	90.8	96.9	99.6	103.0 102.2
		Regional	40.6	49.2	62.5	69.6	76.6	90.8	95.3 95.2
		Distant	20.2	24.2	24.6	25.4	29.3	35.5	36.8 43.3
		Unknown	48.7	58.9	69.9	80.5	86.8	93.1	99.6 100.1



Prostataregisterets årsrapport 2020

- Autopsistudier har vist høy prevalens av prostatacancer
 - Rundt 40% i 50-60 års alder, rundt 70% ved 70-80 års alder
 - Dette i kontrast til risiko for å dø av prostacancer før fylte 75 år (1,4%)
- Stor klinisk utfordring å skille aggressive behandlingstrengende tumores fra ikke-aggressive svulster

Årsaker

- Ikke kjent
- Arv spiller en rolle i opptil 10%
 - Særlig ved flere familiemedlemmer i ung alder (før 65-70 år)
- Ellers er årsaksfaktorer usikre (livsstil, kosthold osv)

Mange spørsmål

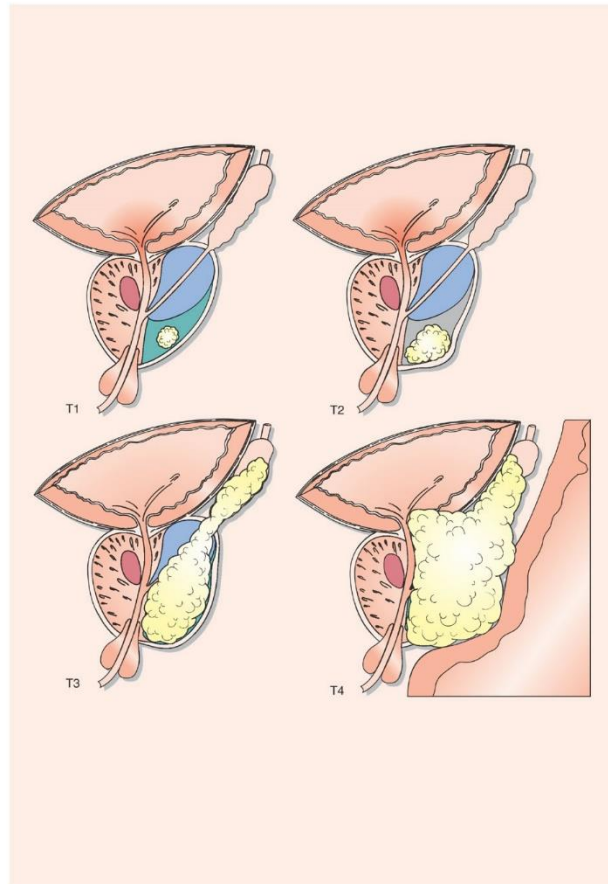
- Hvem bør utredes for prostatakreft?
- Hvordan bør man utredes?
- Hvem trenger behandling?
- Hva er den beste behandlingen?

- Det finnes få fasitsvar på det meste når det gjelder prostatakreft
- Men det gjør temaet også veldig spennende, og mulighetene er mange

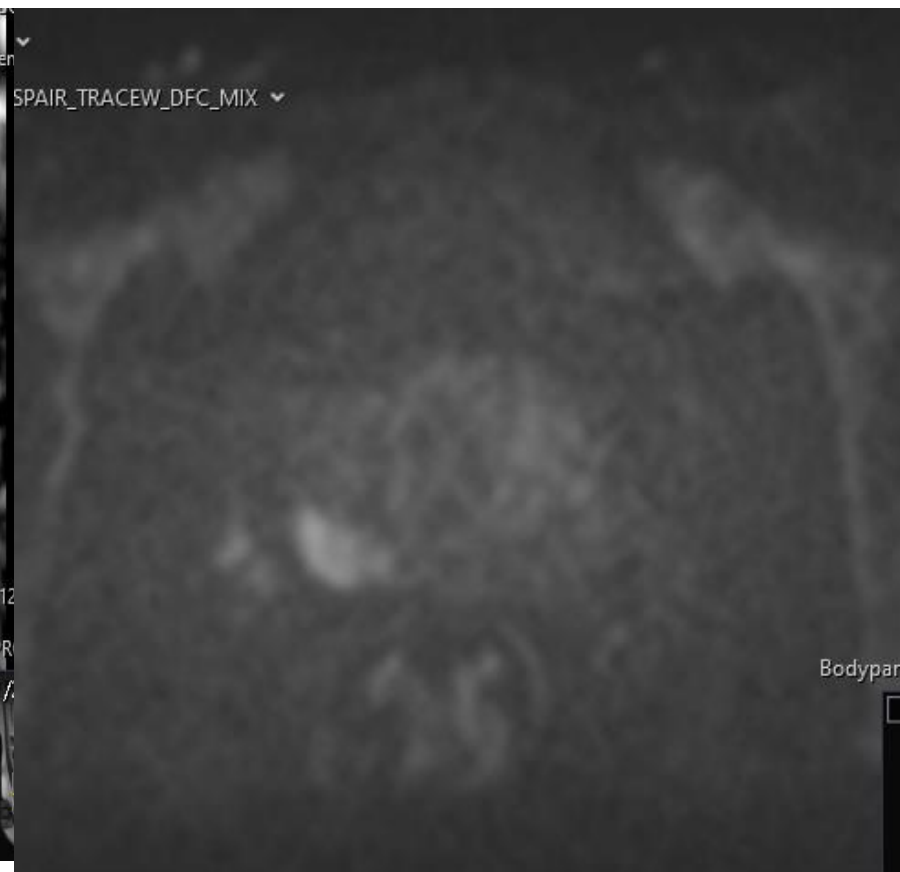
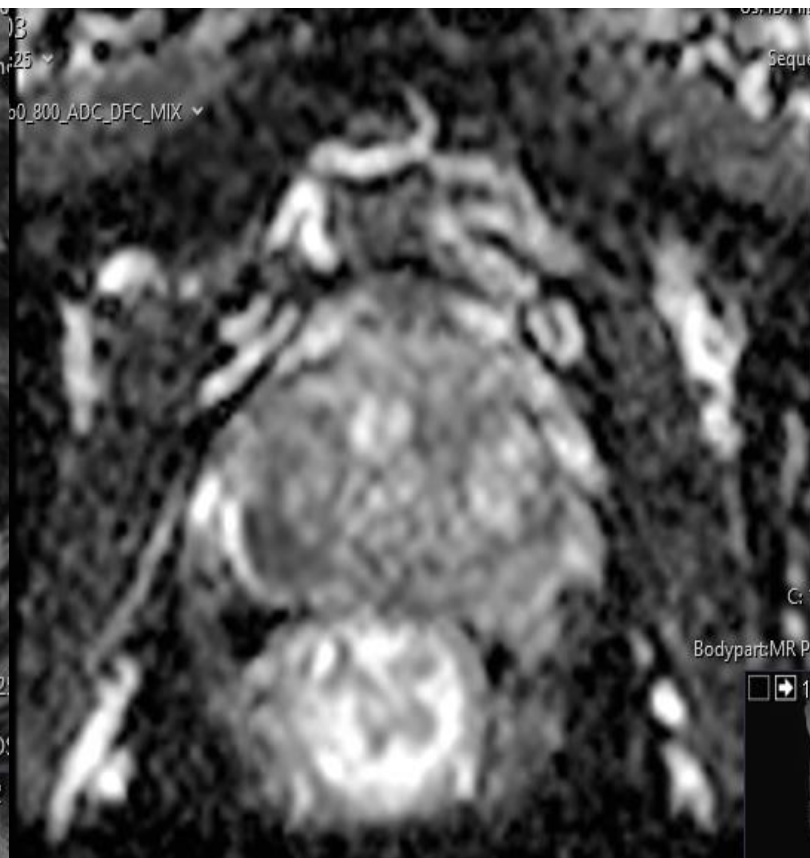
Hvem skal utredes/behandles?

- Hvem er pasienten (alder, komorbiditet, forventet levetid)
 - Hva er forventet levealder hos en 78 år gammel mann?
 - Sykdommens alvorlighetsgrad, sannsynlighet for utvikling lokalt/metastaser
 - T-stadium
 - Gleason score
 - PSA
- | | |
|-----|------|
| 70: | 15,7 |
| 75: | 12 |
| 78: | 10 |
| 80: | 8,7 |
| 85: | 6 |
| 90: | 4 |

