

3D-brahiterapija raka materničnega vratu na podlagi magnetnoresonančnega slikanja

P. Petrič, R. Hudej in M. Mušič

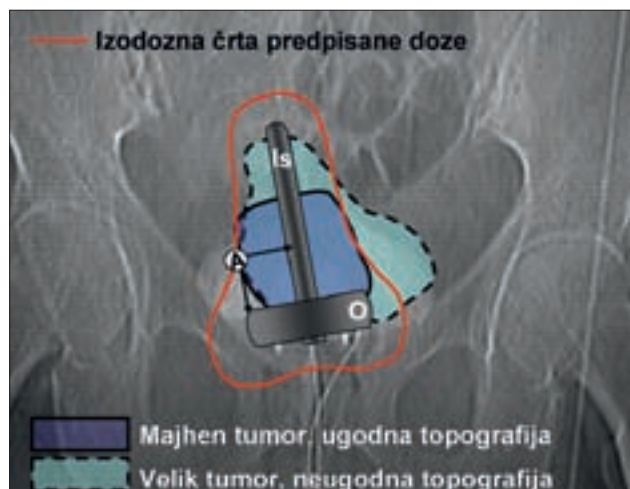
Uvod

Brahiterapija (BT) igra v kombinaciji s teleradioterapijo (TRT) in kemoterapijo (KT) ključno vlogo v radikalnem zdravljenju lokalno napredovalega raka materničnega vratu [1–5]. Na področju TRT smo bili v zadnjih letih priča hitremu razvoju tridimenzionalnih (3D) obsevalnih tehnik, ki omogočajo boljši nadzor nad porazdelitvijo doze v obsevanem področju. 3D-konformalna radioterapija na podlagi računalniške tomografije (CT) je danes v razvitem svetu splošno sprejeta metoda zunanega obsevanja večine tumorjev, vključno z ginekološkimi malignomi. Po drugi strani pa načrtovanje BT v večini radioterapevtskih centrov še vedno temelji na dvodimenzionalnem (2D) pristopu, ki uporablja sistem točk, opredeljenih na dveh pravokotnih rentgenskih posnetkih medenice z vstavljenim aplikatorjem [6]. Kljub bogatim kliničnim izkušnjam, pridobljenim s to metodo, pa obstaja splošno

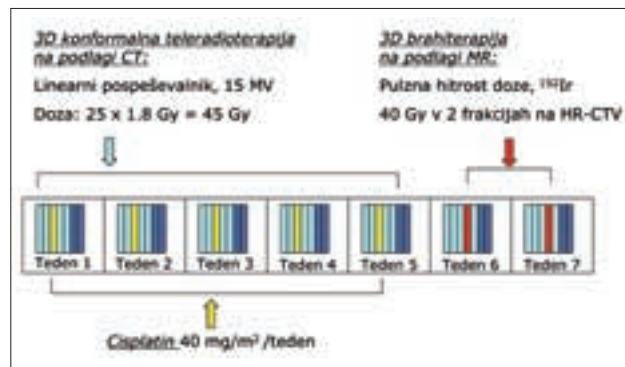
strokovno soglasje, da je učinke obsevanja bolj utemeljeno povezovati z dozami v tkivnih volumnih kot v točkah. Poleg tega je 2D-sistem točk standardiziran geometrijski koncept, opredeljen glede na brahiterapevtski aplikator, in ni neposredno povezan z dejanskimi individualnimi patoanatomskimi razmerami v mali medenici. Smiselna optimizacija dozne porazdelitve pri 2D-BT je zaradi odsotnosti 3D-slikovne informacije močno omejena (slika 1).

V BT raka materničnega vratu je bil 3D-pristop uveden šele pred nedavnim in v omejenem številu svetovnih ustanov. Leta 2006 smo tudi na Oddelku za brahiterapijo ob sodelovanju z Oddelkom za radiologijo Onkološkega inštituta v Ljubljani v rutinsko delo postopno uvedli kombinirano intrakavitarno in intersticijsko 3D-BT raka materničnega vratu na podlagi magnetnoresonančnega slikanja (MR). Shemo zdravljenja na našem oddelku prikazuje slika 2.

Med najpomembnejše tehnološke izboljšave, ki so v zadnjem času pripomogle k omenjenemu napredku BT raka materničnega vratu, spadajo uvedba 3D-slikovnih metod, prostorska in časovna optimizacija načrtovanja BT ter razvoj novih aplikatorjev.



