

Obrazem řízená adaptivní brachyterapie karcinomu děložního hrdla – praktická doporučení

Image guided adaptive brachytherapy of cervical cancer – practical recommendations

Vojtíšek R.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Brachyterapie (BRT) je nedílnou součástí radikální radioterapie (RT) nebo radiochemoterapie (RCHT) u pacientek, které nejsou vhodnými kandidátkami k operačnímu řešení. Jedná se většinou o pacientky s lokálně pokročilými karcinomy děložního hrdla. Cílem celého snažení při plánování BRT bylo, stále je a jistě nadále bude co možná nejlépe definovat anatomické hranice nádoru a vztah nádoru k rizikovým orgánům (organs at risk – OAR), a to za použití dostupných moderních zobrazovacích metod. Obrazem řízená adaptivní brachyterapie (image guided adaptive brachytherapy – IGABT) je v současné době nejmodernějším způsobem aplikace uterovaginální BRT. Adaptivní plánování umožňuje navyšování dávky z BRT do nově definovaných cílových objemů, a to podle míry rizika recurence, které je dáno zejména mírou nádorové nálože. Tato dávková adaptace podle odpovědi na zevní RCHT je zásadní změnou praxe ve srovnání s konvenčním plánováním BRT založeným na dávkové preskripci do bodu A. Hlavní předností konceptu IGABT je, že dovoluje hodnocení individuální dávkové distribuce v cílových objemech a OAR, což následně vede ke zlepšenému dávkovému pokrytí cílových objemů za současného poklesu objemu, který je ozářen předepsanou dávkou ve srovnání s konvenčním 2D plánováním. **Cíl:** V tomto přehledovém článku předkládám ucelený aktuální pohled na tuto problematiku, zejména ve smyslu praktických doporučení týkajících se definování cílových objemů, použití různých druhů uterovaginálních aplikátorů, intraoperačních komplikací a možných projevů pozdní gastrointestinální, genitourinární a vaginální toxicity.

Klíčová slova

karcinom děložního hrdla – radioterapie – brachyterapie – adaptivní brachyterapie – uterovaginální brachyterapie

Summary

Background: Brachytherapy (BT) is an integral part of radical radiotherapy (RT) or radiochemotherapy (RCT) in patients who are not suitable candidates for surgery. These are usually patients with locally advanced cervical cancer. The goal of all BT planning efforts has been, still is, and certainly will continue to be, to define the anatomical boundaries of the tumor and the relationship of the tumor to organs at risk (OARs) as best as possible, using available modern imaging techniques. Image guided adaptive brachytherapy (IGABT) is currently the most advanced method of uterovaginal BT. Adaptive planning allows dose escalation from BT to newly defined target volumes, according to the risk of recurrence, which is mainly determined by the level of tumor burden. This dose adaptation based on the response to external RCT is a major change in practice compared to conventional BT planning based on dose prescription to point A. The main advantage of the IGABT concept is that it allows the assessment of individual dose distributions in target volumes and OARs, which in turn leads to improved dose coverage of target volumes while decreasing the volume irradiated by the prescribed dose compared to conventional 2D planning. **Purpose:** In this review article, I provide a comprehensive up-to-date perspective on this issue, particularly in terms of practical recommendations regarding the definition of target volumes, the use of different types of uterovaginal applicators, intraoperative complications, and potential manifestations of late gastrointestinal, genitourinary, and vaginal toxicity.

Key words

uterine cervical cancer – radiotherapy – brachytherapy – adaptive brachytherapy – uterovaginal brachytherapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Radovan Vojtíšek, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika LF UK a FN Plzeň
FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: vojtisekr@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 3. 2022

Přijato/Accepted: 18. 5. 2022

doi: 10.48095/ccko202396

Úvod

Karcinom děložního hrdla je celosvětově čtvrtým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen a sedmým nejčastějším nádorovým onemocněním celkově. V roce 2020 činil odhad vzniku nových případů a úmrtí 604 000, resp. 342 000 [1], přičemž 85 % případů se vyskytuje v rozvojových zemích, ve kterých neexistují efektivní screeningové programy a přístup k vakcinaci a ve kterých tento typ nádoru představuje hlavní příčinu úmrtí na nádorové onemocnění u žen [2]. Předpokládá se pokračování v rostoucím trendu těchto epidemiologických ukazatelů [1]. Jedná se tedy o zásadní celosvětový zdravotní a společenský problém.

V ČR je karcinom děložního hrdla desátým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen, jehož incidence v roce 2020 byla 13,8/100 000 (750 nových případů) a mortalita 5,4/100 000 pacientek (293 úmrtí) [3]. Za posledních 25 let došlo k významnému snížení incidence a mírnému poklesu mortality. V roce 1993 byla incidence 22,85/100 000 a mortalita 8,75/100 000 [3]. V tomto ohledu tedy našťastí nekopírujeme celosvětové trendy.

Karcinomy děložního hrdla se vyznačují velmi dobrou radiosenzitivitou, a proto se velmi často můžeme setkat s doslova mizejícími, přitom původně někdy značně velkými nádory v průběhu prvních několika týdnů radioterapie (RT). Nicméně riziko vzniku pozdních komplikací je stále značně vysoké, a proto je zcela zásadní snažit se nejruznějšími způsoby optimalizovat léčbu za současné trvalé snahy o minimalizaci rizika pozdních (ale i časných) komplikací [4].

V kontextu komplexní léčby pacientek s karcinomem děložního hrdla je možné RT indikovat za určitých okolností v různých stadiích onemocnění, a to vždy s odpovídajícím léčebným záměrem. U lokálně pokročilého onemocnění (locally advanced cervical cancer – LACC) nebo u pacientek, které z nejruznějších důvodů nemohou podstoupit chirurgický zákrok, se však nejčastěji využívá jako definitivní léčebná metoda s kurativním záměrem [5].

Brachyterapie v radikální léčbě karcinomu děložního hrdla

Brachyterapie (BRT) je nedílnou součástí radikální RT nebo radiochemote-

rapie (RCHT) u pacientek, které nejsou vhodnými kandidátkami k operačnímu řešení. BRT je indikována v léčbě všech LACC, tzn. stadia IB3–IVA podle Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), a zpravidla následuje po zevní radioterapii (external beam radiotherapy – EBRT). Důvodem použití této sekvence je dosažení regrese nádoru tak, aby bylo zavedení aplikátorů bezpečné a aby bylo možné dosáhnout optimální dávkové distribuce kolem cílového objemu. Samostatná BRT může být použita jako primární léčebná metoda u velmi časných stadií (tzn. ve stadiu IA2).