T stadium DRE



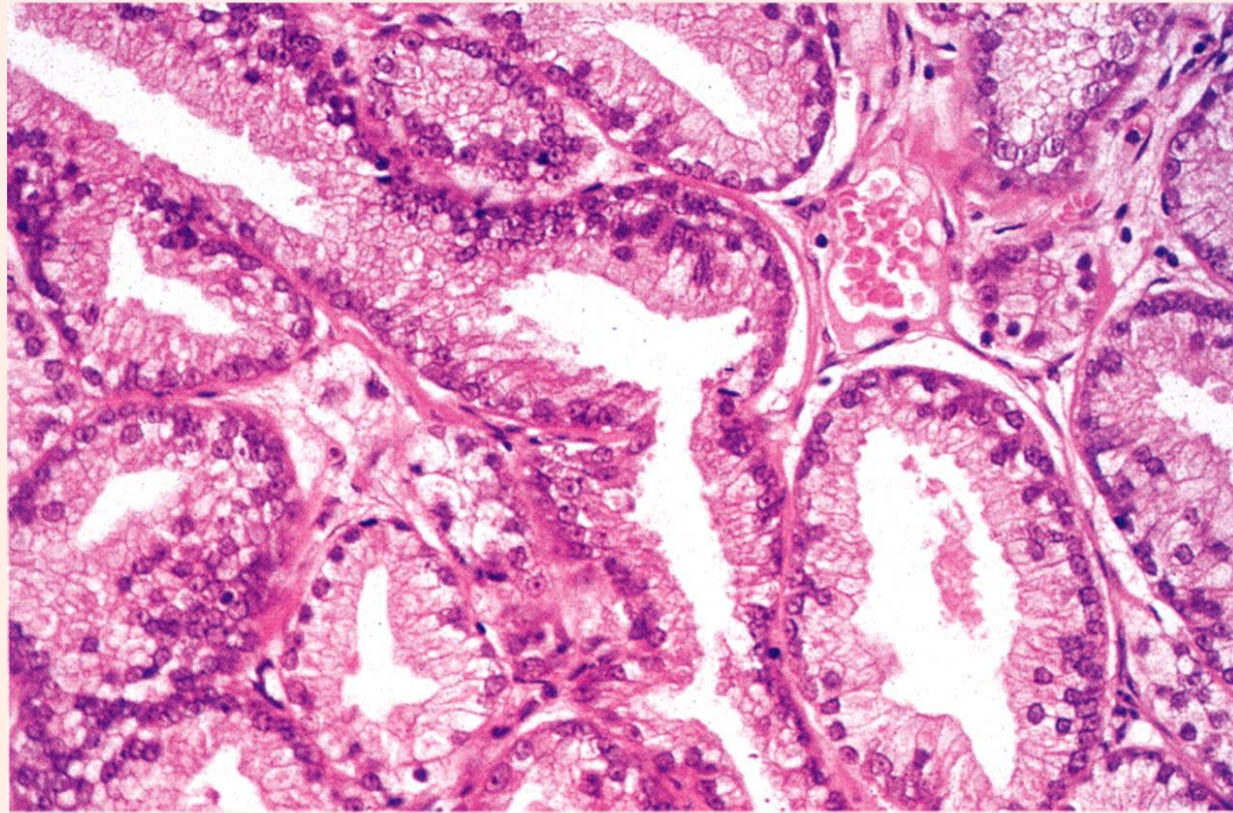
MR



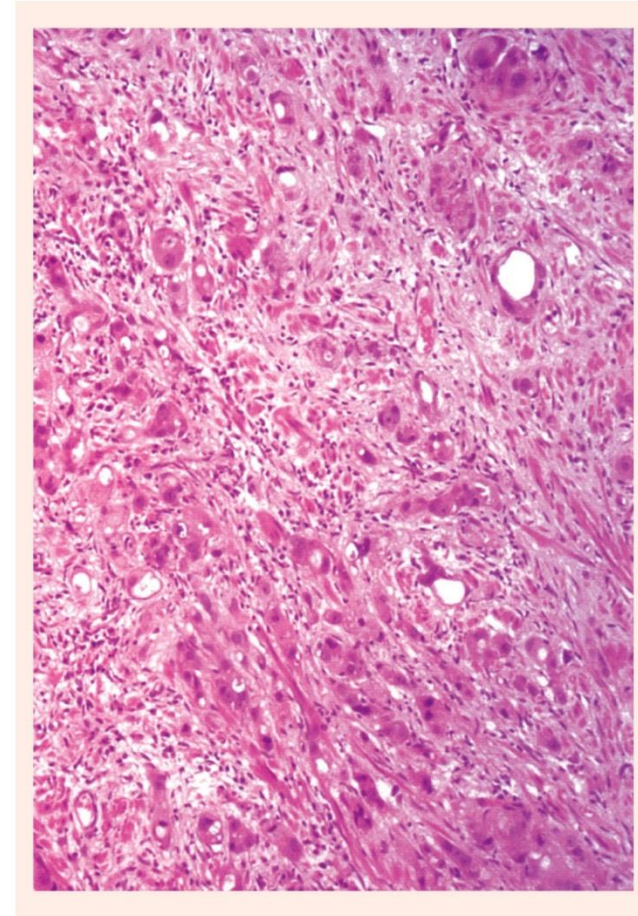
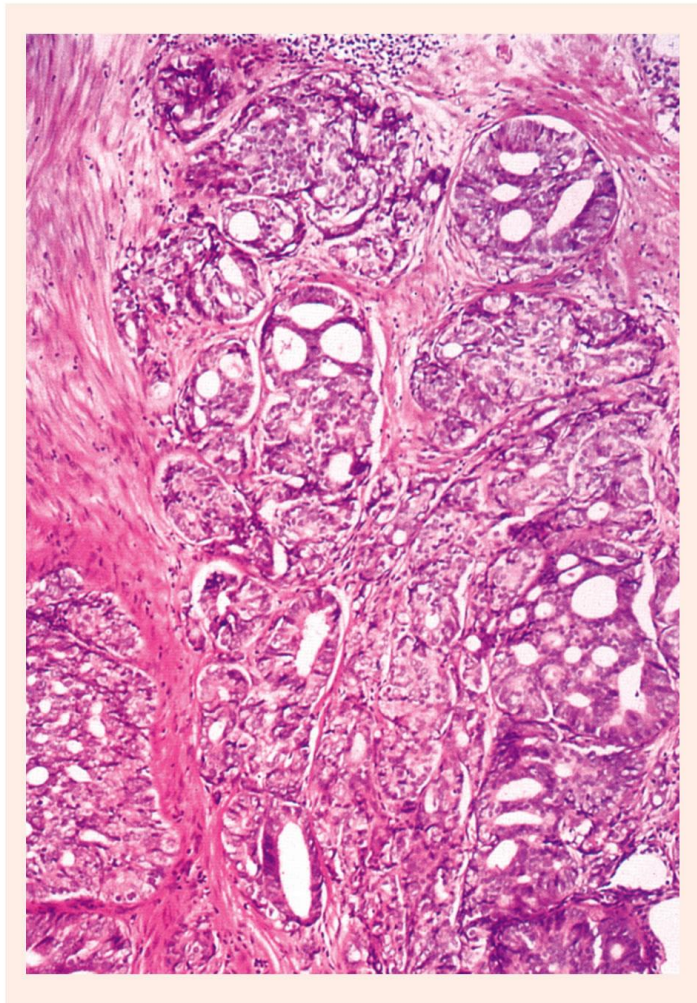
Histologi-Gleason score

- Særskilt graderingssystem ved prostatakarsinom, korrelerer sterkt til prognosen, baserer seg på kjertelarkitektur, ikke atypi i kjernen.
- Det foreligger 5 Gleason grader hvor de mest aggressive svulstene med dårligst prognose har grad 5 (mest diffusvoksende)
- Gleason score angis for hver nålebiopsi som summen av den dominerende og sekundære grad

Høyt differensiert tumor – Gleason score 3



Gleason score 4 og 5



Kort om PSA

- Prostata Spesifikt Antigen
- Høye verdier øker sannsynligheten for kreft men trenger ikke å bety kreft
- Lave verdier minker sannsynligheten for kreft men utelukker ikke kreft
- Definert normalverdi 0-4
- Screening er kontroversielt
- Brukt i staging: Lavrisiko <10, mellomrisiko 10-20, Høyrisiko >20
- Svært godt verktøy som ledd i oppfølging etter behandling

Forbedring av verktøy

Fastleger i Rogaland erstattet PSA-prøven med en ny kreftmarkør

Stavanger-regionen er den første regionen i verden der en ny blodprøve for å diagnostisere prostatakraft er testet ut i vanlig uselektert allmennpraksis. – Jeg tror Stockholm3-testen vil bidra til å revolusjonere diagnostikken av prostatakraft, sier Svein R. Kjosavik.

24. august 2020



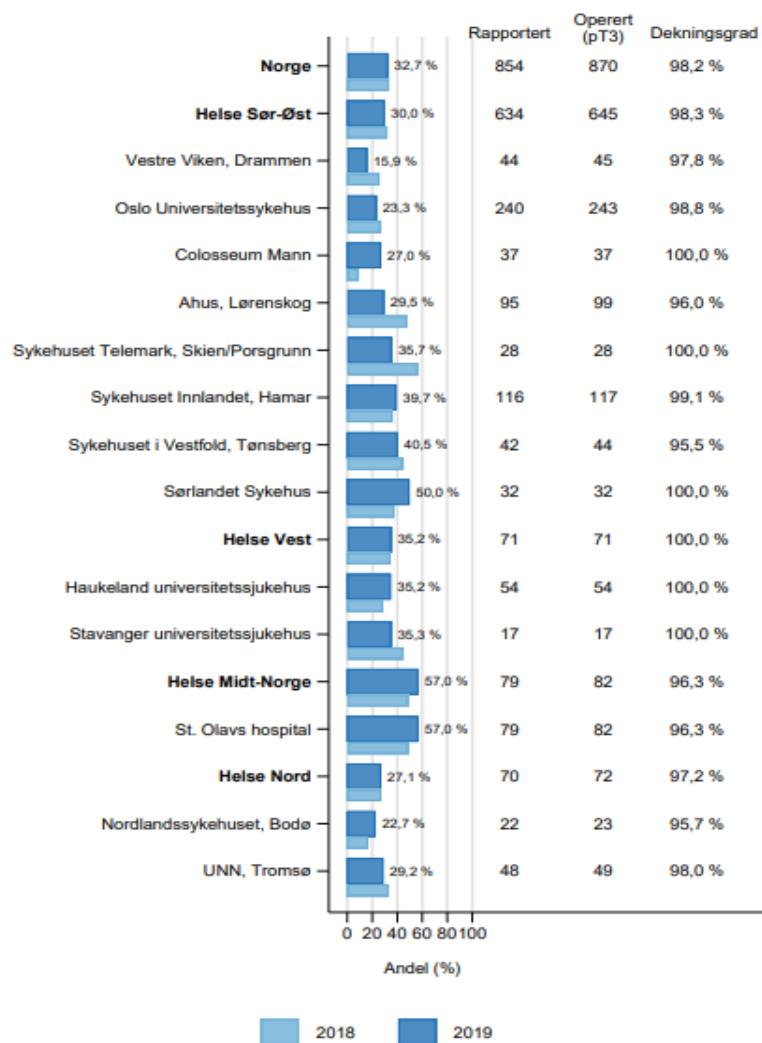
Kurativ behandling, hva gir best resultat?

- Ingen konsensus, ingen randomiserte studier har gitt svar
- Registerstudier?
- Likeverdig behandling
- Pasienter bør informeres om alternativer, fordeler og ulemper ved de forskjellige opsjonene
- Skal det være pasientens valg?