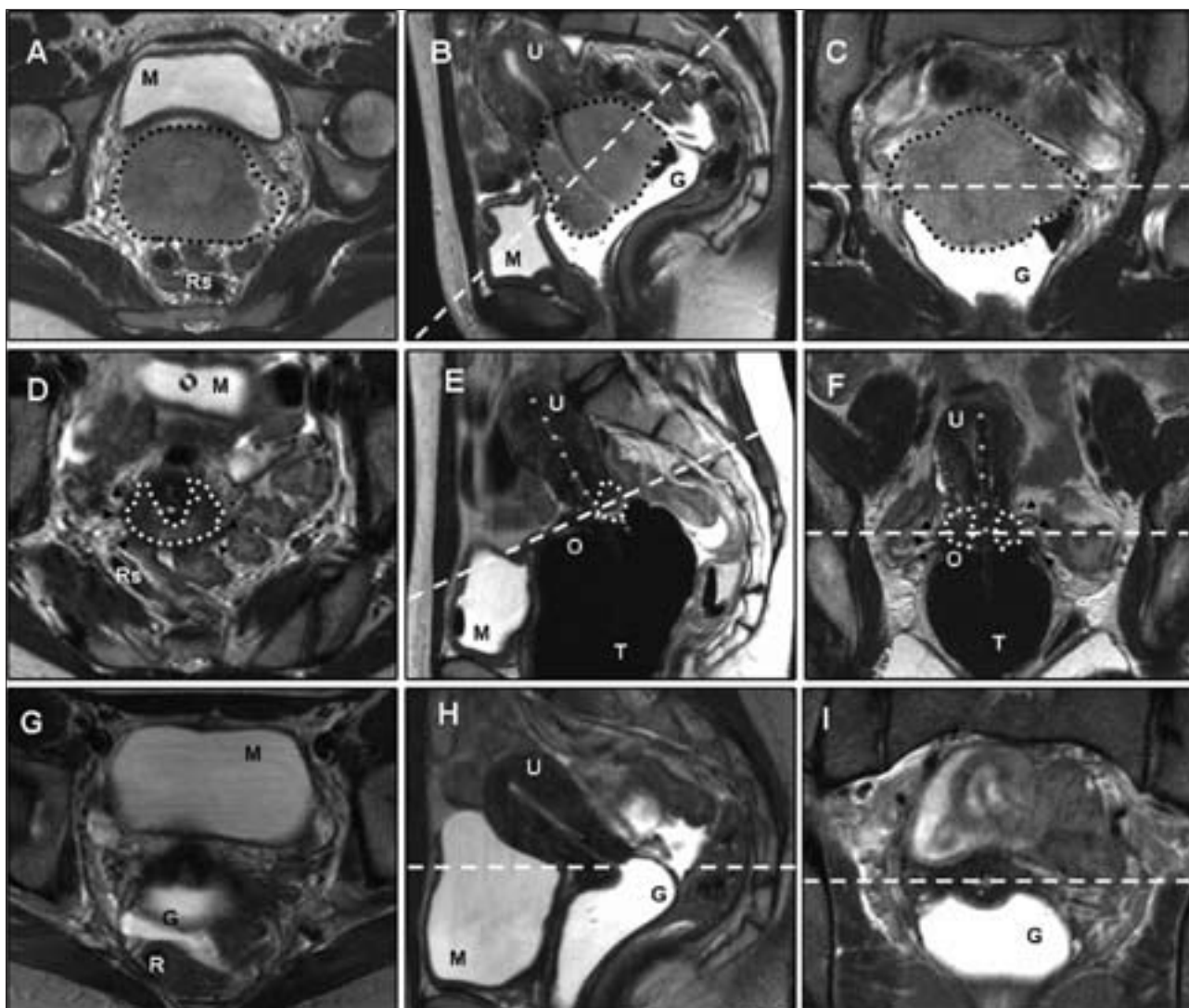
Slika 1. Princip 2D-načrtovanja brahiterapije na podlagi rentgenskega posnetka medenice po vstavitvi intrakavitarnega aplikatorja v nožnico in maternico. Deli aplikatorja so shematično poudarjeni. Doza je predpisana v točki A (2 cm od zgornje površine vaginalnega obročka in 2 cm od intrauterine sonde). Hruškasta oblika izozodne črte predpisane doze odraža standardni vzorec polnitve intrakavitarnega aplikatorja. Možnosti smiselne optimizacije dozne porazdelitve pri 2D-načrtovanju so omejene, saj rentgenski posnetek ne daje podatkov o razsežnostih tumorja in njegovih topografskih odnosih z normalnimi tkivi. Na sliko sta iz 3D-podatkov, pridobljenih iz MR-slik, projicirani dve klinični situaciji. V primeru majhnega tumorja z ugodno topografijo predpisana doza v celoti obdaja tarčni volumen in standardni plan dosega namen zdravljenja. V primeru velikega tumorja in/ali neugodne topografije pa je pokritost tarčnega volumna neustrezna. Is – intrauterina sonda; O – obroček.



Slika 2. Časovna shema radikalnega zdravljenja lokalno napredovalega raka materničnega vratu z obsevanjem in kemoterapijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. HR - CTV – visoko rizični tarčni volumen (angl. high risk – clinical target volume).