Konvenční plánování brachyterapie

Plánování uterovaginální BRT používající uterinní tandem a vaginální ovoidy či ring je konvenčně založeno na použití dvou ortogonálních rentgenových snímků, což je koncept vytvořený již před cca 45 lety [6]. Od roku 1985 se používají standardizované specifikací dávkové body navržené v **ICRU Reportu 38** [7]. Konvenční předpis dávky byl specifikován do virtuálního bodu A (paracervikální referenční bod), který byl definován v rámci modifikované Manchesterské metody popsané v roce 1953 Margaretou Tod [8], a cílová dávková distribuce měla ve výsledku tvar hrušky. Tento koncept ale vůbec nezohledňuje odpověď nádoru na EBRT, a není tak konzistentní s aktuálním individuálním rozsahem nádoru, což může vést buď k poddávkování části cílového objemu, nebo k vyššímu zatížení okolních kritických orgánů (organs at risk – OAR) [9,10]. Navíc tento koncept neposkytuje dávkové objemové informace o cílovém objemu a OAR, mezi které nepočítá sigmoideum, jež se však rovněž významným způsobem podílí na pozdní toxicitě léčby [11].

Tradičně byly dávky v bodě A založeny na dlouhodobě ověřené dávkové frakcionaci pro BRT s nízkým dávkovým příkonem (low dose rate – LDR). Předpis dávky do bodu A u LDR BRT předpokládal dávkový příkon 40–70 cGy/hod a pohyboval se mezi 70 a 80 Gy [12]. Protože není přesně známá dávka aplikovaná do nádoru při použití pouhých rentgenových snímků, je naprosto zásadní správné a přesné zavedení apli-

kátorů tak, aby bylo možné dosáhnout co možná nejsymetričtějšího dávkového rozložení. Již v minulosti bylo jasné prokázáno, že správné umístění aplikátorů má příznivý vliv na léčebnou odpověď [13].

Cílem celého snažení při plánování BRT bylo, stále je a jistě nadále bude co možná nejlépe definovat anatomické hranice nádoru a vztah nádoru k OAR, a to za použití dostupných moderních zobrazovacích metod [14].

Obrazem řízená adaptivní brachyterapie

Z výše uvedených důvodů byl na počátku 21. století vytvořen koncept 3D plánování uterovaginální BRT založeného na CT vyšetření nebo ještě lépe na MR. Vzhledem k tomu, že tento koncept bere v úvahu změnu velikosti nádoru a topografii OAR na konci iniciální EBRT, vžil se pro něj obecný termín „koncept cílových objemů přizpůsobených léčebné odpovědi“ (response adaptive target concept) a pro účely BRT pak „obrazem řízená adaptivní BRT“ (image guided adaptive brachytherapy – **IGABT**). Adaptivní RT v obecné rovině znamená to, že ozařovací plán je v průběhu léčby modifikován, a to buď z důvodu váhového úbytku pacienta (např. nádory v oblasti hlavy a krku), změny polohy tumoru (např. plicní tumory), anebo z důvodu zmenšení tumoru (např. nádory děložního hrdla) [15]. V případě nádorů děložního hrdla je celková redukce původního objemu v době BRT, tedy ihned po skončení EBRT, kolem 80–90 % [16].

Adaptivní přístup je v této situaci založen na předpokladu, že cílové objemy obsahující mikroskopickou chorobu v době diagnózy jsou dobře kontrolovány pomocí zevní RCHT (45 Gy), zatímco cílem použití BRT boostu jsou jednak objemy obsahující reziduální makroskopický tumor nebo předpokládanou nádorovou tkáň v době BRT, jednak objemy s potenciální mikroskopickou chorobou v oblasti, kde byl přítomen tumor v době diagnózy. Adaptivní plánování tak umožňuje navyšování dávky z BRT do nově definovaných cílových objemů, a to podle míry rizika recurence (dávková preskripce přizpůsobená riziku – risk adapted dose prescription),

kteří je dáno zejména mírou nádorové nálože [17]. Tato dávková adaptace podle odpovědi na EBRT je zásadní změnou praxe ve srovnání s konvenčním plánováním BRT založeným na dávkové preskripci do bodu A.

Hlavní předností 3D plánování BRT (přesněji řečeno konceptu IGABT) je, že dovoluje hodnocení individuální dávkové distribuce v cílových objemech a OAR, což následně vede ke zlepšenému dávkovému pokrytí cílových objemů za současného poklesu objemu, který je ozářen předepsanou dávkou ve srovnání s konvenčním 2D plánováním, a to až o 23 % [18]. Lze jej pochybitelně poskytovat pouze na těch pracovištích, která jsou vybavena potřebným technickým a personálním vybavením. První publikované klinické výsledky z let 2006–2009 demonstrovaly pozitivní dopad IGABT na lokoregionální kontrolu onemocnění a na redukci pozdní postradiační morbidit [19–21].

MR vs. CT vyšetření

Vzhledem k prudkému spádu dávky a jejímu nehomogennímu rozložení při BRT je přesnost konturování cílových objemů nezbytná pro kvalitní optimalizaci léčebného plánu. V několika studiích byl totiž popsán vysoký počet pánevních relapsů a perzistující choroby při neadekvátním dávkovém pokrytí cílových objemů [22].

CT vyšetření je limitované špatným měkkotkáňovým kontrastem a omezenou schopností rozeznat vlastní tumor od normální cervikální, děložní a parametriální tkáně. Také může být značně obtížné přesně vymezit střevní kličky. Hodnocení kraniální hranice tumoru je na CT vyšetření také velmi obtížné, což nás vede k tomu, že se spoléháme na nález z MR vyšetření provedeného před léčbou. V tomto smyslu je tedy vyšetření MR mnohem senzitivnější [6] a má vyšší rozlišovací schopnost v oblasti měkkých tkání [23]. Výhodou IGABT pomocí MR je kromě již zmíněného přesnějšího zobrazení rozsahu nádoru v době aplikace BRT a možnosti definování individuálních adaptivních cílových objemů také zobrazení jejich aktuálního topografického vztahu k aplikátoru a OAR. Integrace MR vyšetření do procesu plánování BRT významně zlepšila vizualizaci cílových ob-

jemů, neboť dříve používané samotné CT vyšetření podhodnocovalo reziduální orgánové postižení, a naopak nadhodnocovalo šířku děložního hrdla [24]. MR vyšetření se tímto stalo zlatým standardem při plánování IGABT u karcinomu děložního hrdla [25].

Přestože je MR vyšetření považováno za zlatý standard pro zobrazení gynekologických malignit a okolních OAR vč. tenkých kliček, MR skenery jsou často umístěny daleko od aplikačního sálku pro BRT, a pacientky tak musí cestovat mimo budovu, aby mohly toto vyšetření podstoupit. Dále je nutné investovat další náklady na pořízení MR kompatibilních aplikátorů.