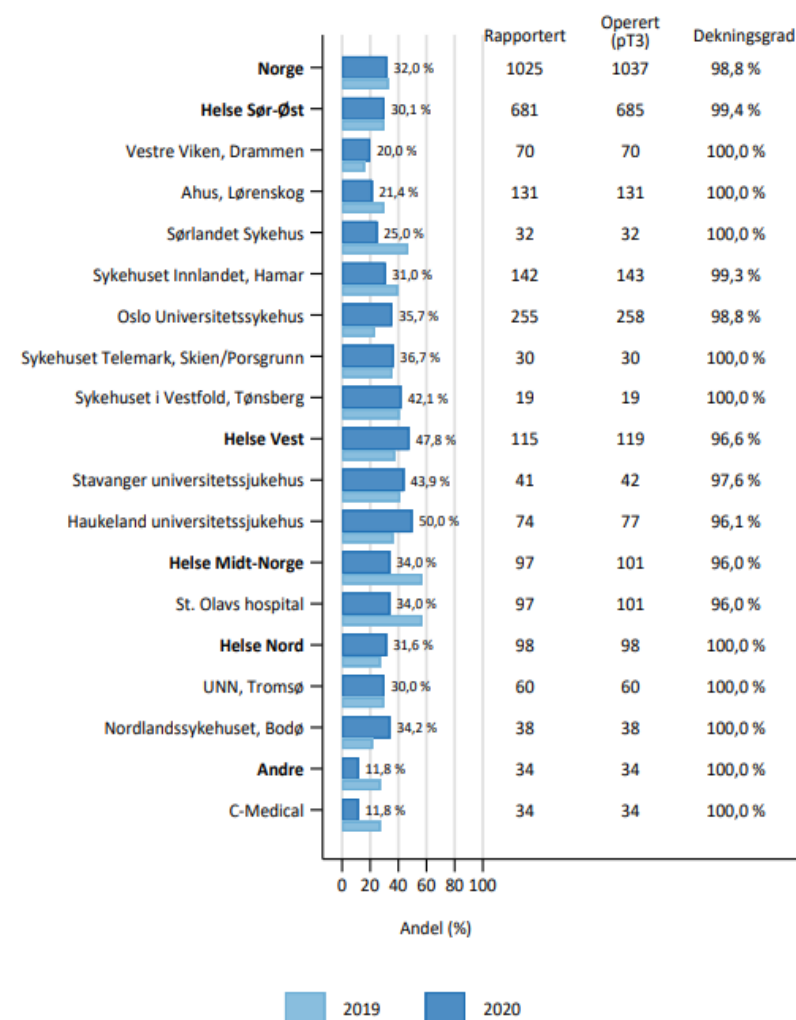
Hovedregler for valg

- Pas under eller over 70 år
- Overvekt
- Komorbiditet
- Lokalisert vs lokalavansert sykdom, tror kirurgen at de klarer å få ut hele tumor med fri margin?
- Unge pasienter med lokalisert svulst: Operasjon hovedregel

pT3 cancer ufri margin



Figur 3.24: Ufri reseksjonsrand for prostatektomier ved pT3 prostatakraft, nasjonalt og opererende sykehus.



Figur 3.22: Ufri reseksjonsrand for prostatektomier ved pT3 prostatakraft, nasjonalt og opererende sykehus

Kurativ strålebehandling

- Målet er å gi høyest mulig (letal) dose til tumor og minimere dose til normalvev
- Hvilken fraksjonering/dose er optimal?
- Til hvilket volum: tumor, prostata, vesikler, bekkenfelt?
- Adjuvant hormonbehandling, hvilken og hvor lenge?

Kort om fraksjonering

- Tradisjonelt til 70Gy i 2 Gy fraksjoner
- Dose-eskalering til 74Gy og videre til 78Gy vist bedre resultater
- Betyr 40 ukers behandling
- Antatt lav alfa/beta ratio betyr økt effekt av høye fraksjondoser sml med normalvev
- Randomiserte studier vist non-inferiority
- Moderat hypofraksjonering nå blitt standard, 3Gyx20 vanligst

EQD2.com

EQD2 and BED calculator:

Dose per Fraction:	3
Total dose:	60
Calculate	

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

EQD2.com

EQD2 and BED calculator:

Dose per Fraction:	2.7
Total dose:	67
Calculate	

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

EQD2.com

EQD2 and BED calculator:

Dose per Fraction:	2.9
Total dose:	72.5
Calculate	

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

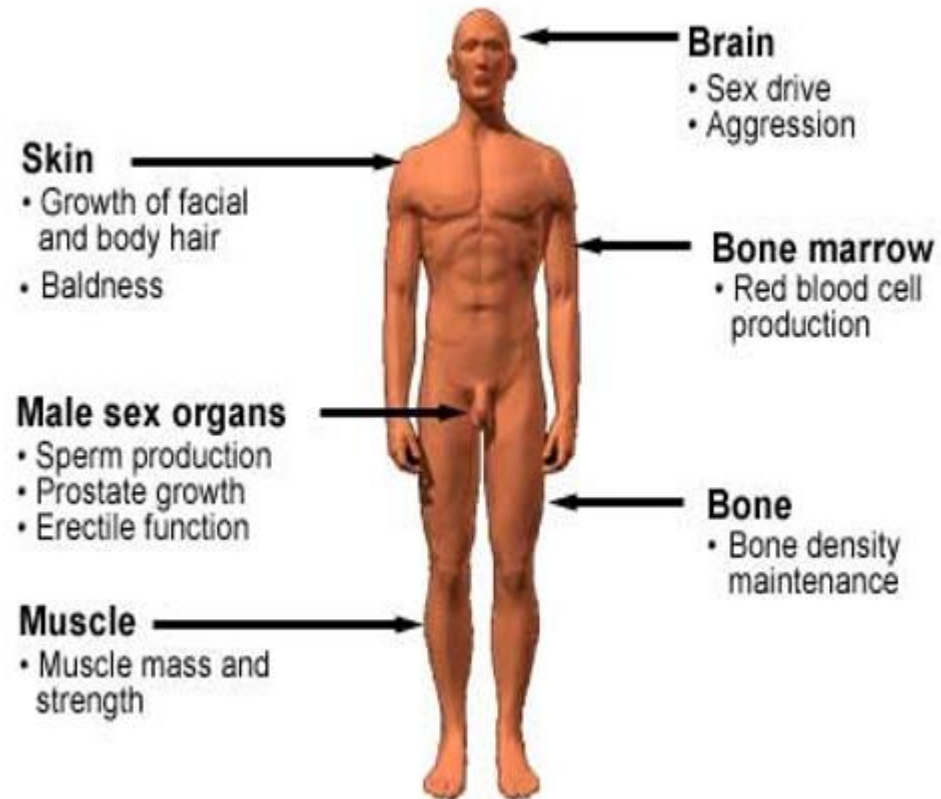
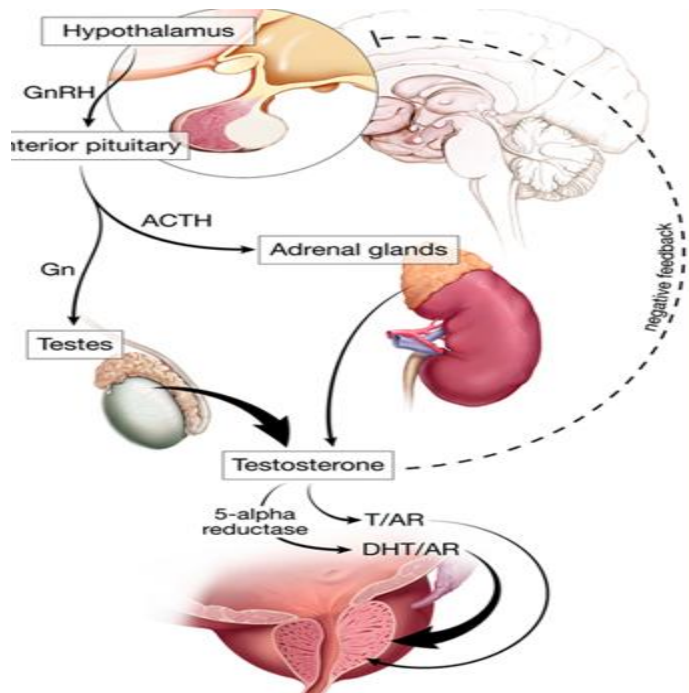
Alpha/Beta: EQD2: Gy BED: Gy

Bekkenfelt vs strålebehandling kun mot prostata

- Patologisk lymfeknutestatus ukjent
- Nomogram utviklet for beregning sannsynlighet for spredning
- Fortsatt kontroversielt
- Randomiserte studier har ikke demonstrert klar nytte av bekkenfelt
- EAU avstår fra å gi anbefaling
- Norsk handlingsprogram «bør vurderes»

Hormonbehandling

- Strålebehandling kombineres (oftest) med hormonbehandling



- Ofte det «kjipeste» med vår behandling sml m operasjon
- Intermediær risiko 6 mnd, oppstart strålebeh etter 1-3 mnd
- Høyrisiko: 24 (18) mnd, oppstart strålebehandling etter 3 (2-4) mnd
- Hva er logikken med langvarig hormonbehandling etter en kurativ strålebehandling?
- Når begynner testosteronet å stige igjen?
- Obs individuell vurdering, avveining fordeler og ulemper

Vår strålebehandling ved HUS

- Utviklet gjennom studier siden 2007
- Hypofraksjonert behandling (dvs doser over 2Gy)
- Integrert boost opplegg
- Bekkenfelt ved høyrisiko
- Siste par år blitt standard nasjonalt og internasjonalt

IMRT pelvic radiotherapy with simultaneous integrated boost in high-risk prostate cancer: Results after 10 years

High-risk prostate cancer:

- Clinical stage $\geq$ T3a, OR
- Gleason score $\geq$ 8, OR
- PSA >20

Background:

Prostate cancer is the most common malignancy and the second leading cause of cancer mortality in Norwegian men. There are no randomized controlled trials comparing the effectiveness of treatment modalities in the high-risk group, and there is no consensus regarding optimal treatment. Hypofractionation is a way of escalating radiation doses without prolonging treatment time. It is now considered safe and effective, but long-term efficacy data beyond five years are lacking. Here we present ten year results.