Uvedba 3D-slikovnih metod v načrtovanje brahiterapije

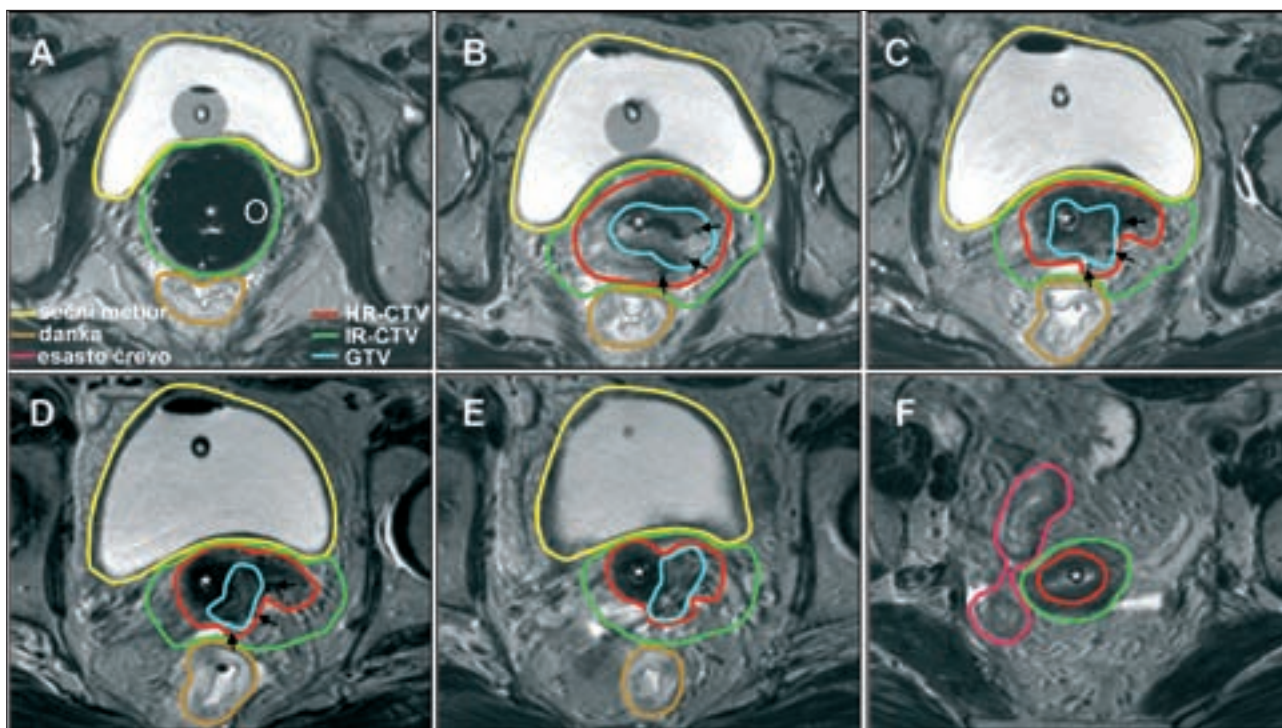
Uporaba 3D-slikovnih metod pri načrtovanju BT daje vpogled v medsebojne odnose med tumorjem, aplikatorjem in zdravimi tkivi. MR omogoča slikanje v več ravninah in je za prikaz majhnih razlik v sestavi mehko tkivnih struktur primernejši od CT [7–9]. Z uporabo specifičnih sekvenc in protokolov lahko dodatno izboljšamo prikaz normalne in patološke anatomije medenice [9, 10, 11]. Za potrebe 3D-BT na podlagi MR morajo biti vsi deli aplikatorja združljivi z MR, torej plastični ali titanijski (slika 3) [12, 13, 14].



Slika 3. Vloga MR pri 3D-brahiterapiji. T2-obtežene MR-slike male medenice v treh ravninah ob diagnozi, brahiterapiji in tri mesece po končanem obsevanju raka materničnega vratu. V sagitalni in koronalni ravnini je označena paratransverzalna os slikanja. (A–C) Ob diagnozi je v območju materničnega vratu obsežen tumor z ekspanzivno in infiltrativno rastjo, ki obojestransko vrašča v parametrije in na levi sega v njihovo zunanjo tretjino. Ni znakov vraščanja v sečnik, danko, maternico ali nožnico. Nožnica je bila pred slikanjem izpolnjena z ultrazvočnim gelom za prikaz odnosov med tumorjem in njenimi stenami. V rektouterinem prostoru je nekaj proste tekočine. (D–F) MR male medenice z vstavljenim aplikatorjem ob brahiterapiji, po teleradioterapiji. Dosežen je dober odgovor z volumskim zmanjšanjem tumorja in rekonstitucijo normalnega hipointenzivnega signala pretežnega dela cervikalne strome. Makroskopski ostanek tumorja je še prisoten v spodnjem delu zadnjih kvadrantov materničnega vratu. V notranji tretjini parametrijev so obojestransko nespecifični znaki regresa tumorja s tako imenovanimi "sivimi conami", ki predstavljajo edem in fibrozo po teleradioterapiji. Sive cone ob brahiterapiji obravnavamo kot območje s pomembno verjetnostjo mikroskopskega ostanka tumorskih celic. (G–I) Tri mesece po končanem obsevanju je dosežen popoln regres tumorja. Bolnica je leto in pol po zdravljenju brez bolezni in brez poznih zapletov obsevanja.
 M – sečni mehur; Rs – rektosigmoidni prehod; R – rektum; G – gel v nožnici; U – maternica; črna prekinjena črta – makroskopski tumor ob diagnozi; bela prekinjena črta – makroskopski ostanek tumorja ob brahiterapiji; črne puščice – sive cone; zvezdice – intrauterina sonda aplikatorja; O – obroček aplikatorja; T – nožnična tamponada.

