

Serviks Kanserinin Lokal Tedavisi

Serap AKYÜREK, Cem ÖNAL

Department of Radiation Oncology, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Received 17 November 2004; received in revised form 23 December 2004; accepted 26 December 2004

Abstract

Local Treatment of Cervical Cancer

Radiotherapy (RT) plays an important role in the treatment of cervical cancer. Especially, it is accepted as the primary treatment modality in locally advanced disease, whereas, in early stage disease, RT may be given after surgery as an adjuvant treatment. However meta-analyses and phase III trials changed the standart treatment as cisplatin-based chemoradiation. After the National Cancer Institute (NCI) announcement in 1999, cisplatin-based chemoradiotherapy was accepted as the key treatment. In order to increase the local effects of RT; brachytherapy (BRT) is used together with external RT (ERT) or alone. The American Brachytherapy Society (ABS) suggested some principal rules in order to make the treatment easy and to make the planning dose distribution standart. Because of the advantages of high dose rapid (HDR) BRT in homogenous planning dose distribution, and easyness of the application, HDR BRT became more popular. Also ABS suggested some HDR dose fractionations. Since cervical cancer was accepted as locally recurrent tumors, multidisciplinary treatment modalities should be used. Patients performance status, and complications during and after the treatment should be taken into account.

Keywords: cervical cancer, gynecologic neoplasms, radiotherapy, brachytherapy, chemotherapy

Özet

Serviks kanserinde radyoterapi (RT) önemli rol oynamaktadır. RT özellikle lokal ileri evrelerde primer tedavi olarak kullanılırken, erken evrelerde ise cerrahiye adjuvan olarak da kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda, cerrahi, RT ve kemoterapinin (KT) birlikte olduğu tedavi şeklinin, tek başına yapılan tedavilerin yerini aldığı gösterilmiştir. Özellikle 1999 yılında National Cancer Institute'un (NCI) yaptığı duyuru sonucunda, özellikle sisplatin içeren eşzamanlı kemoradyoterapi lokal ileri evre serviks kanserlerinde ana tedavi şekli olarak kabul edilmiştir. RT'de esas amaç, tümöre ve riskli bölgelere yüksek doz verilirken, normal dokuya da düşük dozun verilmesidir. RT'nin lokal etkinliğini artırabilmek için, eksternal RT ile birlikte brakiterapi (BRT) kullanılmaktadır. Amerikan Brakiterapi Derneği'nin (American Brachytherapy Society: ABS) yaptığı öneriler sonucu yüksek doz hızlı (HDR) ve düşük doz hızlı (LDR) BRT'nin uygulama metodları ve tedavi planlamaları standartize edilmiştir. Özellikle HDR BRT'nin planlamada doz dağılım avantajı, uygulanabilirliğinin kolaylığı, dünya çapında HDR BRT'nin daha fazla kullanımına neden olmaktadır. Gelişen teknoloji ile de hasta ve personelin radyasyona maruziyeti de HDR BRT'de azalmıştır. Ayrıca, ABS, erken ve ileri evre serviks kanserlerinde, eksternal RT dozuna göre, HDR fraksiyon dozu ve sayısı önermektedir. Serviks kanseri lokal rekürrenslerle giden bir hastalıktır. Bu nedenle, lokal kontrolü artırmak amacıyla multidisipliner yöntemlerle tedavi edilmelidir. Tedavi şekli seçilirken, hastalığın evresi ile birlikte hastanın genel durumu, başka hastalığın olup olmadığı ve tedavi sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: serviks kanseri, jinekolojik neoplaziler, radyoterapi, brakiterapi, kemoterapi

Giriş

Serviks kanserinin tedavisinde radyoterapinin (RT) etkinliği yıllardır bilinmektedir. Tedavide RT, erken evrelerde tek başına veya cerrahiye adjuvan, lokal ileri evrelerde ise primer tedavi modalitesi olarak önemli yer tutmaktadır.

Serviks kanserli hastalarda sağkalım oranları, uygulanan tedavi şekillerindeki gelişmelere bağlı olarak giderek artmaktadır. Son yıllarda bu artışta rol oynayan en önemli nokta, kombine kemoradyoterapinin etkinliğinin daha fazla olmasıdır.