Methods and Materials:

Between 2007 and 2009, 97 consecutive patients with high-risk prostate cancer were prospectively included in a phase II study. Patients were subsequently divided into three groups;

- Very high-risk patients (VHR) (n=50)
- High-risk patients (HR) (n=32)
- Patients with N+ disease and/or pretreatment s-PSA ≥ 100 (n=15)

Very high-risk:

- primary Gleason pattern 5, OR
- ≥ 5 cores with Gl. score 8-10, OR
- ≥ 2 high-risk factors

Patient characteristics by risk groups

Characteristic	Regular high-risk N=32	Very high-risk N=50	N+/ PSA $\geq$ 100 N=15	Total N=97
Age, median (range), years	67 (55-76)	65 (47-79)	62 (46-71)	66 (46-79)
Clinical T-stage				
T1	0	1	0	1
T2	6	7	4	17
T3	25	41	11	77
T4	1	1	0	2
Grade Group (Gleason pattern)				
Grade Group 1 (3+3)	2	4	1	7
Grade Group 2 (3+4)	17	7	1	25
Grade Group 3 (4+3)	12	11	5	28
Grade Group 4 (4+4)	0	16	5	21
Grade Group 5 (score 9-10)	1	12	3	16
Pre-treatment s-PSA, ng/mL				
<10	8	4	1	13
10-19	19	9	3	31
20-39	3	25	3	31
40-99	2	12	3	17
≥ 100	0	0	5	5

Ekanger C, Helle S.I, Heinrich D, Johannessen DC, Karlsdottir A, Nygård Y, Halvorsen O.J, Reisæter L, Kvåle R, Hysing L.B, Dahl O

Department of Oncology, Urology, Pathology, Radiology, Haukeland University Hospital, and Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norway

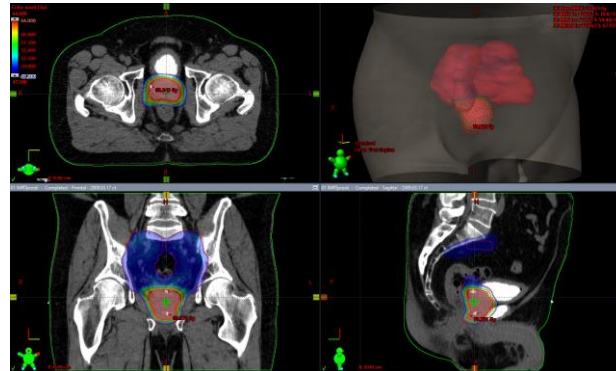
Email address: Christian.Ekanger@helse-bergen.no

Treatment:

Image guided intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with hypofractionated simultaneous integrated boost (SIB) including an elective pelvic field.

Androgen deprivation therapy (ADT) three months before initiation of radiotherapy with a total duration of two years.

Median follow-up 10 years (range 15-148).



Three different dose levels:

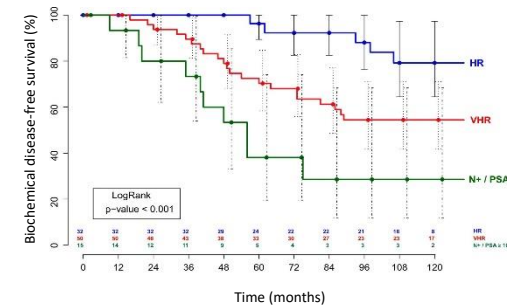
- CTV67.5 – prostate (and tumor extension outside the prostate). Dose 2.7 Gy x 25 = 67.5 Gy (0.7 Gy as integrated boost per fraction). This equals 81 Gy in 2Gy fractions based on α/β ratio 1.5.
- CTV60 - prostate and seminal vesicles. Dose: 2.4 Gy x 25 = 60 Gy (0.4 Gy as integrated boost per fraction). This equals 67.5 Gy in 2 Gy fractions.
- CTV50 - prostate and seminal vesicles and pelvic lymph nodes. Dose: 2 Gy x 25 = 50 Gy.

Results:

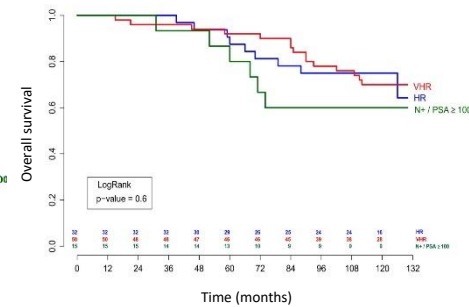
In the 82 HR+VHR patients 10 year BFS was 64% (95% CI 53% - 75%), MFS 80% (95% CI 71% - 89%), PCSS 90% (95% CI 83% - 97%) and OS 72% (95% CI 62% - 82%).

The peak RTOG acute GI and GU score was grade 2 in 27% and 40%, grade 3 in 1% and 3%. A peak late RTOG GI and GU grad 2 occurred in 1% and 8%, and only one patient experienced grade 3 late GU toxicity.

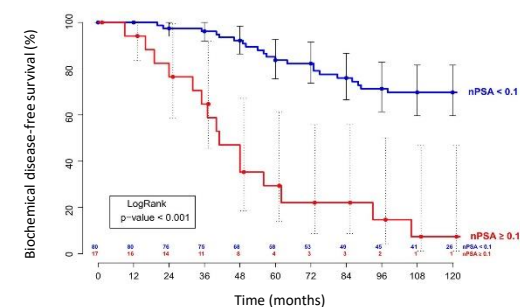
Biochemical disease-free survival by risk groups



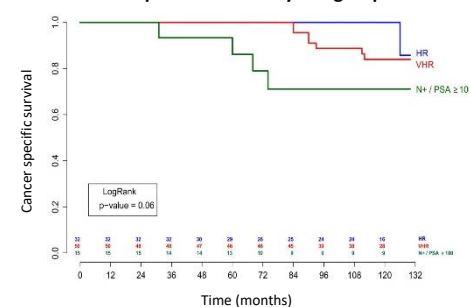
Overall survival by risk groups



Biochemical disease-free survival by nadir PSA



Cancer specific survival by risk groups



Conclusions:

High-risk prostate cancer patients achieve favorable long-term outcomes with low toxicity when treated with pelvic image guided IMRT with simultaneous integrated boost. Stratification of high-risk patients into HR and VHR subgroups demonstrated significant impact on biochemical disease-free survival. A low nadir s-PSA < 0.1 was a strong predictor of better outcomes in the high-risk population.

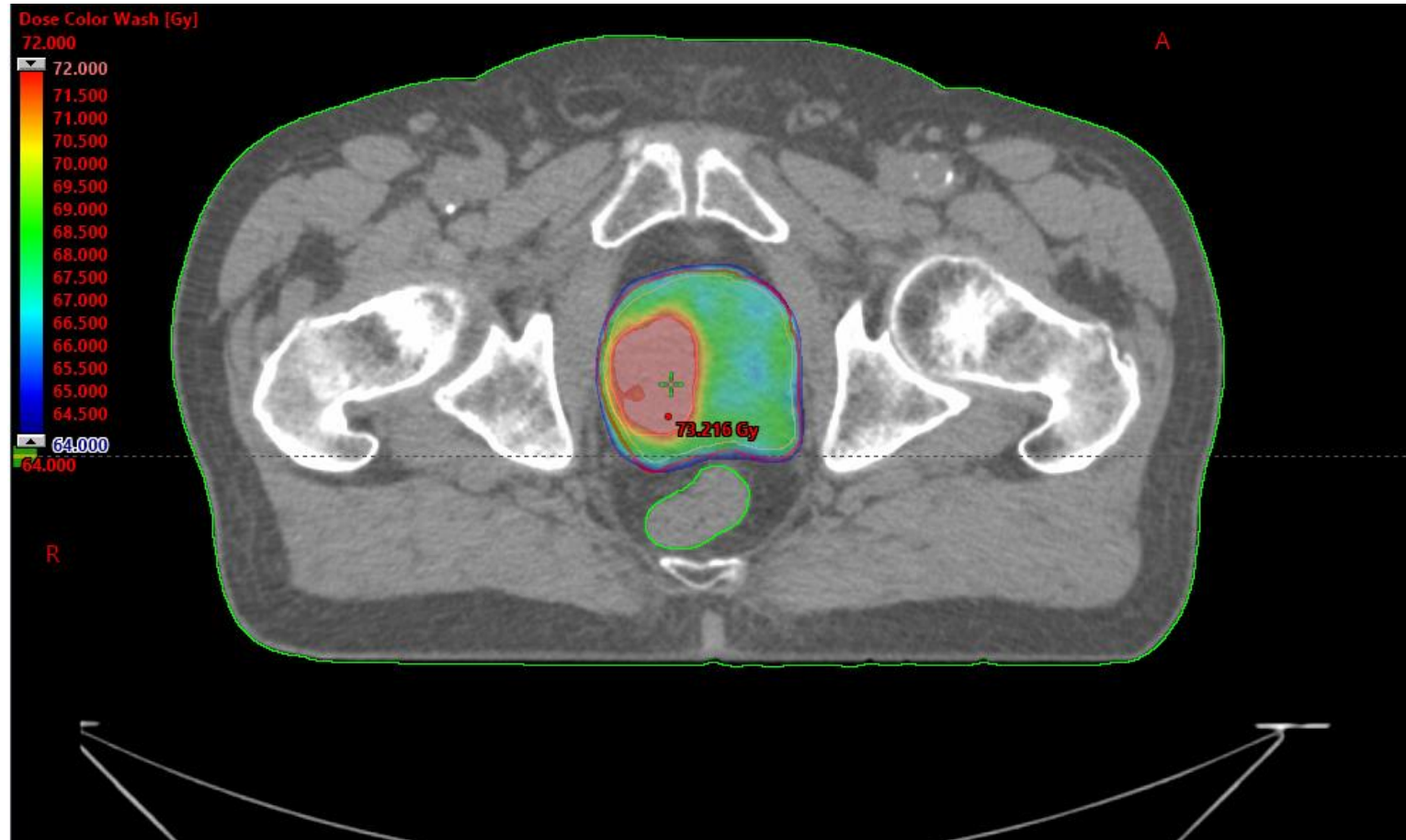
Bivirkninger

- Strålecystitt-minner om UVI
- Proktitt: slim, blod, diare
- Hofteplager: mer vanlig før
- Impotens
- Luft i magen
- Uregelmessig avføring