MR-slike male medenice z vstavljenim aplikatorjem ob uporabi orodij računalniškega planirnega sistema omogočajo opredelitev področij tarčnega volumna, zdravih tkiv in aplikatorja (slika 4), ki služijo kot podlaga za 3D-rekonstrukcijo "virtualne bolnice" (slika 5). Da bi uvedla skupni jezik v to naglo razvijajoče se področje, je ginekološka delovna skupina pri mednarodni zvezi za radioterapijo (angl. European society

for therapeutic radiation oncology – ESTRO) pred nedavnim objavila priporočila za vrisovanje volumnov in obravnavo dozno-volumskih parametrov pri 3D-utero-vaginalni BT [15, 16]. Vsi novi koncepti, opredeljeni v omenjenih priporočilih, temeljijo na dolgoletnih kliničnih izkušnjah različnih brahiterapevtskih šol [6]. Do sedaj objavljeni rezultati kažejo, da je ob spoštovanju priporočil mogoče doseči visoko stopnjo



Slika 4. Princip postopka segmentacije na paratransverzalnih (pravokotno na os intrauterine sonde aplikatorja) MR-slikah male medenice ob brahiterapiji (A – kavdalno, F – kranialno). V postopku segmentacije na vsaki MR-sliki vrisemo tarčne strukture in normalna zdrava tkiva ter jih poimenujemo. Poleg tega z rekonstrukcijo aplikatorja opredelimo položaj in rotacijo vaginalnega obročka, intrauterine sonde in intersticijskih igel. Med vrisovanjem struktur v paratransverzalni ravnini imata radioterapevt in radiofizik vpogled v MR-slike v parakoronalni in parasagitalni ravnini (vzporedno z osjo intrauterine sonde) in v izvid kliničnega pregleda ob diagnozi in ob brahiterapiji. Vrisane strukture in aplikator so podlaga za 3D-rekonstrukcijo virtualne bolnice. HR - CTV – visoko rizični tarčni volumen (angl. high risk – clinical target volume); IR - CTV – srednje rizični tarčni volumen (angl. intermediate risk – clinical target volume); GTV – tumorski volumen (angl. gross tumour volume); O – vaginalni obroček; * - intrauterina sonda; puščice – intersticijske igle.

volumetričnega in topografskega ujemanja in klinično nepomembne razlike v dozno-volumskih parametrih med različnimi opazovalci [10, 11, 17–20].

Prostorska in časovna optimizacija brahiterapije

Sodobna računalniška tehnologija in razvoj naprav za naknadno polnjenje z radioaktivnimi viri majhnih dimenzij (Ir^{192}) omogočata krmiljenje položajev in časov zadrževanja radionuklida vzdolž kanalov aplikatorja. Ob upoštevanju patoanatomskih razmer in medsebojnih topografskih odnosov med aplikatorjem, tumorjem in zdravimi tkivi ("virtualna bolnica") omenjena tehnologija omogoča prilagoditev dozne porazdelitve pri vsaki bolnici posebej. S tem individualiziranim pristopom lahko dosežemo klinično pomembno povišanje doze v tumorju, ne da bi presegli toleranco zdravih tkiv (slika 6) [21, 22, 23, 24].

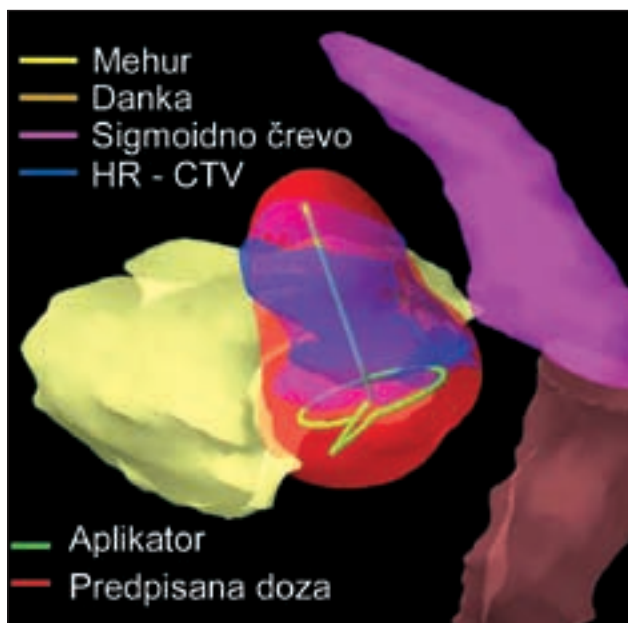
Razvoj novih aplikatorjev

BT raka materničnega vratu temelji na vstavitvi aplikatorja v nožnico in maternično votlino (intrakavitarna BT). S čisto intrakavitarno 3D-BT lahko v večini primerov dosežemo ustrezno pokritje tarčnega volumna s predpisano dozo. Omenjeni pristop pa ima določene omejitve pri napredovalih tumorjih, ki vraščajo v parametrije in lahko segajo tudi do medenične stene. V teh primerih je zaradi oddaljenosti od aplikatorja, kljub maksimalni prostorski in časovni optimizaciji, doza v perifernih delih tarčnega volumna prenizka. To