Evre IA1 tümörlerde ekstraservikal yayılım nadir olduğundan, tip I, basit ekstraservikal histerektomi veya tek başına RT etkili olabilir. Tedavi edilen hastalarda 10 yıllık hastalısız sağkalım %95-100'dür (1, 2).

Evre IA2 tümörlerde lenf nodu metastaz riski yaklaşık %5'tir (3). Cerrahi tedavi, tip II histerektomi ve pelvik

Corresponding Author: Dr. Serap Akyürek
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi AD
06600 Dikimevi, Ankara, Türkiye
Phone : +90 312 362 30 30/6230
Fax : +90 312 362 14 95
E-mail : serapak1@hotmail.com

lenf nodu disseksiyonu şeklindedir. Tek başına brakiterapi (BRT) de yeterli olabilir, ancak lenf nodu metastaz riskinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir.

Evre IB2 ve küçük evre IIA'da hastalık genellikle servikste sınırlıdır ve rezektablardır. Ancak bu evredeki hastaların tedavisi hâlâ tartışmalıdır. Birçok yazar, bu hastaların sadece cerrahi ile tedavi edilebileceğini söylese de, hastaların büyük bölümüne postoperatif tedavinin gerekliliği bildirilmiştir. Landoni ve arkadaşları (4), cerrahi ile tedavi edilen hastaların %84'ünde postoperatif RT'nin gerektiğini göstermiştir. Lenf nodu metastazı, parametrial tutulum ve cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda postoperatif RT gerekmektedir. Randomize bir çalışmada lenf nodu metastazı, parametrial tutulumu ve cerrahi sınırı pozitifliğinden en az biri olan hastalarda kemoradyoterapinin sadece RT'ye göre sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (5). Rezektabilite oranlarını artırmak amacıyla, bazı yazarlar tarafından neoadjuvan (cerrahi öncesi) kemoterapi (KT) önerilmektedir. Sardi ve arkadaşlarının (6) yaptığı bir çalışmada, 123 bulky (>4 cm) tümörlü hastalar neoadjuvan KT ve cerrahi ile sadece cerrahi kollarına randomize edilmiştir. Hastaların tamamına cerrahi sonrası RT uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında, neoadjuvan KT ile tedavi edilen kolda, hastaların çoğu cerrahiye uygun bulunmuş ve bu kolda sağkalım oranı da daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışma, başka hiçbir çalışma ile desteklenmemiştir. Evre IB2'li hastalarda primer RT etkilidir, ancak bu hastalarda lokal rekürrens oranlarının yaklaşık %10 olduğu da göz ardı edilmemelidir. M.D. Anderson Kanser Merkezi (MDACC) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, RT'den sonra yapılan cerrahinin sağkalımı artırdığı bildirilmiştir (7). Ancak bu çalışmanın altgrup analizinde, cerrahların küçük tümörlü, RT'ye iyi yanıt alınan ve bölgesel metastazı olmayan hastaları opere ettiği gösterilmiştir (8). Gynecological Oncology Group (GOG) 123 çalışması, evre IB ve 4 cm tümör olan 282 hastada, sadece RT ile RT ve takiben ekstrasfalyal histerektomi ile tedavi arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir (9).

Lokal ileri evre hastalıkta ise asıl tedavi yöntemi eksternal RT (ERT) ve brakiterapidir (BRT). Lorvidhaya ve arkadaşları ERT ve BRT ile tedavi edilen evre II 916 hastada, evre IIA ve IIB'de 5 yıllık sağkalım oranlarının %81 ve %74; 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarının da %70 ve %59 olduğunu göstermiştir (10). Birçok çalışmada sadece RT ile 5 yıllık sağkalım evre IIB'li hastalarda %50-75, evre III'te %30-50 iken evre IV'te %10-20 bulunmuştur (11-14). Kapp ve arkadaşları ERT ve BRT ile tedavi edilen 181 hastada hastalıksız sağkalım oranlarının evre I ve II'de %94 ve %63, evre IIB'de %43, evre IV'te %0 olduğunu bildirmiştir (15).