Siste protokoll-5 års oppfølging



Integrert boost mot tumor, $2,9\text{Gy} \times 25 = 72,5\text{Gy}$
(tilsv 91Gy)



Brachyterapi



Siste om adjuvant behandling-Lancet 2022

- Høyrisiko: N+ eller minst to: T3/4, gleason 8-10, PSA > 40
- ADT+2 generasjon antiandrogen i 2 år + strålebehandling
- 6 års MFS 82% vs 69%
- 6 år OS 86% vs 77% [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02437-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02437-5)
- Kan innebære bedret behandling hos de med høyest risiko for tilbakefall

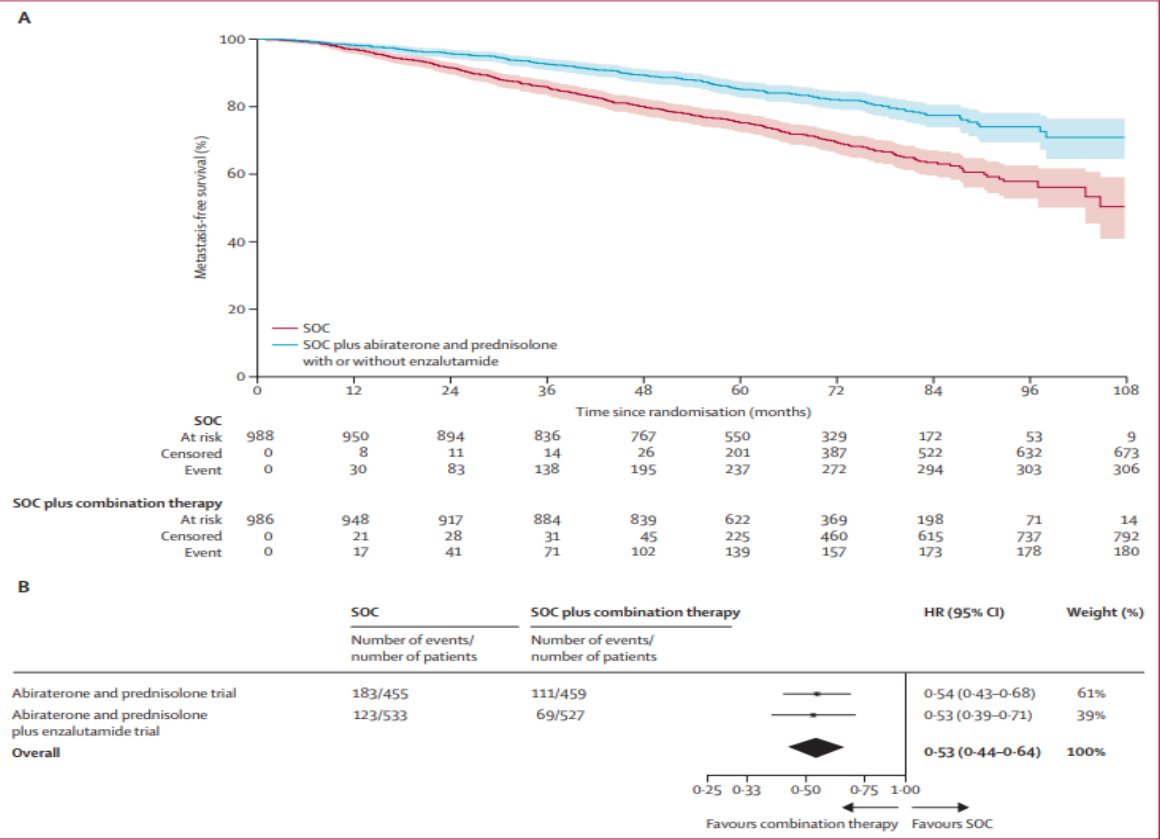


Figure 2: Metastasis-free survival
(A) Kaplan-Meier estimates of all patients in individual patient data meta-analysis; shaded regions represent 95% CIs. (B) Prespecified subgroup analysis by trial. HR=hazard ratio. SOC=standard of care.

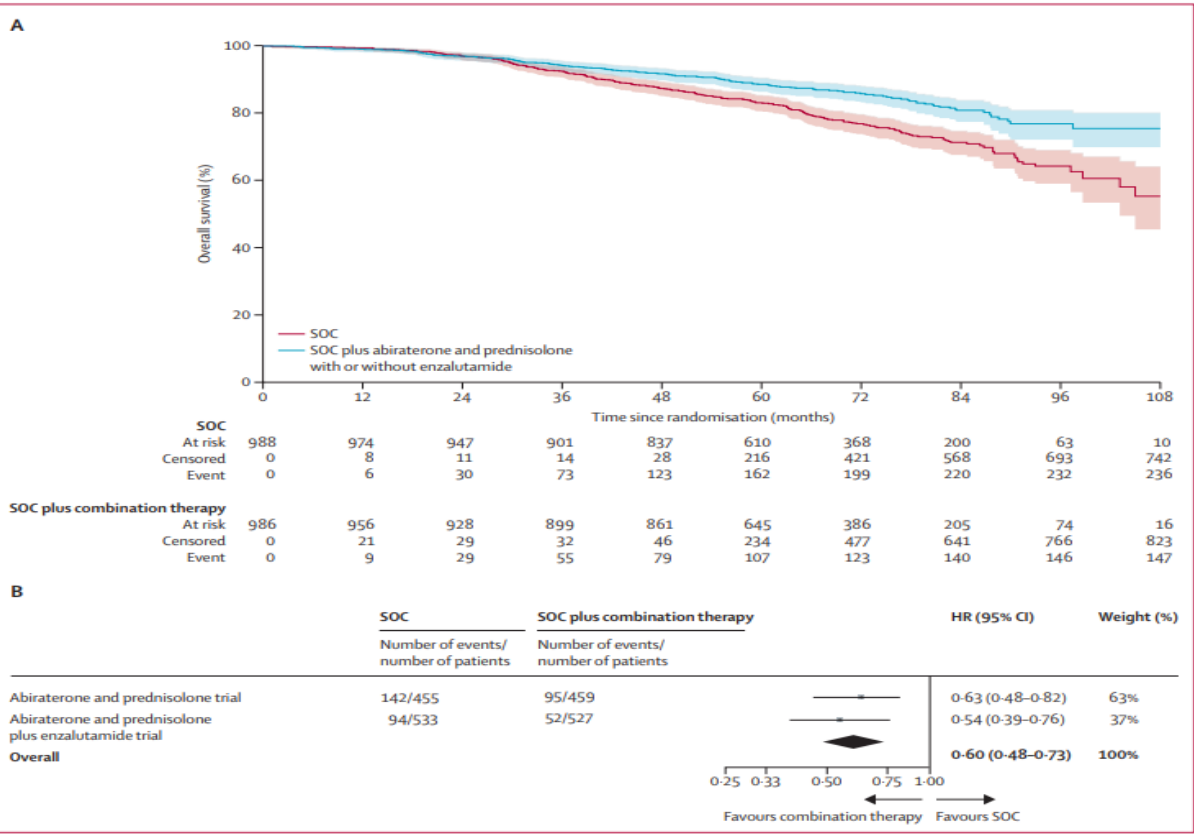


Figure 4: Overall survival
(A) Kaplan-Meier estimates of all patients in individual patient data meta-analysis; shaded regions represent 95% CIs. (B) Prespecified subgroup analysis by trial. HR=hazard ratio. SOC=standard of care.

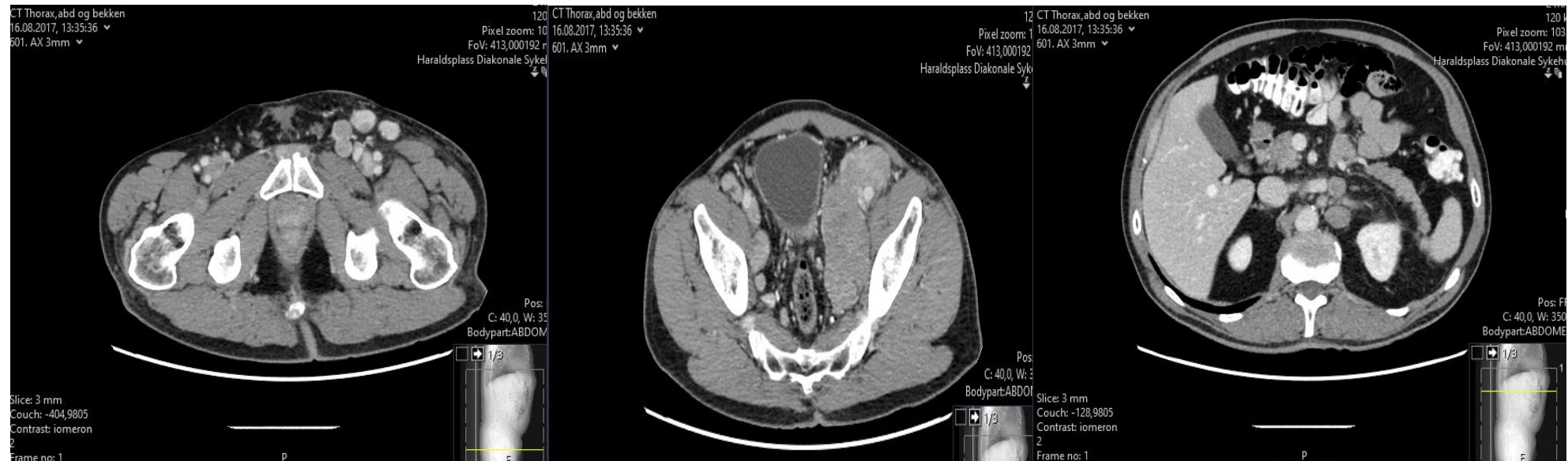
Litt om lymfeknutemetastaser

- Observasjonsstudier tyder på overlevelsesgevinst ved kurativ behandling vs ADT alene Sveisen et al, Efficacy of Local treatment, Eur Urol. 2018;73(3)
- Ingen randomiserte studier, seleksjonsbias
- 11/97 pasienter i vår studie m 10 års resultater, 3 i live uten residiv, en død residivfri etter 8 år, 7 metastatiske residiv, Ekanger Adv Radiat Oncol. 2019
- Konklusjon: Regionale lymfeknutemetastaser utelukker ikke kurativ tilnærming
- Spørsmål: Hvilken adjuvant behandling? Hva med lymfeknuter på bakre bukvegg (M1a sykdom)
- Hva betyr utviklingen i MR/PET som medfører flere med N+?
- Norsk handlingsprogram: Bekkenfelt «bør vurderes med begrenset..»