zahteva dodatek intersticijske BT k intrakavitarni ali dodatno ciljano TRT rezidualnega tumorja v parametrijih. Natančna prostoročna implantacija intersticijskih igel v tarčno območje je težavna. Da bi tumor homogeno pokrili s predpisano dozo, so v preteklosti razvili različne tehnike, ki so praviloma temeljile na vstavitvi igel v parametrije skozi transperinealne šablone (npr. Syed-Neblettov parametrijski metulj, aplikator MUPIT idr.) [25–28]. Glavna pomanjkljivost teh pristopov je velika razdalja med točkami vstavitve igel v tkivo in tarčnim območjem, kar ovira zagotavljanje ustrezne vzporednosti med njimi. Selektivno pokritje tarčnega volumna je oteženo, kar se odraža v velikem številu implantiranih igel. Glavna omejitev za splošno sprejetje omenjenih metod v kontekstu 2D-BT je velika verjetnost poznih zapletov zdravljenja [29–31]. Z razvojem novih aplikatorjev, ki so združljivi z MR in omogočajo natančno in reproducibilno vstavitve intersticijskih igel v parametrije, je mogoče doseči ustrezno dozo tudi v tistih delih tumorja, ki jih z intrakavitarno BT ne bi uspeli pozdraviti (slika 7) [12, 13].

Rezultati

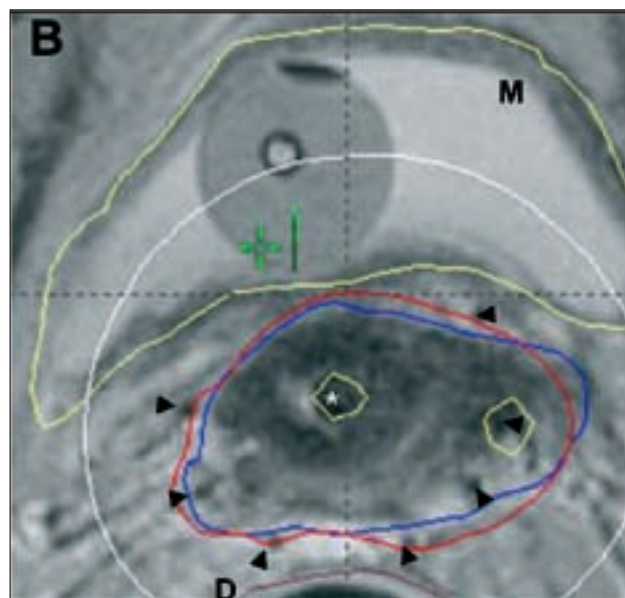
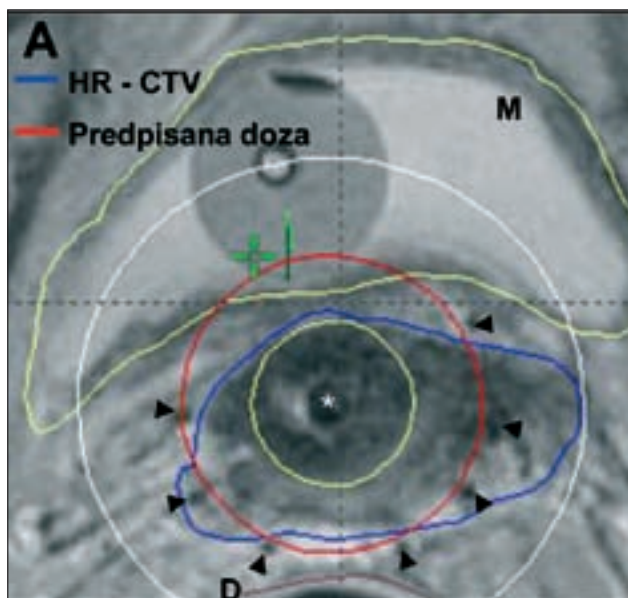
Rezultati zdravljenja majhnih tumorjev s čistimi 2D-intrakavitarnimi tehnikami BT so ugodni; dosežena stopnja lokalne ozdravitve tumorjev FIGO stadija I–II se giblje med 75 in 95 % [6, 32–36]. Pri tumorjih FIGO stadija III–IV pa kombinacije 2D-intrakavitarne BT s transperinealno intersticijsko BT in/