Za nejlepší sekvenci pro hodnocení primárního tumoru, zejména jeho šíření do dolního děložního segmentu a parametrů, je T2 fast spin-echo (FSE) sekvence. Nicméně současný výzkum vedl k identifikaci 3-T 3D-balanced steady state free precession (SSFP) sekvence, která dokáže nejlépe identifikovat a rekonstruovat aplikátory BRT [14].

GYN GEC-ESTRO doporučení

V současnosti se po celém světě používají nejrůznější klinické přístupy, a to jak ve smyslu používaných aplikátorů, tak ve smyslu různých používaných dávek a frakcionačních schémat. Tato heterogenita částečně odráží historické BRT systémy a různé BRT školy. Až donedávna zde chyběly dostatečné důkazy, které by určitým způsobem prioritizovaly jeden přístup před ostatními. Nicméně s rychlým rozšiřováním společných zásad IGABT lze nyní porovnávat techniky, dávkové objemové parametry a klinické výsledky mezi jednotlivými pacienty, pracovišti a klinickými studii. Důkazy o korelaci mezi dávkou a klinickými výsledky byly zjištěny u stále narůstajícího počtu cílových ukazatelů týkajících se jak vlastního onemocnění, tak způsobené postradiační morbidit.

Velkou zásluhu na celém tomto procesu měly a stále mají aktivity gynekologické pracovní skupiny Groupe Européen de Curiethérapie and European Society for Radiotherapy and Oncology (**GYN GEC-ESTRO**), která byla založena v roce 2000 s cílem formovat, podporovat a rozšiřovat vznikající koncept IGABT.

Tato skupina je tvořena lékaři z několika průkopnických evropských radioterapeutických center zabývajících se IGABT. V letech 2005 a 2006 publikovala první dvě doporučení (I a II) týkající se hodnocení a definování iniciačního a adaptivního nádorového objemu (gross tumor volume – GTV) a klinického cílového objemu (clinical target volume – CTV) [26] a vykazování dávkově objemových parametrů, zahrnujících také biologické modelování založené na lineárně kvadratickém modelu [27]. Na tyto publikace poté navázala další dvě doporučení (III a IV) publikovaná v letech 2010 a 2012, která se týkala rekonstrukcí aplikátorů BRT [28] a zobrazovacích metod při IGABT [29].

Všechna doporučení GYN GEC-ESTRO I–IV byla použita jako koncepční rámec pro implementaci IGABT po celém světě a jsou součástí ICRU Reportu 89 (Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix) [30]. Tato doporučení také převzala Americká brachyterapeutická společnost (American Brachytherapy Society – ABS) [31]. Doporučení ICRU89/GYN GEC-ESTRO/ABS jsou založena na opakovaném hodnocení nádoru klinickým vyšetřením a pomocí zobrazovacích metod, optimálně pomocí MR vyšetření s následnou adaptací dávkové preskripce a cílových objemů tak, jak o tom bylo psáno výše. Rovněž byla definována společná terminologie cílových objemů s různým rizikem recidivy, a to v různých časových bodech léčby.

V rámci klinického vyšetřování by měl být kladen velký důraz na provedení komplexního gynekologického vyšetření jakožto pomocného nástroje k alokaci pacientek do správného klinického stadia a k posouzení šíření nádoru v klinicky dosažitelných oblastech (děložní hrdlo, pochva, parametria) [29]. V případě, že není na pracovišti k dispozici MR vyšetření nebo jsou přítomny kontraindikace k jejímu provedení, lze přistoupit ke konturaci cílových objemů podle samotného CT vyšetření.

Jaké cílové objemy by tedy měly být definovány při plánování IGABT?

- **GTV-T_{res}** (gross tumor volume-residual tumor) – reziduální primární tumor v době BRT

- **HR-CTV-T_{adapt}** (high risk clinical target volume-tumor adaptive) – adaptivní HR-CTV-T – zahrnuje v sobě jak GTV-T_{res}, tak celý cervix a přilehlou reziduální patologickou tkáň v době BRT, tzn. veškeré palpovatelné indurace a reziduální „šedé zóny“ [21] (střední intenzita signálu v T2 váženém obraze MR, která je pokládána za patologickou a topograficky odpovídá rozsahu tumoru v době diagnózy) v parametrických, děložním těle, vagíně, rektu nebo měchýři; nepoužívá se zde žádný bezpečnostní lem
- **IR-CTV-T_{adapt}** (intermediate risk clinical target volume-tumor adaptive) – reziduální mikroskopická choroba; odpovídá původnímu rozsahu tumoru v době diagnózy, tj. GTV-T_{init}; tento objem by měl respektovat anatomické hranice, tedy nezasahovat do stěny močového měchýře a rekta [17].

V dalším textu budou používány zjednodušené akceptovatelné verze výše uvedených

cílových objemů, a to **GTV** a zejména **HR-CTV**.

V případě, že je IGABT plánována podle samotného CT vyšetření, je výška HR-CTV stanovena jako polovina délky dělohy (od povrchu vaginální části aplikátoru) u stadia IB1 (poměrně řídká indikace BRT), nebo dvě třetiny délky u stadia IB2 a u pokročilejších stadií. Nicméně se stále v těchto situacích používá tradiční přístup spočívající v ponechání celého uterinního tandemu aktivního až po jeho špičku [32]. Cílový objem tak kónicky směřuje od horního okraje HR-CTV k uterinnímu tandemu. Plánování na základě CT vyšetření lze významně zlepšit pečlivou integrací komplexního gynekologického vyšetření a event. také MR vyšetření provedeného alespoň v rámci diagnostiky a v době BRT. V cílovém objemu by tak mělo být zahrnuto celé hrdlo a parametrická infiltrace v době BRT. Kaudálně sahá HR-CTV k úrovni ringu (nutno zahrnout i tkáň uvnitř centrální části ringu) nebo ovoidů (viz níže). Vaginální tkáň je součástí HR-CTV pouze v případě, že je v době BRT přítomná vaginální infiltrace.

Jednotlivé předepsané dávky a celkové dávky z IGABT by měly být vykazovány ve formě **D₉₀** a **D₉₈**, které značí

dávky pokrývající 90 %, resp. 98 % daného cílového objemu. **D₉₈** více odráží dávku na nejvzdálenější periferii cílového objemu (typicky 2 % cílového objemu představuje < 1 cm³ tkáně). **D₉₀** je však méně závislá na konturačních nepřesnostech, a je tudíž reprezentativnější pro větší část cílového objemu [33].

Celkovou dávkou z IGABT je nutné také sečíst s dávkou z EBRT, a získat tak kumulativní dávku. Při této kalkulaci se vychází z předpokladu, že stěny orgánů přiléhajících k aplikátorům dostávající vysokou nehomogenní dávku jsou vždy ozářeny plnou dávkou z EBRT.