Bazı cerrahlar evre IIB ve IIB hastalarda radikal cerrahi yaklaşım önerse de, RT'nin evre IIB ve IIB hastalarda genellikle ilk seçenek olduğu bilinmektedir. Ancak tümörün büyüklüğü arttıkça tek başına ERT ile kontrol oranları azalsa da, serviks kanserinde BRT'nin de kullanılmasıyla büyük tümörlerin kontrol oranları yükselmiştir. Evre IIB'li hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranları %50-75, evre IIB'de ise

%30-50'dir (13,14,16,17). Ancak bu hastalarda lokal rekürrens ve uzak metastaz hâlâ önemli bir problemdir. Tedavinin etkinliğini artırmak için diğer bazı yöntemler; [nötron tedavisi (18), hiperbarik oksijen (19) ve hipoksik hücre duyarlaştırıcılar (20)] kullanılsa da, hiçbirinin sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. Çalışmalar daha çok KT ve RT kombinasyonları üzerinde odaklanmıştır. Neoadjuvan KT ile ümit verici cevap oranları elde edilse de, randomize çalışmalarda sağkalıma herhangi bir katkısının olmadığı gösterilmiştir (21-27). Hatta iki çalışmada neoadjuvan KT uygulanan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu bildirilmiştir (24,26). Kemoradyoterapi ile tek başına RT'nin etkinliğini araştıran çalışmalarda, kemoradyoterapinin daha üstün olduğu gösterilmiştir. RTOG 90-01 (28) ve iki GOG çalışmasında (29,30), evre IIB ve IVA hastalarda sisplatin içeren kemoradyoterapinin etkinliği araştırılmıştır. Bu üç çalışmada da, lokal kontrol, uzak metastazsız ve genel sağkalımda belirgin artış gösterilmiştir. Evre IIB'de kemoradyoterapi önerilse de, tümöre bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu veya hidronefroza bağlı bazı hastalarda sisplatin kullanılamamaktadır. Bu hastalarda RT öncesi böbreğe stent takılarak böbrek fonksiyonlarında düzelme sağlanıp KT verilebilmektedir. Böbrek fonksiyonlarında düzelme olmadığında sisplatin göre daha az etkili olduğu bilinen flouourasil (5-FU) infüzyonu uygulanabilmektedir.

Tanı anında serviks kanserlerinin %5'i evre IVA olarak değerlendirilmektedir. Bu hastaların tedavisinde RT ile %0-40 oranında başarı sağlanmaktadır. Birçok hastada eksternal tedavi ya da BRT sonrası tümör nekrozuna bağlı fistül gelişmektedir. Bugün için bu evrede elde edilen sonuçlar yüz güldürücü olmaktan uzaktır.

RT ile eşzamanlı uygulanan sisplatin içeren KT'nin özellikle lokal ileri serviks kanserli hastalarda, genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal kontrol oranlarını artırdığını gösteren 5 prospektif randomize çalışma 1999 yılında bildirilmiştir (5,9,28-32). Bu çalışma sonuçları, 'National Institutes of Health'in (NIH) lokal ileri serviks kanserli hastalarda standart tedavide değişiklik yapmasına neden olmuştur. Bu beş önemli çalışmanın yayımlanmasından kısa bir süre sonra yayımlanan 'National Cancer Institute of Canada' (NCIC) çalışmasında, pelvik RT ile pelvik RT ve haftalık sisplatin (40 mg/m²) karşılaştırılmıştır. Diğer beş çalışmanın aksine NCIC çalışmasında, KT'nin eklenmesinin sağkalımı artırmadığı gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmada RT süresinin diğer çalışmalara göre daha kısa (49 gün) ve daha optimum olduğu söylenmekte, bu nedenle de sonucun her iki kolda da eşit çıktığı yazarlarca belirtilmektedir.