Kasus

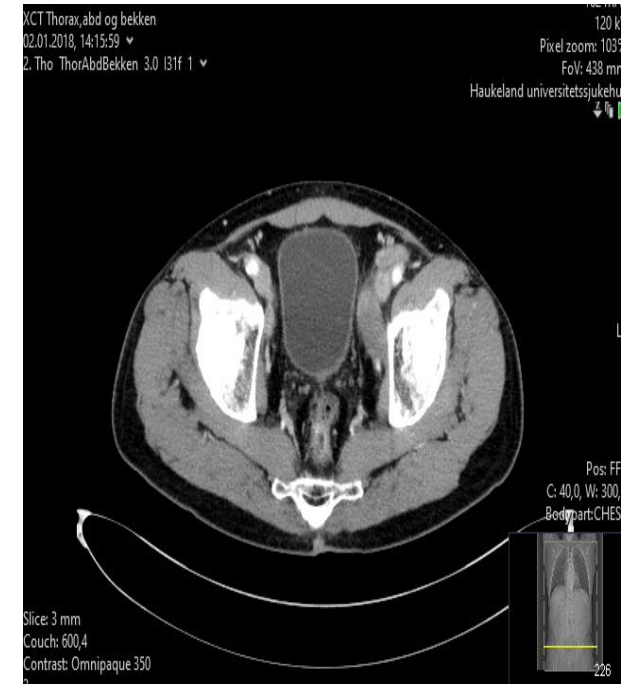
- Mann f 52, utredet grunnet uttalt lymfadenopati i lysker, bekken og bakre bukvegg aug 2017
- Biopsi fra lysker: histologisk nevroendokrint karsinom (store celler), immunhistokjemisk fra prostata
- Biopsi fra prostata m gleason 5+5, fokale glandler, utbredt nevroendokrin differensiering men passer ikke med småcellet karsinom, PSA 4

Hvilken behandling velger man?

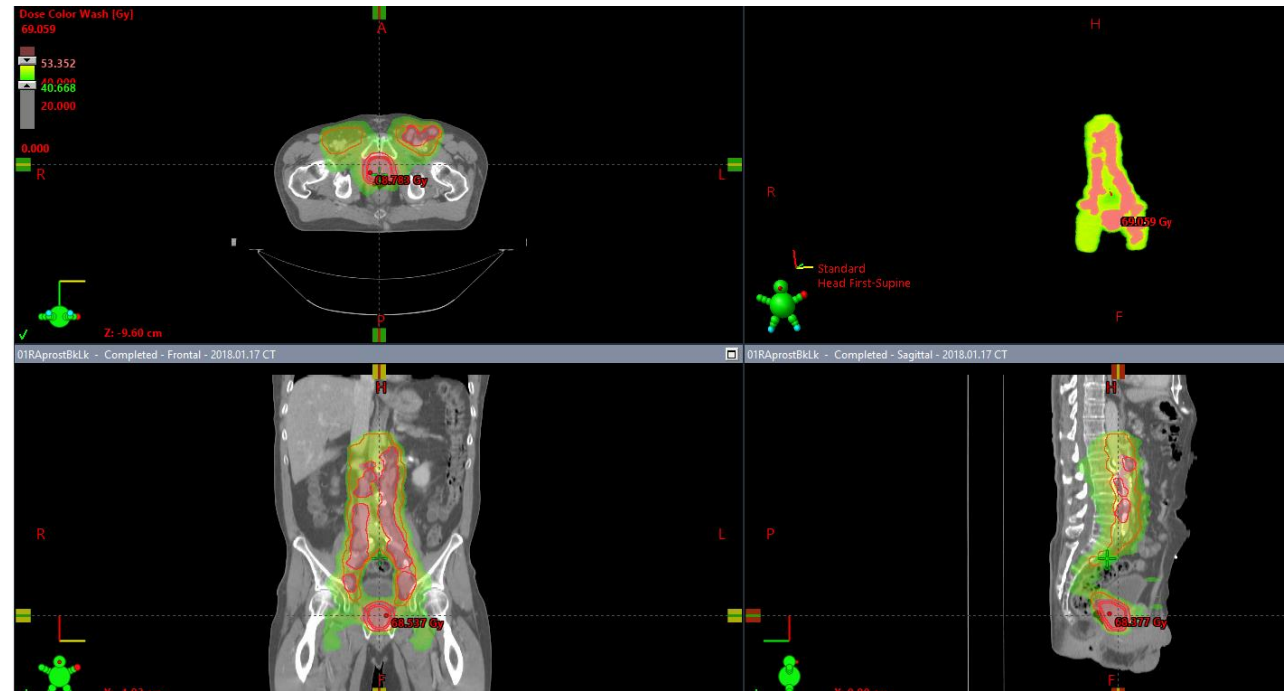


Behandling

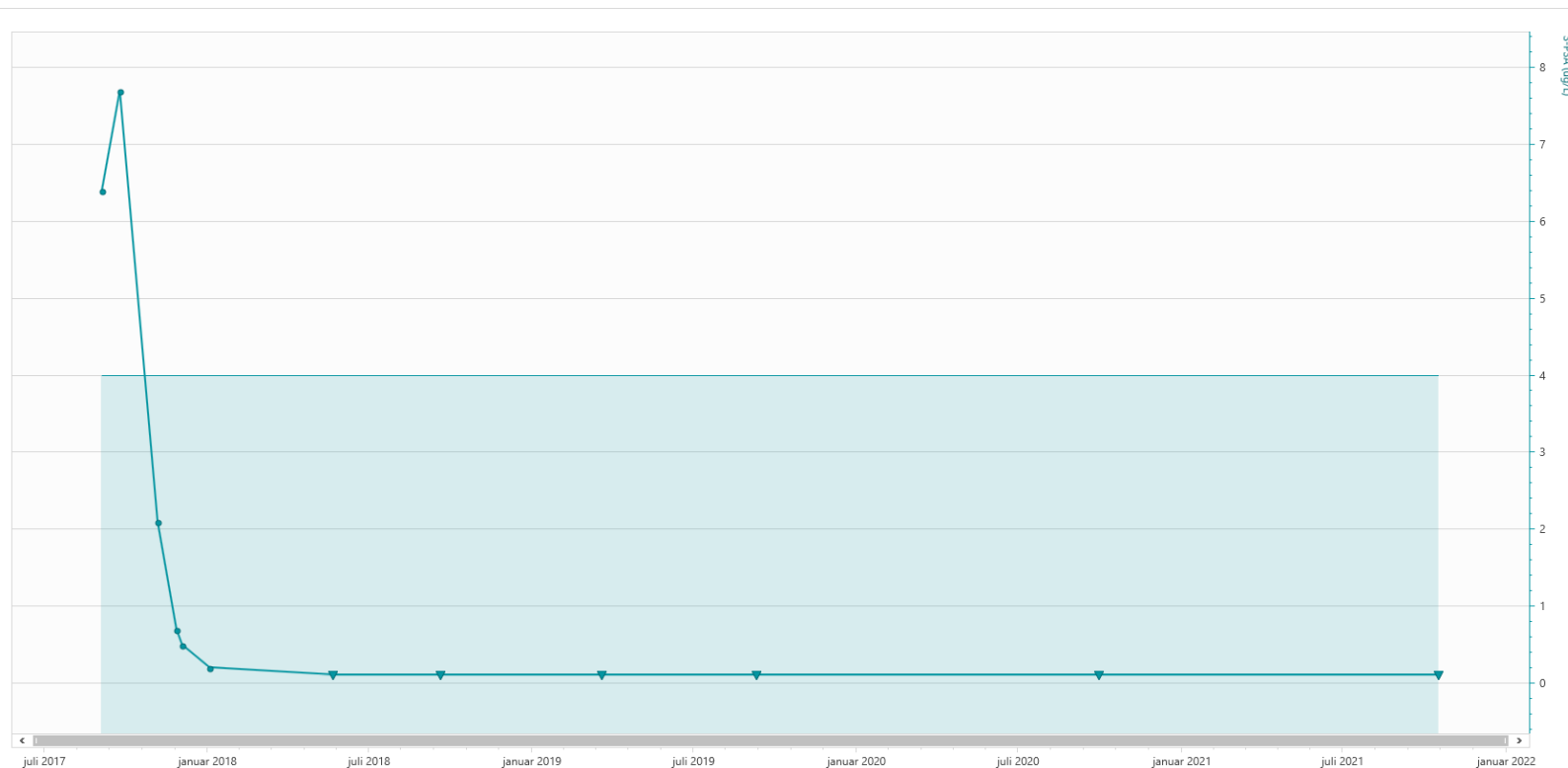
- Zoladex hver 3 mnd
- Velger platinum, cis/eto 6 kurer
- God respons lab/rtg/klinisk
- Etter 12 mnd er psa fortsatt $<0,1$
- Skal vi stråle?
- Skal vi ta bort ADT?