Plánované dávky do cílových objemů by se měly vyjadřovat jako tzv. tvrdé a měkké cíle. Obecně by mělo být dosaženo tvrdých cílů u 90–95 % pacientek, zatímco těch měkkých u 70–80 % pacientek. Plánované cílové dávky (tvrdé/měkké) doporučované v protokolu studie EMBRACE II jsou následující (se stoupající prioritou): GTV **D₉₈** > 95 Gy / > 90 Gy, HR-CTV **D₉₈** > 80 Gy / > 75 Gy, HR-CTV **D₉₀** > 90 Gy / > 85 Gy [33,34].

Toleranční dávky OAR je vhodné vykazovat ve formě **D_{2cm³}** a **D_{0,1cm³}** (minimální dávka v nejvíce ozářených 2 cm³, resp. 0,1 cm³ tkáně přiléhající k aplikátoru).

Všechny výše uvedené dávky se vykazují v takové formě, která odpovídá dávce při konvenční frakcionaci, a to s ohledem na typ hodnocené tkáně, tedy ve formě EQD2 (ekvivalentní dávka odpovídající konvenční frakcionaci po 2 Gy na frakci). Pro účely přepočtu dávek se používá lineárně kvadratický model s hodnotami $\alpha/\beta = 10$ (**EQD2₁₀**) pro nádor a $\alpha/\beta = 3$ pro OAR (**EQD2₃**) [35].

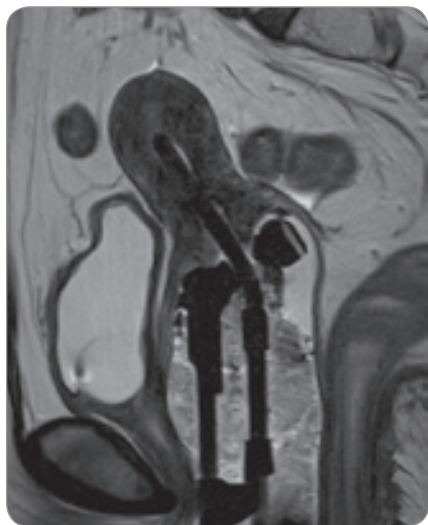
Aplikátory pro uterovaginální brachyterapii

Při IGABT lze použít několik druhů uterovaginálních aplikátorů. Obecně by měly tyto aplikátory splňovat následující kritéria: měly by se maximálně přizpůsobovat tvaru nádoru a měly by být standardizovány. Nevhodný výběr aplikátoru nebo jeho nesprávné zavedení mohou vést k neadekvátnímu dávkovému pokrytí cílového objemu a z toho plynoucí nižší pravděpodobnosti dosažení lokální kontroly onemocnění a zvýšení toxicity léčby [13]. Optimalizace plánu nikdy nemůže nahradit špatné umístění apliká-

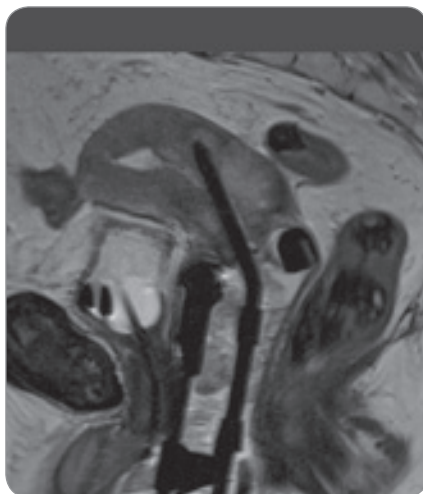
toru, a proto by mělo být každé nepřesné zavedení aplikátoru opraveno ještě před zahájením celého plánovacího procesu, je-li to možné [36]. Aplikátory používané v gynekologické BRT pro léčbu LACC jsou buď intrakavitární (IC), intersticiální (IS), anebo hybridní (IC/IS). Výběr vhodného aplikátoru je založen na gynekologickém vyšetření a zhodnocení rozsahu choroby v době diagnózy, v průběhu léčby a poté ještě před vlastní implantací. Rektovaginální vyšetření zhodnotí velikost tumoru, polohu dělohy, přítomnost a rozsah eventuálního vaginálního postižení a také to, zda se tumor šíří do parametrických, uterosakrální tkáně nebo až k pánevní stěně. Vývoj aplikátorů urazil dlouhou cestu od radiových jehel, dutých pryžových trubiček, na míru vytvořených vaginálních mulází až ke složeným aplikátorům s fixní geometrií a odděleným ovoidům. Ruku v ruce s tím se také vyvíjely IS aplikátory s použitím nejrůznějších templátů [37].

Základem každého aplikátoru bývá zpravidla uterinní tandem, který může být kombinovaný s vaginálními ovoidy, ringem anebo vaginálním cylindrem. K dispozici je široká paleta kombinací různých délek a zakřivení tandemu a různých průměrů ovoidů a ringů. Každý systém má určité preferenční indikace, výhody a nevýhody. Např. tandemy s vaginálním cylindrem jsou vhodné pouze pro pacientky se stenózou horní části pochvy způsobující neschopnost umístit ovoidy nebo ring či pro případy s povrchovým postižením dolní části pochvy (mimo dosah ostatních aplikátorů), jehož tloušťka je < 5 mm. Tandem a ring zase vedou k poněkud užší dávkové distribuci než ovoidy a mohou také vést k vyšší dávce v oblasti poševní sliznice. Je to ovšem ideální aplikátor pro pacientky s malými (vyrovnanými) poševními klenbami. Tandem a vaginální ovoidy se dobře hodí pro pacientky se soudkovitým (barrel-shaped) děložním hrdlem [31].

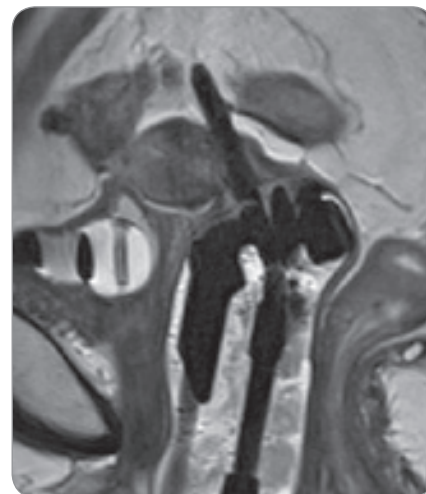
Existují situace a stavy, kdy samotné IC aplikátory jsou neadekvátní ve smyslu schopnosti dosáhnout optimálního dávkového pokrytí cílového objemu: přítomnost bulky tumoru po EBRT, pokročilé onemocnění s infiltrací parametrických až k pánevní stěně nebo infiltrace distální části pochvy, velmi úzký nebo těsný vr-



Obr. 1. Optimální zavedení tandemu do děložní dutiny. Archiv autora.