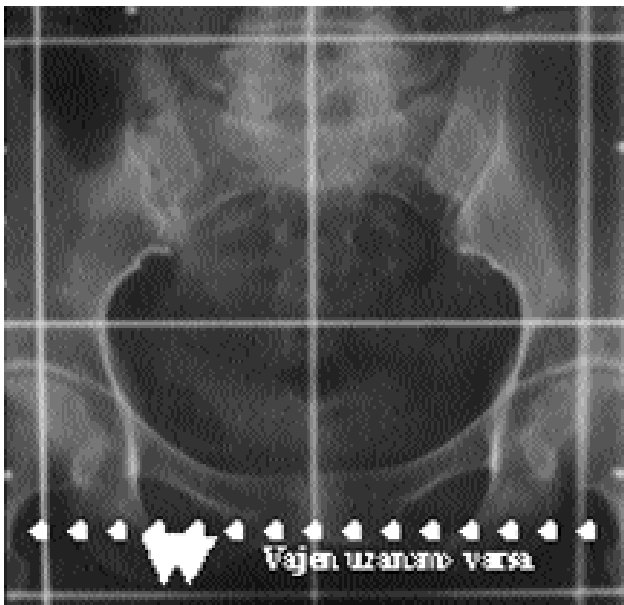
Eksternal Radyoterapi

Serviks kanserinde RT'nin amacı, normal doku toleransını geçmeden, servikse ve riskli bölgelere yeterli dozun verilmesidir. RT dozu, tümörün yayılımı ve lenf nodu metastazına göre değişmektedir. RT toleransını, hasta anatomisi, tümöre bağlı doku yıkımı ve enfeksiyon, hastada eşzamanlı diğer hastalığın varlığı ve hastanın sigara kullanıp kullanmaması etkileyebilmektedir.

Lenf nodundaki mikroskopik hastalık, genellikle 45-50 Gy'lik ERT dozuyla kontrol edilebilir. Postoperatif hastada yakın veya pozitif cerrahi sınır, lenf nodunun ekstrakapsüler uzanımı gibi durumlarda daha yüksek doz gereklidir. Evre IB-IVA hastalarda, eksternal iliak, internal iliak, *common* iliak ve presakral lenfatikler de ışınlanmalıdır. Eğer posterior vajinal duvar tutulumu varsa, perirektal lenf nodları da ışınlanmalıdır. Alt vajen tutulumu durumunda inguinal lenfatikler de ışınlanmalıdır. Lokal hastalığın kontrolü yanı sıra, ERT, tümörü küçülterek, BRT uygulaması için de kolaylık sağlamaktadır.

Serviks kanserli hastalarda kullanılan tedavi cihazları yüksek enerjili Lineer hızlandırıcılar (LİNAK) ve daha az olarak Kobalt-60 teleterapi cihazıdır. Pelvis ışınlanmasında kullanılan en sık teknik dört alan (anteroposterior [AP], posteroanterior [PA], sağ ve sol yan alanlar) tekniğidir. Kobalt-60 veya 4-6 MV gibi düşük enerjili foton varlığında dört alan tekniği daha uygundur. Birçok klinisyen, ince barsak ve rektum dozunu düşürebilmek için dört alan tekniğini tercih etmektedir (33).

Serviks kanseri tedavisinde pelvik lenf nodlarına yeterli RT uygulanması önemlidir. Greer ve arkadaşları (34), radikal cerrahi sırasında yaptıkları intraoperatif ölçümlerde, hastaların %87'sinde *common iliak* bifurkasyonunun lumbosakral çıkıntı üzerinde olduğunu göstermiştir. Bu nedenle pelvik alanın üst sınırı, tüm eksternal iliak ve hipogastrik lenf nodlarını kapsaması için, L4-L5 arasında olmalıdır. Vajinal yayılım yoksa, alanın alt sınırı obturator foramenin alt sınırına yerleştirilmelidir. Vajinal tutulum olduğunda, vajenin tamamı introitusa kadar tedavi edilmelidir. Kemik pelviste 1.5-2 cm lateral sınır yeterlidir. Simülasyon sırasında tümörün distal uzanımını belirlemek önemli olduğundan, bu amaçlı vajene küçük bir radyopak cisim yerleştirilmesi yararlı olacaktır. Lateral alanın ön sınırı, simfisiz pubise yerleştirilir. Arka sınır evre IB tümörlerinde rektumun en az %50'sini kapsayacak şekilde planlanır, daha ileri evrelerde ise sakral boşluğa kadar uzanmalıdır (Resim 1).