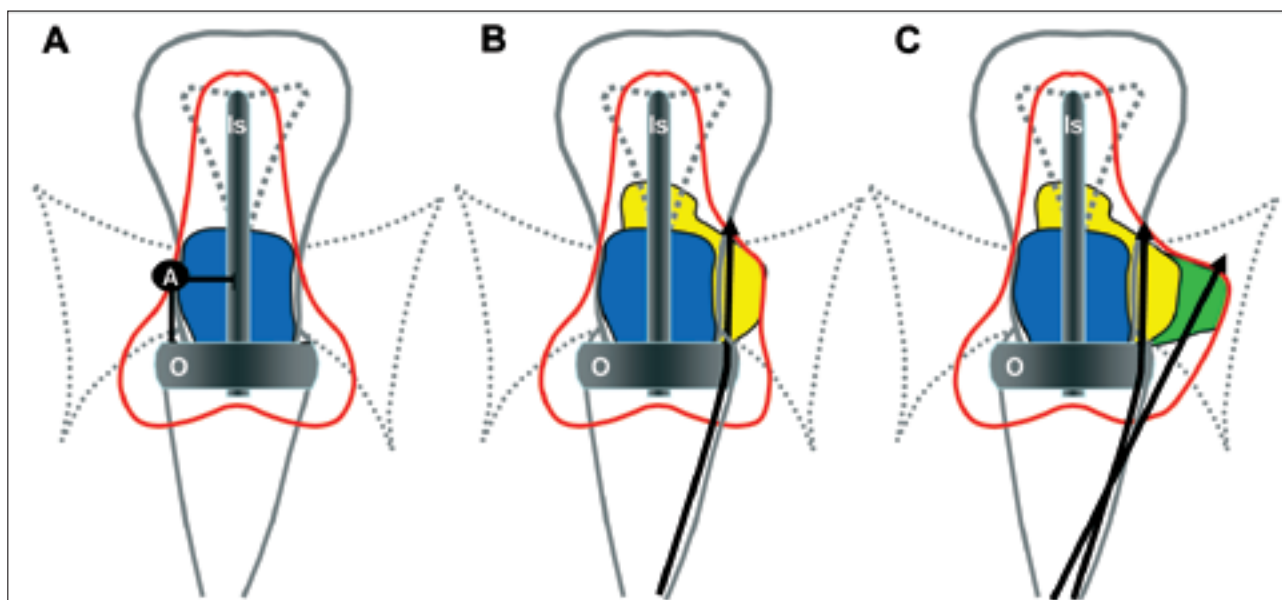
Slika 5. Virtualna bolnica. Računalniški planirni sistem iz obrisov struktur na posameznih rezinah s postopkom interpolacije ustvari 3D-območja, ki so v enakem razmerju med seboj in z rekonstruiranim aplikatorjem kot dejanska območja v bolnici. Na sliki je prikazano tudi območje, ki ga obdaja predpisana doza. Virtualna bolnica je podlaga za 3D-planiranje in optimizacijo obsevanja. HR - CTV – visoko rizični tarčni volumen (angl. high risk - CTV).

ali dodatkom doze na parametrije s TRT pogosto vodijo k nezadostnemu pokritju tarčnega volumna in nehomogenosti dozne porazdelitve v lateralnih delih tumorja. Stopnja lokalne ozdravitve pri teh bolnicah ostaja nizka in se giblje med 20 in 75 %, verjetnost pojava resnih poznih zapletov zdravljenja pa je pogosto nesprejemljiva [6, 29–31].

Z uvedbo 3D-BT na podlagi MR in z razvojem kombiniranih intrakavitarnih/intersticijskih aplikatorjev za natančno implantacijo igel je mogoče doseči individualno prilagoditev dozne porazdelitve s povečanjem tarčne doze in istočasnim zmanjšanjem obsevanosti kritičnih zdravih tkiv [12, 13, 22, 23, 24]. Tudi prvi rezultati kliničnih raziskav z daljšim obdobjem sledenja so izjemno obetavni. V raziskavi Pötterja in sodelavcev je pred uvedbo konceptov 3D-BT na podlagi MR pri lokalno napredovalih tumorjih, večjih od 5 cm, dosežena stopnja trajne kompletne remisije znašala 71 %, v obdobju sistematičnega izvajanja 3D-BT pa 90 % ($p = 0,005$). Po uvedbi 3D-pristopa je bilo pri bolnicah s tumorji, večjimi od 5 cm, opaziti tudi statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja z 28 % na 58 % ($p = 0,03$). Ob tem se je stopnja resnih gastrointestinalnih in urinarnih poznih zapletov zdravljenja znižala z 10 % na 2 % [37]. Analiza podatkov o porazdelitvi doze pri bolnicah, zdravljenih na oddelku za brahiterapijo Onkološkega inštituta Ljubljana v preteklem letu, je pokazala, da smo z novimi pristopi v primerih večjih tumorjev uspeli povežati tumorsko dozo za povprečno 20 %. Istočasno pa se je doza v najbolj obsevanih delih zdravih tkiv zmanjšala za 20 % [24]. Pričakujemo lahko, da se bodo ti rezultati po daljšem obdobju sledenja odrazili v povišanju stopenj ozdravitve brez poznih zapletov zdravljenja.