Obr. 2. Penetrace tandemu do zadní děložní stěny. Neoptimální zavedení. Archiv autora.



Obr. 3. Perforace zadní stěny děložní. Neakceptovatelné zavedení. Archiv autora.

chol pochvy (vlivem nemoci samotné, důsledek EBRT nebo anatomie pacientky), stenóza cervikálního ústí nebo obliterace endocervikálního kanálu [31]. V takovýchto případech je vhodné přistoupit k použití IS nebo IC/IS aplikátoru.

Rekonstrukce aplikátorů

Rekonstrukce aplikátorů by měla vést k přesnému určení všech možných lokalizací zdroje uvnitř aplikátoru. Vzhledem k velmi ostrému spádu dávky v BRT se jedná o naprosto zásadní část celého procesu plánování, protože má potenciál způsobit značné nepřesnosti v dodání dávky [38]. Existují dva způsoby rekonstrukce aplikátorů. Jednak manuální rekonstrukce, která vyžaduje manuální digitalizaci cesty zdroje uvnitř aplikátoru, a dále rekonstrukce na základě modelu (model-based) umožňující plánovačům překrýt aplikátor, jenž je viditelný na skenu, odpovídajícím modelem z knihovny aplikátorů. Pokud tvar aplikátoru obsahuje dostatek detailů pro správné překrytí modelem z knihovny, pak není nutné podrobně vizualizovat cestu, kterou má zdroj uvnitř aplikátoru k dispozici [14]. Rekonstrukce je možná přímo na T2 vážených axiálních rekonstrukcích MR s pomocí T2 sagitálních rekonstrukcí.

Intraoperační komplikace uterovaginální brachyterapie a jejich prevence

Jak již bylo zmíněno, precizní zavedení a umístění aplikátoru je základní pod-

mínkou pro úspěšné provedení jakékoli gynekologické BRT (obr. 1). Při snaze o perfektní zavedení však mohou vzniknout některé intraoperační komplikace, které zahrnují vaginální lacerace, penetraci tandemu do děložní stěny (obr. 2) a perforaci dělohy (obr. 3) či jiných pánevních orgánů [39–41].

Nejobávanější komplikací je perforace dělohy. Literárně udávaná incidence děložní perforace dělohy je v rozmezí 1,4–14,6 % [39,42–45]. Nejčastějším místem perforace je děložní fundus [42], následovaný zadní a přední děložní stěnou [46]. Predisponujícími faktory pro její vznik jsou: anatomická deformace hrdla a/nebo stenóza cervikálního kanálu, způsobené buď pokročilým onemocněním, postradiační fibrózou, nebo předchozí konzervativní léčbě. Nicméně se rovněž mohou objevit důsledky, jako je infekce, krvácení nebo peritoneální rozsev, zejména v případech, kdy není perforace rozpoznána [39]. Při zjištěné perforaci musí být aplikátor okamžitě odstraněn a měla by být podávána profylakticky antibiotika (ciprofloxacin a metronidazol) [46]. S tím souvisí také další nepřímá komplikace, a to prodloužení celkové doby léčby a nutnost opětovného zavedení aplikátoru s další anestézií.

Nerozpoznaná perforace dělohy může vést, kromě zmíněného krvácení a infekce, také k aplikaci vysokých dávek do pánevních orgánů a k možnému podávání cílových objemů, a to vše může mít za následek vyšší akutní morbiditu, chronické následky a nižší pravděpodobnost dosažení remise onemocnění [47]. Nerozpoznání perforace se týká (nebo spíše týkalo) konvenčního 2D zobrazení, neboť při tomto způsobu lokalizace můžeme zobrazit pozici aplikátoru pouze ve vztahu ke kostěným strukturám, ale nikoliv k okolním orgánům a ani k vlastní děloze. Při vykazování komplikací docházelo z tohoto důvodu k podhodnocování incidence děložní perforace. Totiž i v situacích, kdy se podle konvenčního 2D zobrazení zdála být pozice aplikátoru ideální, CT vyšetření odhalilo perforaci v 3–10 % případů [48,49]. Jednou z mnoha předností použití CT vyšetření při lokalizaci aplikátorů a plánování BRT je možnost okamžitého rozpoznání nepřesného umístění aplikátoru, vč. perforace.

Snížit pravděpodobnost děložní perforace je možné pomocí ultrasonografické (USG) kontroly při zavádění aplikátorů. USG umožňuje dobrou vizualizaci jak intrauterinního tandemu a dělohy, tak močového měchýře při zavádění aplikátoru. Lze ji použít buď transabdominálně, či transrektálně. Korekci polohy tak lze provést ihned, a není tedy potřeba další aplikace s další anestézií. Metaanalýza z roku

2018 reportovala o tom, že frekvence děložních perforací u pacientek podstupujících USG navigované zavádění aplikátorů byla o 90 % nižší než u pacientek bez USG navigovaného zavádění [50].

Kritické orgány, toleranční limity, projevy pozdní toxicity

Jak již bylo uvedeno v předchozím textu, tak mezi OAR se při provádění uterovaginální BRT řadí rektum, sigmoideum, tenké střevo, močový měchýř a vagina. Obecně lze projevy pozdní toxicity rozdělit na gastrointestinální (GI), genitourinární (GU) a vaginální. Do projevů pozdní toxicity je možné zahrnout také celkové příznaky, jakými jsou např. únava, postmenopauzální symptomy, nespavost, lymfatické otoky dolních končetin, poruchy krvetvorby nebo bolest. Tyto obtíže však mohou souviset také s konkomitantně podávanou chemoterapií.

Projevy pozdní toxicity bývají obecně způsobeny radiačním poškozením různých typů tkání, které mají různou dávkovou toleranci. Např. stenóza může být způsobena poškozením jak submukózního vaskulárního endotelu, tak poškozením fibroblastů. Stejně tak různé projevy mohou vznikat poškozením různých orgánových struktur. Např. urgence může být způsobena sníženou kapacitou celého močového měchýře a/nebo poškozením trigona nebo krčku močového měchýře [51].

Celá řada publikovaných klinických studií a zkušeností z mnoha pracovišť nám v poslední době umožňuje detailnější vhled do toho, jakým způsobem mohou dávky v OAR predikovat jednotlivé specifické projevy pozdní toxicity [52]. Máme již také k dispozici jakási vodítka k tomu, jakým způsobem lze prioritizovat jednotlivé dávkové objemové cílové ukazatele tak, abychom dosáhli požadovaného terapeutického cíle, kterým je získat lokální kontrolu onemocnění a redukovat pravděpodobnost vzniku pozdní toxicity.