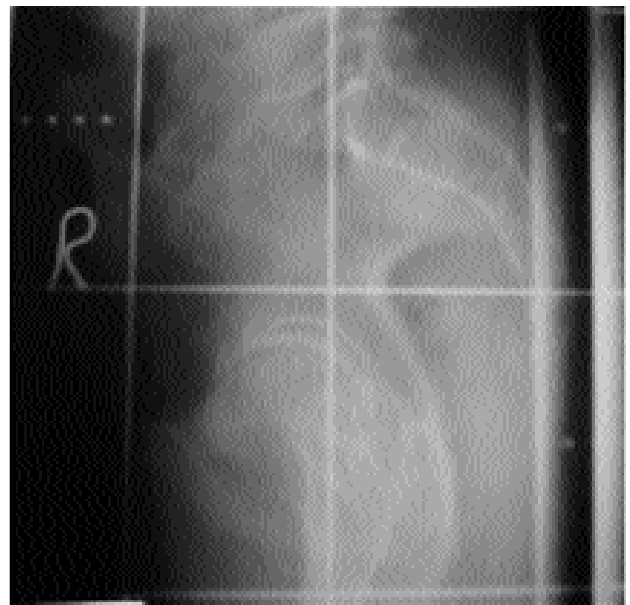
ERT ile uygulanan doz, günlük 1.8-2 Gy fraksiyon dozları ile toplam 45-50 Gy'dir. ERT sonrasında, parametrial tümör sebat ediyorsa, 6-10 Gy ek doz uygulanabilir. Ancak özellikle 56 Gy sonrası morbidite ciddi olarak artmaktadır.

Paraaortik lenf nodları, ya hem bu bölgeyi hem de pelvisi içine alan bir alandan, ya da pelvisten ayrı bir alandan tedavi edilir. Paraaortik alan üst sınırı genellikle paraaortik lenf nodu metastaz varlığında T10-T11 arası, profilaktik paraaortik ışınlamada T12-L1 arasındadır (Resim 2). Paraaortik alan için önerilen doz 1.5 Gy fraksiyon dozu ile toplam 45 Gy'dir.

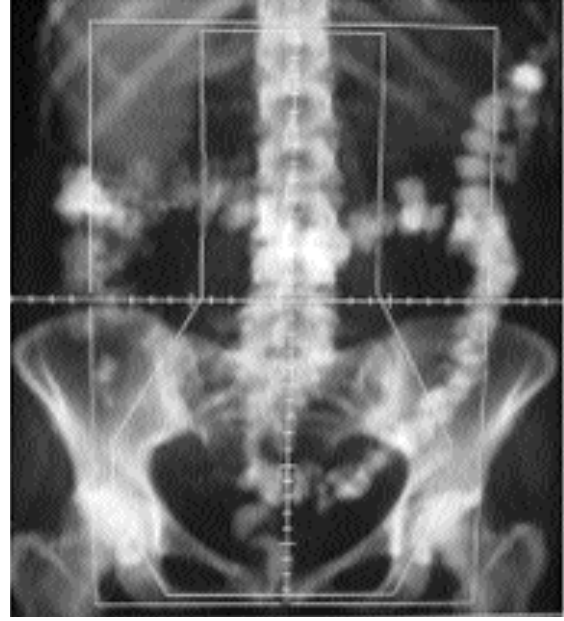
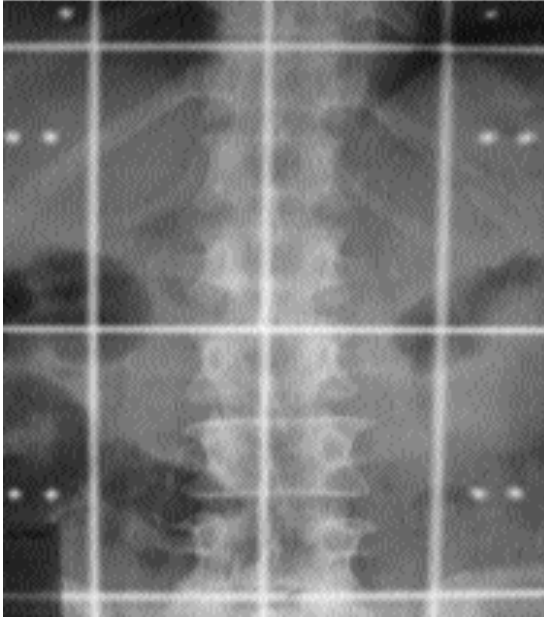
Brakiterapi

Serviks kanserinde tümörlerin kontrol altına alınmasında ERT'nin BRT ile birlikte uygulanması çok önemlidir. İntrakaviter BRT'de radyoaktif kaynak, direkt uterin ve/veya vajinal kavitenin içerisine yerleştirilir. Geçmişte bu amaçla radyum (226Ra) kullanılırken, bugün iridyum (192Ir), Kobalt (60Co) veya sezyum (137Cs) gibi radyoaktif kaynaklar kullanılmaktadır.