Slika 6. Optimizacija dozne porazdelitve na reprezentivni MR-rezini pri kombinirani intrakavitarni in intersticijski brahiterapiji raka materničnega vrata. (A) Projekcija standardnega obsevalnega plana, ki je rezultat 2D-metode načrtovanja brahiterapije, na MR-slike male medenice. Uporabljena je le intrakavitarna komponenta aplikatorja (intrauterina sonda in vaginalni obroček). Izodonna črta predpisane doze nepopolno obdaja visoko rizični tarčni volumen, hkrati pa sega v sečni mehur. Poskus optimizacije intrakavitarnega plana v smeri ustreznega pokritja tarčnega volumna s predpisano dozo bi privedel do koncentričnega zviševanja doze okrog intrauterine sonde, kar bi se odrazilo v nesprejemljivo visoki dozi v sečnem mehurju in danki. (B) 3D-optimizirani plan. Uporaba ustrezno aplicirane intersticijske komponente poleg intrakavitarne ter prostorsko in časovno krmiljenje zadrževanja radioaktivnega vira v tarčnem območju omogoča dobro pokritje tarčnega volumna s predpisano dozo, ki je »umaknjena« iz mehurja.
 * – intrauterina sonda; M – sečni mehur; D – danka; puščice – intersticijske igle.



Slika 7. Shematični prikaz treh topografskih vzorcev razsežnosti tarčnega volumna ob brahiterapiji in prilagojenih tehnik intersticijske komponente brahiterapije. (A) V primeru majhnega tumorja čista intrakavitarna tehnika s standardnim obsevalnim planom zagotavlja ustrezno pokritje tarčnega volumna (modro območje) s predpisano dozo (rdeča črta). (B) Zmerno lateralno širjenje tarčnega volumna v levi parametriji (rumeno območje) zahteva dodatek intersticijske komponente k intrakavitarni. Aplikacija igel skozi šablono vaginalnega obročka omogoča vzporednost z intrauterino sondo, majhna razdalja med vstopiščem igel v tkivo in tarčnim območjem pa veliko natančnost njihovega pozicioniranja. Uporaba intersticijske komponente omogoča dodatno stopnjo prostosti pri optimizaciji obsevalnega plana, kar se odraža v asimetrični obliki predpisane izodoze, ki v celoti obdaja tarčni volumen. (C) Izrazito lateralno širjenje tarčnega volumna v levi parametriji (zeleno območje). Za zagotovitev ustrezne pokritosti tarčnega volumna s predpisano izodozo je potrebna aplikacija dodatnih igel v parametriji.

Sklep

Glede na izjemno obetavne prve klinične rezultate, pa tudi glede na rezultate dozimetričnih raziskav, ki sistematično kažejo na ugodno razmerje med obsevanostjo tumorja in zdravih tkiv, upravičeno pričakujemo, da bo 3D-BT raka materničnega vratu na podlagi MR preseglja najboljše objavljene rezultate standardnih 2D-tehnik. Zaradi ugodnejšega razmerja med višino doze, s katero je obsevan tumor, in doze, ki jo prejmejo okolna zdrava tkiva, je po daljšem obdobju sledenja pričakovati večje število ozdravljenih bolnic brez poznih zapletov zdravljenja.

Viri

1. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15; 340(15): 1137–43.
2. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15; 340(15): 1144–53.
3. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao SY. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1999 May; 17(5): 1339–48.
4. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 8: 358(9284): 781–6.
5. Pötter R, Dimopoulos J, Bachtary B et al. 3D conformal HDR brachy- and external beam therapy plus simultaneous Cisplatin for high-risk cervical cancer: clinical experience with 3 year follow-up. Article in press, *Radiother Oncol* 2006.
6. Gerbaulet A, Pötter R, Haie-Meder C. Cervix Cancer. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Van Limbergen E, eds. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy.* Brussels: European Society of Therapeutic Radiology and Oncology; 2002. p. 300–363.
7. Boss EA, Barentsz JO, Masuger LFAG, Boonstra H. The role of MR imaging in cervical carcinoma. *Eur Radiol* 2000; 10: 256–270.
8. Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, et al. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988; 166: 623–631.
9. Dimopoulos J, Schard G, Berger D, et al. JROBP in press: Systematic Evaluation of MRI Findings in different Stages of Treatment of Cervical Cancer: Potential of MRI on Delineation of Target, Patho-Anatomical Structures and Organs at Risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(5):1380-8.
10. Petric P, Dimopoulos JCA, Kirisits C et al. Inter- and intraobserver variation in HR-CTV contouring: intercomparison of transverse and paratransverse image orientation in 3D MRI assisted cervix cancer brachytherapy. Abstract, GEC-ESTRO-ISIORT joint meeting, Montpellier, 2007. *Radiother Oncol* 2007; 83 (Supplement 1): 19.