Toleranční limity by se měly vyjadřovat, stejně tak jako u cílových objemů, jako tzv. tvrdé a měkké limity (definice viz výše). Největší prioritu při plánování BRT by měly mít tvrdé cíle pro HR-CTV (D_{90} a D_{98}) a poté tvrdé limity pro OAR a GTV [33].

Velmi důležité je také si v této souvislosti uvědomit, že i mírné nebo středně intenzivní dlouhotrvající projevy toxicity mohou pacientky významným způsobem stresovat.

GI toxicita

Příznaky plynoucí z poškození dolního GI traktu po BRT mají multifaktoriální etiologii zahrnující poškození imunitních, enzymatických a hormonálních systémů, ale také různých svalových a nervových funkcí. Zánětlivé změny, které zahrnují aktivaci nejrozličnějších cytokinů, edém, ztrátu kmenových buněk a obliterující endarteriitidu, mohou vést ke vzniku ischemie, nekrózy a progresivní fibrózy [53].

Nejčastějším projevem GI toxicity je průjem, který se podle dat ze studie EMBRACE-I objevuje ve stupni postižení $\geq G2$ u 10 % pacientek [54]. Anorektální příznaky, tedy proktitida ($\geq G2$ u 4,5 % pacientek), anální inkontinence ($\geq G2$ u 3,2 % pacientek) [55] a defekční urgence mají etiologickou souvislost s poškozením anorektální stěny a okolní svalové tkáně s análními sfinktery a musculus levator ani a také s poškozením jejich inervace [56]. Mezi další příznaky, které se mohou po BRT objevit, patří krvácení, nejčastěji z anorekta ($\geq G2$ u 4,7 % pacientek) a píštěle postihující rektum ($\geq G3$ u 0,8 %) nebo sigmoideum/tenké kličky ($\geq G3$ u 1,1 %) [54].

V oblasti rekta jsou místa aplikovaných vysokých dávek mezi jednotlivými frakcemi BRT poměrně stabilní a používání parametrů $D_{0,1cm^3}$ a D_{2cm^3} umožňuje získat představu o celkové aplikované dávce s dostatečnou mírou přesnosti [57]. Dávkově objemové vykazování dávek nám takto poskytlo důkazy o tom, že např. D_{2cm^3} v rektu je dobrým prediktorem vzniku rektálního krvácení, píštělí a proktitidy [58]. Co se týká fekální inkontinence, u té nebyly zatím zjištěny žádné prediktivní rizikové faktory, což zřejmě ukazuje na nedostatečné reportování dávek v anální oblasti, pro což ani v současné době není doporučena žádná specifická metodika. U sigmoidea a tenkého střeva platí, že značná mobilita těchto orgánů působí významnou nejistotu v odhadu celkových aplikovaných dávek [59]. Prediktivní hodnota vykazovaných dávek je tímto tedy značně limitovaná.

Doporučované dávkové limity (tvrdé/měkké) v protokolu studie EMBRACE-II jsou následující (se stoupající prioritou): sigmoideum $D_{2cm^3} < 70$ Gy / < 75 Gy, tenké střevo $D_{2cm^3} < 65$ Gy / < 75 Gy, rektum $D_{2cm^3} < 65$ Gy / < 75 Gy [33].

GU toxicita

Radiační poškození různých částí vývodných cest močových může vést k různým projevům pozdní toxicity, což je již zřejmé. Nejčastějšími projevy této toxicity jsou urgence, močová inkontinence, cystitida, krvácení a vznik píštělí, které se vyskytují ve stupni postižení $\geq G2$ u 14 %, 12 %, 9,4 %, 2,8 % a 1,8 % pacientek [60]. Stenóza uretery je u pacientek ve stadiu I a II poměrně vzácná ($\geq G3$ u 1 % pacientek), ale infiltrace parametří až k pánevní stěně a přítomnost hydronefrózy v době diagnózy zvyšuje její incidenci až na 4 %, resp. 11 % [61].

Vysoká hodnota D_{2cm^3} v močovém měchýři je důležitým prediktivním faktorem pro vznik píštělí, krvácení a cystitidy [62]. Na druhou stranu nebyl prokázán vztah mezi hodnotou D_{2cm^3} a vznikem močové inkontinence [63] a urgence. U urgence hraje zřejmě mnohem významnější úlohu objem močového měchýře ozářený z EBRT a další rizikové faktory spojené s pacientem, zejména kouření a nadváha.

V současné době se zkoumá význam různých dalších anatomických struktur, jakými jsou trigonum močového měchýře a uretra, které mohou hrát důležitou roli právě při vzniku urgence a močové inkontinence [63]. ICRU referenční bod (ICRU Report 38) pro močový měchýř [7] je umístěn v oblasti trigona močového měchýře, takže je lepším zástupným ukazatelem odhadované dávky v této oblasti než D_{2cm^3} [63].

Doporučované dávkové limity (tvrdé/měkké) v protokolu studie EMBRACE-II jsou následující (se stoupající prioritou): ICRU referenční bod pro močový měchýř < 75 Gy / < 85 Gy, močový měchýř $D_{2cm^3} < 80$ Gy / < 85 Gy [33].

Vaginální toxicita

Při provádění BRT obdrží různé části vaginy a okolních tkání poměrně vysokou dávku záření, a to zejména v její kranální

části, což může ve svém důsledku působit různé projevy toxicity a z toho plynoucí možné sexuální problémy. Pozdní projevy vaginální toxicity jsou poměrně časté a vyskytují se ve stupni postižení \geq G2 u 29 % pacientek [64]. Nejčastěji se objevuje vaginální stenóza způsobená adhezemi nebo fibrózou pojivové tkáně, následovaná vaginální suchostí způsobenou destrukcí epitelu a sníženou lubrikací [65].

Konturace vaginy a následné hodnocení aplikované dávky je spojeno se značnou nejistotou [66], a proto ICRU89 Report [30] nedoporučuje používání dávkově objemových ukazatelů pro vykazování dávek ve vagině. Namísto toho je v současnosti doporučeno hodnocení vaginální dávky prostřednictvím referenčních bodů: jedná se o tzv. body zadního dolního okraje symfýzy (posterior-inferior border of symphysis – PIBS) a ICRU rektovaginální referenční bod [30]. Jeden PIBS bod je umístěn do oblasti, kde horizontální linie na sagitální rekonstrukci jdoucí od PIBS protíná tandem. Další dva body (PIBS+2 a PIBS-2) jsou umístěny 2 cm kraniálně, resp. 2 cm kaudálně od tohoto bodu a odpovídají střední vagině a introitu [30].

Existuje vztah mezi dávkou v ICRU rektovaginálním referenčním bodě a vznikem vaginální stenózy – dávky $>$ 65 Gy EQD2 jsou spojeny s vyšším rizikem \geq G2 vaginální stenózy [67].