1900'lerde başlayan manuel BRT uygulamaları 1970'lerden sonra yerini uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli uygulamalara bırakmıştır. Modern BRT uygulamalarında radyoaktif kaynaklar sonradan yüklemeli olarak yerleştirilmektedir. Uygun boş aplikatörler kavite içerisine yerleştirildikten sonra, içlerine radyoaktif kaynakları temsil eden kurşundan yapılmış yalancı kaynaklar (dummy) yerleştirilir ve radyolojik yöntemlerle pozisyon değerlendirilmesi yapılarak, bilgisayarlı tedavi planlamasıyla doz dağılımına karar verilir. Elle yerleştirilen sonradan yüklemeli BRT uygulamalarında kaynak yerleştirme, çıkarma ve hasta bakımı sırasında tedavi ve bakım ekibi radyasyona maruz kaldığından, günümüzde birçok Radyasyon Onkolojisi merkezinde tedaviler uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli (remote controlled afterloading) cihazlar yardımıyla yapılmaktadır.



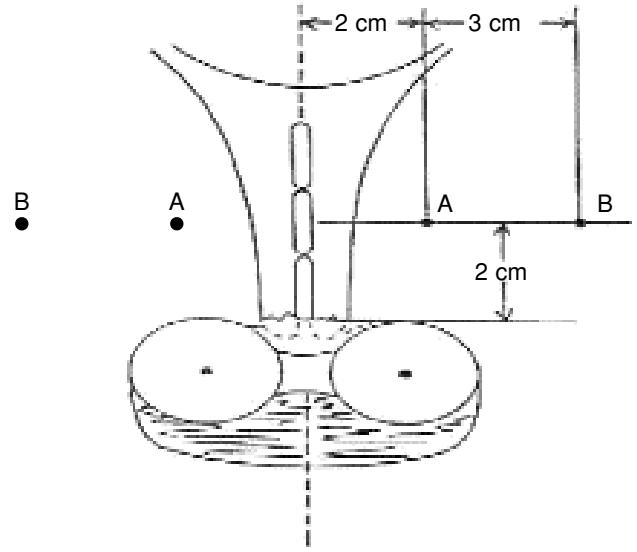
Resim 1. Pelvik alanlar, ön-arka ve yan alanlar.



Resim 2. Ön-arka paraaortik alan ile pelvik ve paraaortik alan.

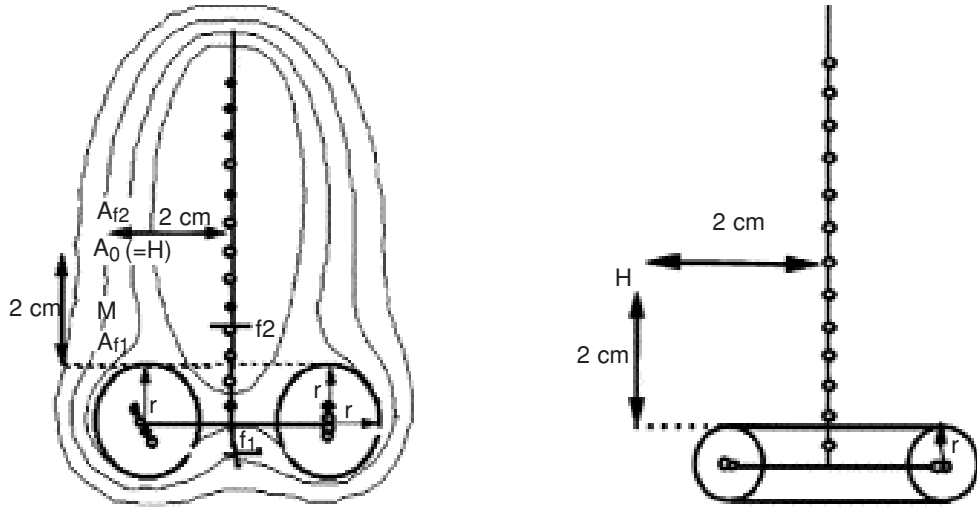
Serviks kanserinin intrakaviter tedavisinde doz tanımı, Paris ve Manchester sistemi tarafından tanımlanan referans doz noktalarına (A ve B noktası) göre planlanır (35). ‘International Commission on Radiation Units and Measurements’ (ICRU), Manchester sistemine göre A noktasını; vajinal ovoidlerin üst yüzeylerinden 2 cm yukarıda, intrauterin tandemden 2 cm lateralde olarak tanımlamıştır. Sonraları röntgen filmlerinde ovoid yüzeylerinin görüntüleme güçlüğü nedeniyle, bugün A noktası intrauterin tandemden alt ucundan 2 cm yukarıda ve 2 cm lateralde olarak değiştirilmiştir. A noktasının üçüncü tanımlanan yeri de uterus kavitenin bittiği yerden 2 cm yukarı ve 2 cm lateraldir. A noktası anatomik değil geometrik bir noktadır ve uterus arterin üreteri kestiği noktayı temsil eder. A noktası, radyasyon dozunun çok hızlı bir şekilde düştüğü nokta olduğundan, A noktasındaki minimum değişiklikler bile planlanan dozda çok fazla değişikliklere yol açabilir. B noktası da, A noktasının yatay aksinde 3 cm lateralde, merkezi eksenden 5 cm lateralde yer alır (Şekil 1). A noktası tümörü, B noktası da parametriumları temsil etmektedir. Tanımlanan A ve B noktaları anatomik noktalar olmadığından, hastanın anatomik yapısına ve kaynak yerleşimindeki varyasyonlara bağlı olarak doz dağılımları değişebilmektedir. Bu nedenle, ‘American Brachytherapy Society’ (ABS), H noktası tanımını getirmiştir. H noktası, ovoid kaynakların tedavi sırasında durma pozisyonlarının ortasını birleştiren çizginin orta noktasından tandem boyunca ovoid yarıçapı + 2 cm yukarıda ve 2 cm lateraldeki nokta olarak tanımlanmıştır (Şekil 2).