Konsoliderende strålebehandling 2-2,2- 2,7Gyx25 jan 18



- Seponerer LHRH etter totalt 12 mnd (aug 18)
- Okt 2021 føler han seg i «svært god form», PSA <0,1, normal CT

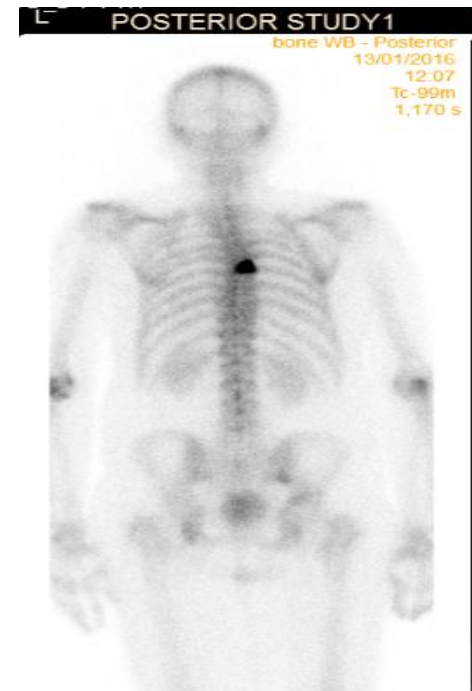


Litt om oligometastatisk sykdom

- Også her ingen klar konsensus, The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017, Eur Urology 2018
- Vanlig definisjon er 1-5 metastaser (1-3 i noen studier)
- Synkron/de novo eller metakron (ved metakron ofte PET detektert)
- Mangel på randomiserte prospektive data, særlig synkron/de novo
- En del fase 2 data støtter metastaserettet behandling
- NCCN: vurdere metastaserettet strålebehandling
- EAU: Anerkjenner resultater fra fase 2 studier, anbefaler behandling i studier
- Norsk handlingsprogram: behandling betraktes eksperimentell og bør fortrinnsvis utføres i studier

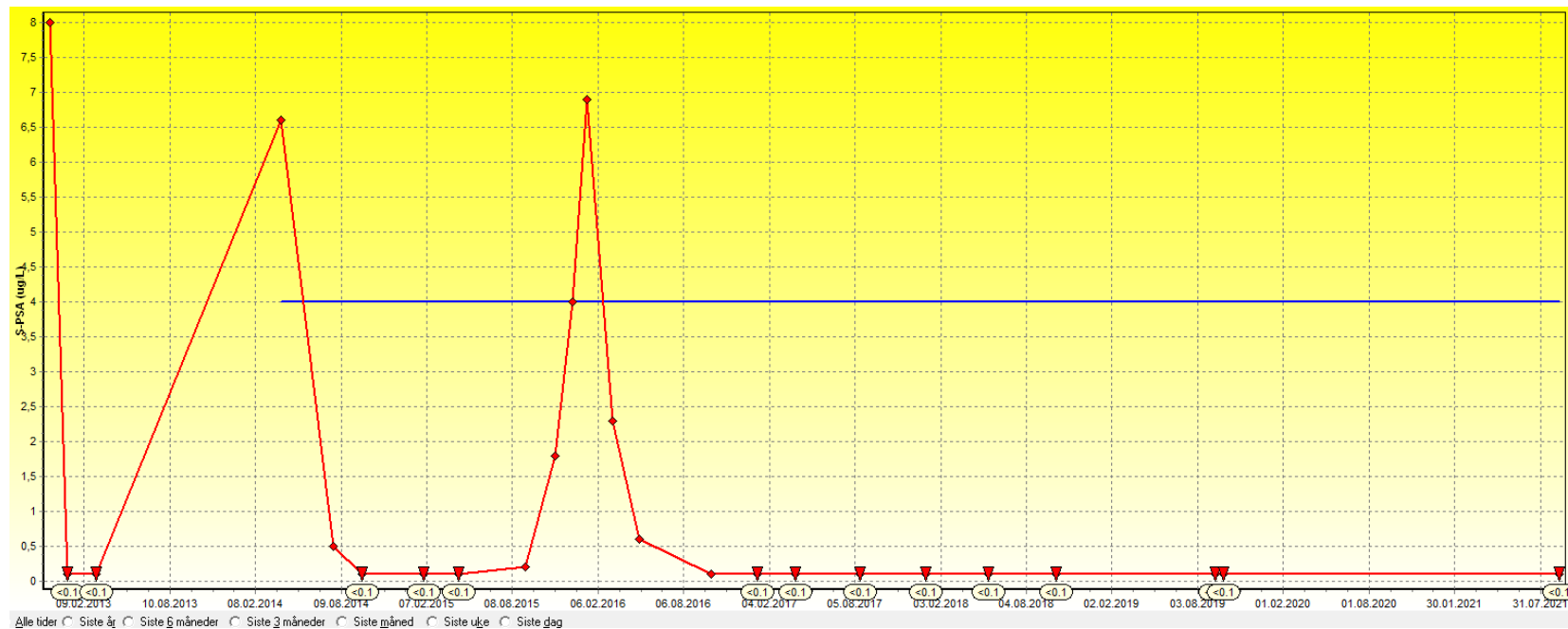
Kasus

- Mann f 47, RALP 2012, pT2, gleason 3+4, prePSA 8-nadir<0,1
- Jan 2014 PSA 1,6 stigning til 6,6 i april 2014
- Neg MR, FACBC-PET med liten positiv lkn i bekkenet
- Aug 2014: Salvage strålebeh mot bekken, boost mot prostataseng og lkn 2-2,4Gyx25, 6 mnd LHRH
- PSA nadir etter 3 mnd <0,1, ny stigning til 0,2 sept 15 og 1,8 november 15
- Jan 16: MR+scint vist metastasesuspekt lesjon i Th6, scint med metastasesuspekt lesjon i os ischiadicum ve side PSA 6,9
- PSA doblingstid rundt 1 mnd, hva gjør vi?



- Grunnet usikkert funn i bekkenet ved scintigrafi og psa stigning med kort doblingstid rundt 1 mnd velges ikke lokalbehandling, livslang LHRH, ser situasjonen an
- PSA faller til $<0,1$ på LHRH
- 12 mnd senere (jan-17): Fortsatt ikke målbar PSA, skal vi stråle? Hva oppnår vi? Hva sier retningslinjer? Hva sier studier? Hva sier vi til pasienten?

Etter nøye diskusjon med pasienten om usikker gevinst av behandling velger vi å gi lokal strålebehandling mot Th6, 3Gyx15 med begrensning mot medulla, seponerer hormonbehandling



Budskap ved lymfeknutemetastaser/oligometastaser

- Ha en offensiv tilnærming mtp lokalbehandling
- Den adjuvante behandlingen individualiseres i mangel på fasit fra studier (antiandrogen, LHRH, apa/enza/abi, kjemo)
- Flere eksempler på «kurasjon» både i studier og som i eksempelene over, men det finnes ikke randomiserte data med langtidsresultater
- Bruke hodet i mangel på fasit, diskutere med kolleger og pasient

Palliativ strålebehandling

Topp 10 bekymringer hos pasienter med spredning til skjelettet

- 1 • Langvarig kronisk smerte
- 2 • Vansker med dagligdagse gjøremål (handling, husarbeid)
- 3 • Bekymring over å bli avhengig av andre
- 4 • Engstelse over å bli mindre mobil
- 5 • Bekymring for sykdomsutvikling, komplikasjoner
- 6 • Bekymring over evne til å være selvhjulpen
- 7 • Vansker med å gjøre meningsfulle aktiviteter
- 8 • Bekymring over å miste sin vante rolle (familie, venner)
- 9 • Økonomiske bekymringer
- 10 • Håp om at medikamenter kan lindre smerter

Lindrende strålebehandling

- Ofte svært effektivt dersom man har områder som skiller seg ut som plagsomme/smertefulle
- Målrettet enkel behandling som ofte har lite bivirkninger
- Virker kun «der man sikter»
- Begrenset hvor store områder som kan stråles mtp toleranse
- I utgangspunktet påvirker man ikke prognosen/levetid
- Oftest ikke hensiktsmessig å stråle dersom man ikke har plager

MR ved metastaser

08.04.2022, 16:34:59
MR Totalkolumna og bekken
001. t2_tse_dixon_cor_W

Sequence: *t 08.04.2022, 16:25:49
MR Totalkolumna og bekken
35001. t1_sag oversikt_COMP