Doporučované dávkové limity (tvrdé/ měkké) v protokolu studie EMBRACE-II pro ICRU rektovaginální referenční bod jsou $<$ 65 Gy / $<$ 75 Gy [33].

Závěr

Obrazem řízená adaptivní brachyterapie lokálně pokročilých karcinomů děložního hrdla je *conditio sine qua non*.

Je-li používána na pracovištích s vysokým počtem pacientek indikovaných k této modalitě a poskytují-li ji radiační onkologové specializovaní v gynekologické BRT, jedná se v současné době o poměrně bezpečnou metodu, která má potenciál dosažení dlouhodobých příznivých léčebných výsledků.

Literatura

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer tomorrow. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.

2. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.

3. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.

4. Klopp AH. Introduction: cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2020; 30(4): 263–264. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.010.

5. Pečačová Z, Lohynská R, Weitoshová Z et al. Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer – a single institution retrospective review. *Klin Onkol* 2022; 35(2): 139–149. doi: 10.48095/ccko2022139.

6. Shin KH, Kim TH, Cho JK et al. CT-guided intracavitary radiotherapy for cervical cancer: comparison of conventional point A plan with clinical target volume-based three-dimensional plan using dose-volume parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1): 197–204. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.015.

7. International Commission on Units and Measurements. ICRU report 38: dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. [online]. Available from: <https://www.icru.org/report/dose-and-volume-specification-for-reporting-intracavitary-therapy-in-gynecology-report-38/>.

8. Tod M, Meredith WJ. Treatment of cancer of the cervix uteri, a revised Manchester method. *Br J Radiol* 1953; 26(305): 252–257. doi: 10.1259/0007-1285-26-305-252.

9. Onal C, Arslan G, Topkan E et al. Comparison of conventional and CT-based planning for intracavitary brachytherapy for cervical cancer: target volume coverage and organs at risk doses. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28(1): 95. doi: 10.1186/1756-9966-28-95.

10. Vojtíšek R, Mouryc F, Čechová D et al. MRI based 3D brachytherapy planning of the cervical cancer – our experiences with the use of the uterovaginal Vienna Ring MR CT applicator. *Klin Onkol* 2014; 27(1): 45–51. doi: 10.14735/amko201445.

11. Doležel M, Vaňásek J, Odrážka K et al. The progress in the treatment of cervical cancer-3D brachytherapy CT/MR-based planning. *Ceska Gynekol* 2008; 73(3): 144–149.

12. NCCN Guidelines for Patients. Cervical cancer. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cervical-patient-guideline.pdf>.

13. Viswanathan AN, Moughan J, Small W Jr et al. The quality of cervical cancer brachytherapy implantation and the impact on local recurrence and disease-free survival in radiation therapy oncology group prospective trials 0116 and 0128. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(1): 123–131. doi: 10.1097/IGC.0b013e31823ae3c9.

14. Kapur T, Egger J, Damato A et al. 3-T MR-guided brachytherapy for gynecologic malignancies. *Magn Reson Imaging* 2012; 30(9): 1279–1290. doi: 10.1016/j.mri.2012.06.003.

15. Geets X, Tomsej M, Lee JA et al. Adaptive biological image-guided IMRT with anatomic and functional imaging in pharyngo-laryngeal tumors: impact on target volume delineation and dose distribution using helical tomotherapy. *Radiation Oncol* 2007; 85(1): 105–115. doi: 10.1016/j.radonc.2007.05.010.

16. Schmid MP, Mansmann B, Federico M et al. Residual tumour volumes and grey zones after external beam radiotherapy (with or without chemotherapy) in cervical cancer patients. A low-field MRI study. *Strahlenther Onkol* 2013; 189(3): 238–244. doi: 10.1007/s00066-012-0260-7.

17. Tan LT, Tanderup K, Kirisits C et al. Image-guided adaptive radiotherapy in cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2019; 29(3): 284–298. doi: 10.1016/j.semradonc.2019.02.010.

18. Serban M, Kirisits C, Pötter R et al. Isodose surface volumes in cervix cancer brachytherapy: change of practice from standard (Point A) to individualized image guided

adaptive (EMBRACE I) brachytherapy. *Radiation Oncol* 2018; 129(3): 567–574. doi: 10.1016/j.radonc.2018.09.002.

19. 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. *Radiation Oncol* 2006; 79(1): 80–86. doi: 10.1016/j.radonc.2006.01.007.

20. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiation Oncol* 2007; 83(2): 148–155. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.012.

21. Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(1): 56–63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.033.

22. Muschitz S, Petrow P, Briot E et al. Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and the histopathologic findings in 33 patients with operable cervix carcinoma. *Radiation Oncol* 2004; 73(2): 187–194. doi: 10.1016/j.radonc.2004.07.028.

23. Pötter R, Federico M, Sturdza A et al. Value of magnetic resonance imaging without or with applicator in place for target definition in cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(3): 588–597. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.023.

24. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-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): 491–498. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.021.

25. Vojtíšek R, Hošek P, Sukovská E et al. Treatment outcomes of MRI-guided adaptive brachytherapy in patients with locally advanced cervical cancer: institutional experiences. *Strahlenther Onkol* 2022; 198(9): 783–791. doi: 10.1007/s00066-021-01887.

26. Haie-Meder 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. *Radiation Oncol* 2005; 74(3): 235–245. doi: 10.1016/j.radonc.2004.12.015.

27. Pötter R, Haie-Meder C, van Limbergen E et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiation Oncol* 2006; 78(1): 67–77. doi: 10.1016/j.radonc.2005.11.014.

28. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiation Oncol* 2010; 96(2): 153–160. doi: 10.1016/j.radonc.2010.06.004.

29. Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiation Oncol* 2012; 103(1): 113–122. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.024.

30. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 89: prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. [online]. Available from: <https://www.icru.org/report/icru-report-89-prescribing-recording-and-reporting-brachytherapy-for-cancer-of-the-cervix/>.