11. Petric P, Hudej R, Zobec Logar H. 3D T2-weighted fast recovery fast spin echo sequence MRI for target contouring in cervix cancer brachytherapy. *Brachytherapy*, 2008; 7(2):109.
12. Dimopoulos JCA., Kirisits C., Petric P, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: clinical feasibility and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 83–90.
13. Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: design, application, treatment planning and dosimetric results. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006.
14. Popowski Y, Hiltbrand E, Joliat D, et al. Open magnetic resonance imaging using titanium-zirconium needles: improved accuracy for interstitial brachytherapy implants? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47: 759–65.
15. Haie-Mader C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; 74: 235–245.
16. Pötter R, Haie-Mader C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: (II): concepts and terms of 3D imaging, radiation physics, radiobiology, and 3D dose volume parameters. *Radiother Oncol* 2006; 78: 67–77.
17. Viswanathan AN, Dimopoulos JCA, Kirisits C, et al. CT versus MRI-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized Contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2) 491–8.
18. Lang S, Nulens A, Briot E, et al. Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GYN GEC-ESTRO recommendations. *Radiother Oncol* 2006; 78: 185–193.
19. Nulens A, Lang S, Briot E, et al. Evaluation of contouring concepts and dose volume parameters of MR based brachytherapy treatment plans for cervix cancer: results and conclusions of the GEC-ESTRO GYN working group delineation workshops. GEC-ESTRO Meeting, Budapest 2005. (*Radiother Oncol* 2005; 75 (Suppl 1): S9).
20. Dimopoulos JCA, De Vos V, Berger D, et al. Interobserver comparison of target delineation in MRI based cervix cancer brachytherapy according to the GYN GEC-ESTRO recommendations. GEC-ESTRO-ISIORT Europe joint meeting, Montpellier 2007. *Radiother Oncol* 2007; 83 (Supplement 1): 19.
21. Kirisits C, Pötter R, Lang S, et al. Dose and volume parameters for MRI based treatment planning in intracavitary brachytherapy of cervix cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 62(3): 901–911
22. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, 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.
23. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, et al. The impact of sectional imaging on dose escalation in endocavitary HDR-brachytherapy of cervical cancer: results of a prospective comparative trial. *Radiother Oncol* 2003; 68 (1): 51–9.
24. Hudej R, Petric P, Burger J. Standard versus 3D optimized MRI-based planning for uterine cervix cancer brachyradiotherapy-the Ljubljana experience. Zbornik predavanj, konferenca MEDICON, Ljubljana, 2007.
25. Martinez A, Edmundson GK, Cox Rs, Gunderson LL, et al. Combination of external beam irradiation and multiple-site perineal applicator (MUPIT) for treatment of locally advanced or recurrent prostatic, anorectal, and gynaecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 391–398.
26. Syed AM, Puthawala AA, Neblett D. Transperineal interstitial-intracavitary "Syed-Neblett" applicator in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Endocurie Hypertherm Oncol* 1986; 2: 1–13.
27. Syed AM, Puthawala AA, Abdelaziz NN, et al. Long-term results of low-dose-rate interstitial-intracavitary brachytherapy in the treatment of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54: 67–78.
28. Martinez A, Cox RS, Edmundson GK. A Multiple site perineal applicator (MUPIT) for treatment of prostatic, anorectal, and gynaecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 297–305.
29. Hughes-Davies L, Silver B, Kapp DS. Parametrial interstitial brachytherapy for advanced or recurrent pelvic malignancy: The Harvard/Stanford experience. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 24–27.
30. Aristizabal SA, Surwit EA, Hevezi JM, Heusinkveld RS. Treatment of advanced cancer of the cervix with transperineal interstitial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1013–7.
31. Monk BJ, Tewari K, Burger RA, et al. A comparison of intracavitary versus interstitial irradiation in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 241–247.
32. Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer* 1984; 54: 235–46.
33. Fletcher GH, Hamburger AD. Female pelvis. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix. In GH Fletcher (ed.): *Textbook of radiotherapy*. Philadelphia: Lea and Febiger, 3rd edition 1980; 720–89.
34. Pötter R, Knocke TH, Fellner C, et al. Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with Iridium – 192 in cervix cancer – report on the recent Vienna university hospital experience (1993 – 1997) compared to the preceding period, referring to ICRU 38 recommendations. *Bull Cancer Radiother* 2000; 4: 159–172.
35. Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H. Radiotherapy alone in carcinoma of intact uterine cervix according to Fletcher guidelines: A French cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(4): 605–11.
36. Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, et al. Statistical study of a series of 672 cases of carcinoma of the uterine cervix. Results and complications according to age and modalities of treatment. *Bull Cancer* 1995; 82(7): 568–81.
37. Potter R, Dimopoulos J, Georg P, Lang S, Waldhausl C, Wachter-Gerstner N, Weitmann H, Reinhaller A, Knocke TH, Wachter S, Kirisits C. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol*. 2007 May; 83: 148–155.