Haukeland universite

C: 268,0

Body

1/3

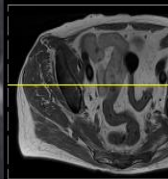
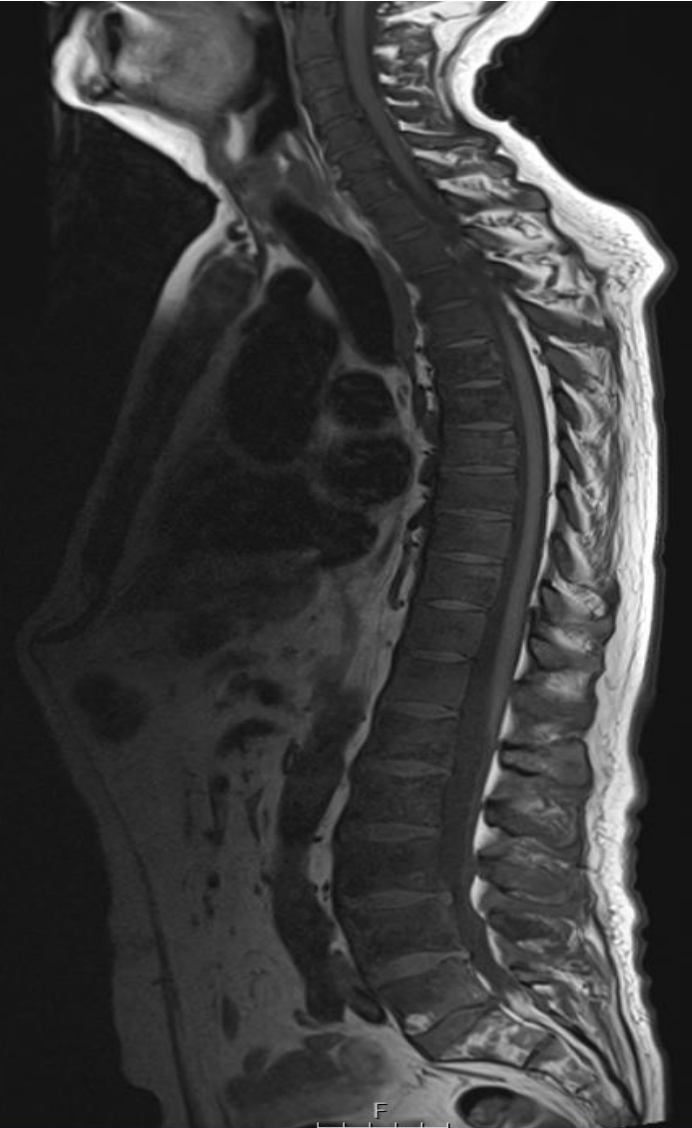
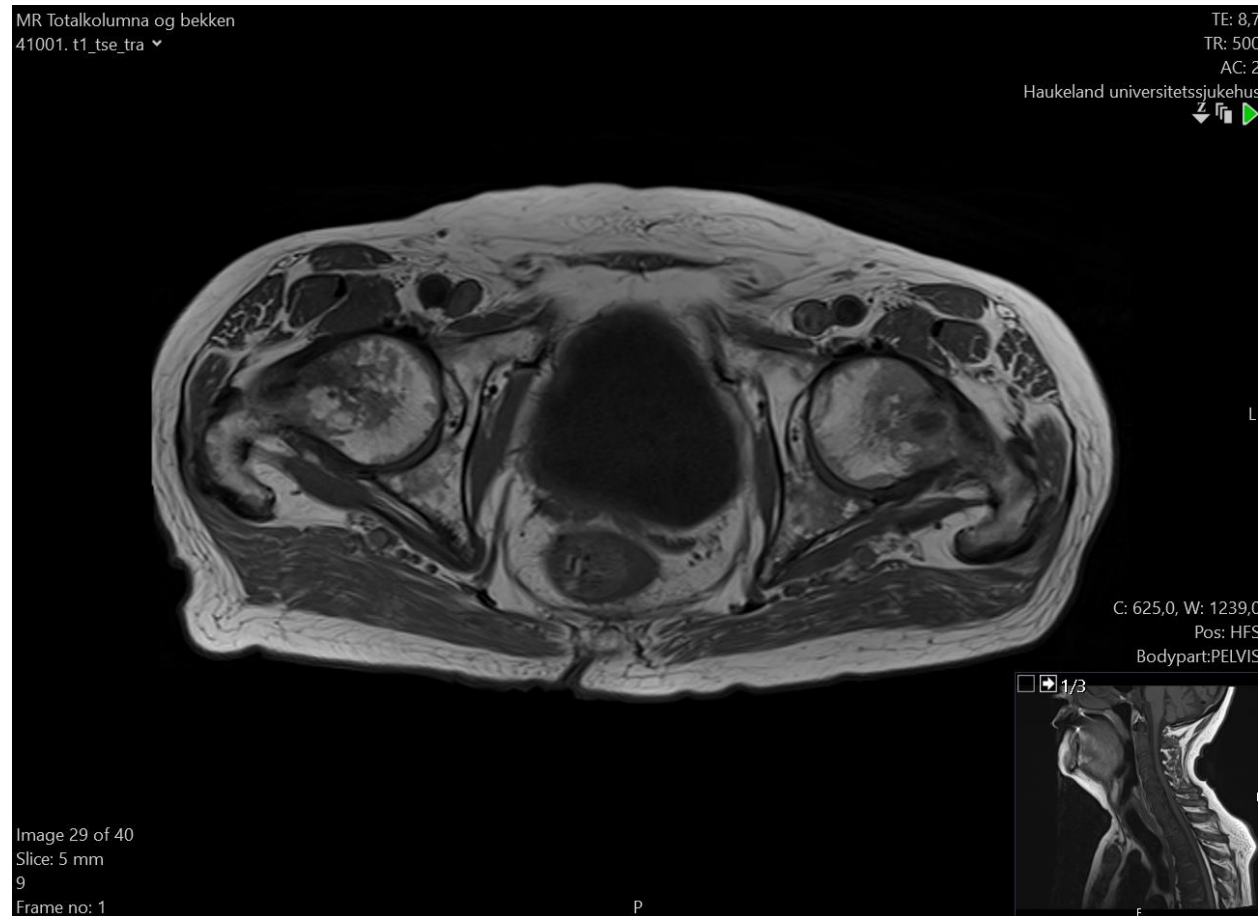


Image 8 of 16
Slice: 3,3 mm
5
Frame no: 1

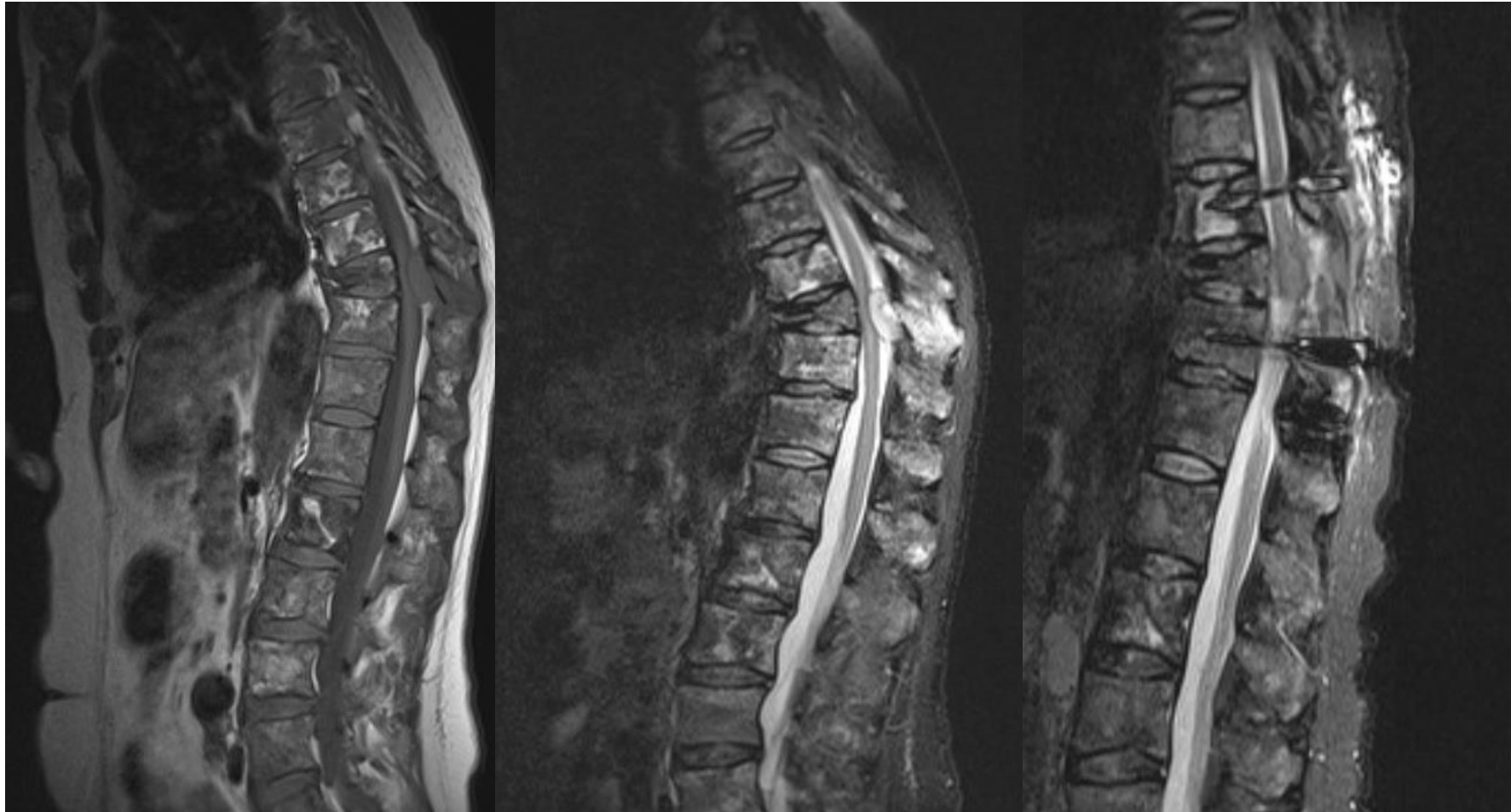
Image 19 of 40
Slice: 5 mm



T1 rimer på fett



Truende tverrsnittslesjon:T2-rimer på H2O



Litt om blødninger

- Blødning oppstår hos 6-10% av pasienter med (lokal)avansert cancer
- Stor betydning for livskvalitet, fører til plager, anemi, blæretamponade, innleggelser, blodtransfusjoner, engstelse
- Kan være det dominerende problemet for pasienten



Strålebehandling

- Palliativ strålebehandling rapportert effektiv med responsrate 45-90%
- Optimal dose/fraksjonering uklar
- Målsetting: Best mulig kontroll/lindring, færrest mulig behandlinger/minst mulig belastning for pasienten, minst mulig toksisitet
- Fraksjonering beskrevet varierer med doser fra 5 til 75Gy, antall fraksjoner fra 1 til 39

Tumorrelaterte faktorer

- Størrelse, stor tumor – høyere dose, flere fraksjoner?
- Lokalisasjon: Truende på andre organer? Toksisitet ved behandling?
- Smertegivende?
- Tidligere strålebehandling?

Pasientrelaterte faktorer

- Forventet levetid, tidsbruk, tumorkontroll viktig eller ikke?
- Funksjonsnivå, ambulant eller inneliggende?
- Reisevei til behandlingssted
- Pasientens preferanser
- Fullt på avdelingen?

Beslutningsgrunnlag

- Få randomiserte studier, få pasienter, lite pasientrapporterte data
- Tradisjon, hvorfor 5Gyx5 ved GI og 4Gyx5 eller 7Gyx3 ved Urothel?
- Erfaringsbasert, spør den mest erfarne i avdelingen?

Hvilke fraksjoner blir vanligvis brukt?

- 3Gyx10-13 mest vanlig for 10-15 år siden
- 4Gyx5 tatt litt over
- 5x5 blitt mer vanlig etter at GI folket har fått erfaring
- 7Gyx3 i løpet av en uke med prospektive data ved urothelial cancer
- 8Gyx1, velbrukt palliativ dose
- 10Gyx1 (cervix)