31. Viswanathan AN, Thomadsen B, American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Com-

- mittee et al. American brachytherapy society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy* 2012; 11(1): 33–46. doi: 10.1016/j.brachy.2011.07.003.
32. Hegazy N, Pötter R, Kirisits C et al. High-risk clinical target volume delineation in CT-guided cervical cancer brachytherapy: impact of information from FIGO stage with or without systematic inclusion of 3D documentation of clinicalgynecological examination. *Acta Oncol* 2013; 52(7): 1345–1352. doi: 10.3109/0284186X.2013.813068.
33. Tanderup K, Nesvacil N, Kirchheiner K et al. Evidence-based dose planning aims and dose prescription in image-guided brachytherapy combined with radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2020; 30(4): 311–327. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.008.
34. U.S. National Library of Medicine. An international study on magnetic resonance imaging (MRI)-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00920920>.
35. Lang S, Kirisits C, Dimopoulos J et al. Treatment planning for MRI assisted brachytherapy of gynecologic malignancies based on total dose constraints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2): 619–627. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.019.
36. 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(1): 47–52. doi: 10.1016/j.brachy.2011.07.002.
37. Elledge CR, Lavigne AW, Bhatia RK et al. Aiming for 100% local control in locally advanced cervical cancer: the role of complex brachytherapy applicators and intraprocedural imaging. *Semin Radiat Oncol* 2020; 30(4): 300–310. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.002.
38. Tanderup K, Hellebust TP, Lang S et al. Consequences of random and systematic reconstruction uncertainties in 3D image based brachytherapy in cervical cancer. *Radiother Oncol* 2008; 89(2): 156–163. doi: 10.1016/j.radonc.2008.06.010.
39. Kim RY, Levy DS, Brascho DJ et al. Uterine perforation during intracavitary application. Prognostic significance in carcinoma of the cervix. *Radiology* 1983; 147(1): 249–251. doi: 10.1148/radiology.147.1.6681912.
40. Corn BW, Shaktman BD, Lanciano RM et al. Intra- and perioperative complications associated with tandem and colpostat application for cervix cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64(2): 224–229. doi: 10.1006/gyno.1996.4564.
41. Jhingran A, Eifel PJ. Perioperative and postoperative complications of intracavitary radiation for FIGO stage I-III carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(5): 1177–1183. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00545-3.
42. Granai CO, Doherty F, Allee P et al. Ultrasound for diagnosing and preventing malplacement of intrauterine tandems. *Obstet Gynecol* 1990; 75(1): 110–113.
43. Barnes EA, Thomas G, Ackerman I et al. Prospective comparison of clinical and computed tomography assessment in detecting uterine perforation with intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(4): 821–826. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00888.x.
44. Schaner PE, Caudell JJ, de los Santos JF et al. Intraoperative ultrasound guidance during intracavitary brachytherapy applicator placement in cervical cancer: the University of Alabama at Birmingham experience. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(3): 559–566. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182859302.
45. Bahadur YA, Eltaher MM, Hassouna AH et al. Uterine perforation and its dosimetric implications in cervical cancer high-dose-rate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2015; 7(1): 41–47. doi: 10.5114/jcb.2015.48898.
46. Segedin B, Gugic J, Petric P. Uterine perforation – 5-year experience in 3-D image guided gynaecological brachytherapy at Institute of Oncology Ljubljana. *Radiol Oncol* 2013; 47(2): 154–160. doi: 10.2478/raon-2013-0030.
47. Corn BW, Hanlon AL, Pajak TF et al. Technically accurate intracavitary insertions improve pelvic control and survival among patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 53(3): 294–300. doi: 10.1006/gyno.1994.1137.
48. Makin WP, Hunter RD. CT scanning in intracavitary therapy: unexpected findings in „straightforward“ insertions. *Radiother Oncol* 1988; 13(4): 253–255. doi: 10.1016/0167-8140(88)90220-4.
49. Davidson MT, Yuen J, d'Souza DP et al. Optimization of high-dose-rate cervix brachytherapy applicator placement: the benefits of intraoperative ultrasound guidance. *Brachytherapy* 2008; 7(3): 248–253. doi: 10.1016/j.brachy.2008.03.004.
50. Sapienza LG, Jhingran A, Kollmeier MA et al. Decrease in uterine perforations with ultrasound image-guided applicator insertion in intracavitary brachytherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2018; 151(3): 573–578. doi: 10.1016/j.jgyno.2018.10.011.
51. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1257–1280. doi: 10.1016/0360-3016(94)00431-J.
52. Vojtišek R, Sukovská E, Baxa J et al. Late side effects of 3T MRI-guided 3D high-dose rate brachytherapy of cervical cancer: institutional experiences. *Strahlenther Onkol* 2019; 195(11): 972–981. doi: 10.1007/s00066-019-01491-0.
53. Theis VS, Sripadam R, Ramani V et al. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22(1): 70–83. doi: 10.1016/j.clon.2009.10.003.
54. Jensen NBK, Pötter R, Kirchheiner K et al. Bowel morbidity following radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: physician- and patient reported outcome from the EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2018; 127(3): 431–439. doi: 10.1016/j.radonc.2018.05.016.
55. Mazon R, Maroun P, Castelnaud-Marchand P et al. Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: dose-volume effect relationships for the rectum and bladder. *Radiother Oncol* 2015; 116(2): 226–232. doi: 10.1016/j.radonc.2015.06.027.
56. Putta S, Andreyev HJ. Faecal incontinence: a late side-effect of pelvic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17(6): 469–477. doi: 10.1016/j.clon.2005.02.008.
57. Jamema SV, Mahantshetty U, Andersen E et al. Uncertainties of deformable image registration for dose accumulation of high-dose regions in bladder and rectum in locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy* 2015; 14(6): 953–962. doi: 10.1016/j.brachy.2015.08.011.
58. Georg P, Pötter R, Georg D et al. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): 653–657. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.029.
59. Swamidas J, Kirisits C, de Brabandere M et al. Image registration, contour propagation and dose accumulation of external beam and brachytherapy in gynecological radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020; 143: 1–11. doi: 10.1016/j.radonc.2019.08.023.
60. Fokdal L, Pötter R, Kirchheiner K et al. Physician assessed and patient reported urinary morbidity after radiochemotherapy and image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2018; 127(3): 423–430. doi: 10.1016/j.radonc.2018.05.002.
61. Fokdal L, Tanderup K, Pötter R et al. Risk Factors for ureteral stricture after radiochemotherapy including image guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: results from the EMBRACE studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103(4): 887–894. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.006.
62. Spampinato S, Fokdal LU, Pötter R et al. Risk factors and dose-effects for bladder fistula, bleeding and cystitis after radiotherapy with imaged-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: an EMBRACE analysis. *Radiother Oncol* 2021; 158: 312–320. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.019.
63. Spampinato S, Tanderup K, Marinovskij E et al. MRI-based contouring of functional sub-structures of the lower urinary tract in gynaecological radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020; 145: 117–124. doi: 10.1016/j.radonc.2019.12.011.
64. Spampinato S, Fokdal L, Marinovskij E et al. Assessment of dose to functional sub-structures in the lower urinary tract in locally advanced cervical cancer radiotherapy. *Phys Med* 2019; 59: 127–132. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.01.017.
65. Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(1): 88–95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.032.
66. Berger D, Dimopoulos J, Georg P et al. Uncertainties in assessment of the vaginal dose for intracavitary brachytherapy of cervical cancer using a tandem-ring applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(5): 1451–1459. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.021.
67. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC et al. Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016; 118(1): 160–166. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.025.