Mesane noktası ICRU 38 no’lu raporundaki tarife göre belirlenmektedir. Taniya göre yan grafide Foley sondası takılıp, ucundaki balon 7 cc kontrast madde ile şişirildiğinde, opakla dolu bölgenin merkezinden aşağıya çekilen dik çizginin balonun alt yüzeyini kestiği nokta olarak tarif edilmiştir. Bu noktanın mesanenin trigonuna denk geldiği söylenmektedir. Bu nokta, balondaki maksimum doz bölgesi olarak tanımlanır.



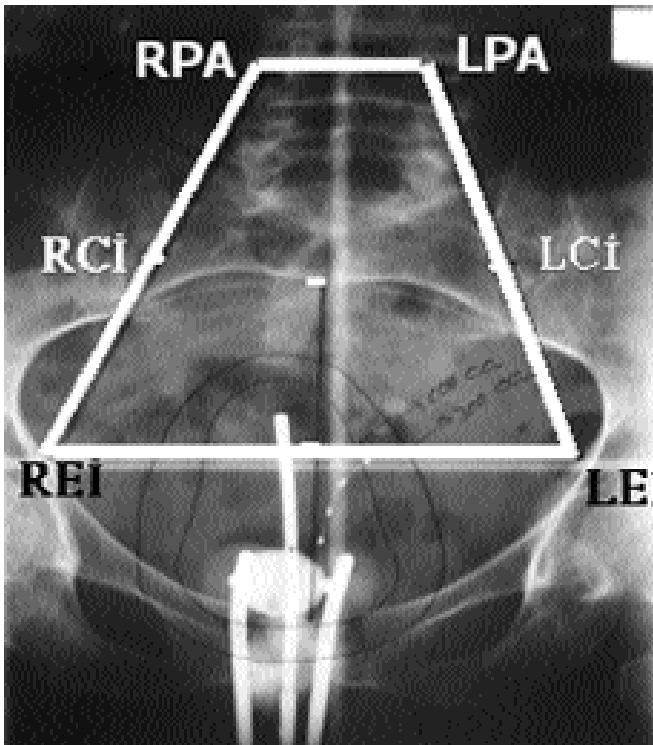
Şekil 1. Brakiterapide tanımlanan A ve B noktaları.

Rektum noktası da ICRU 38 no’lu rapora göre tarif edilmiştir. Bu nokta, vajene aplikasyon sırasında yerleştirilen kontrast madde ile ıslatılmış gazlı bez yerleştirildikten sonra yan grafide bulunan posterior vajinal duvarın 0.5 cm arkası olarak tarif edilmiştir. Ayrıca rektumun anterior duvarı seyreltilmiş baryumun rektum içerisine uygulanarak da bu nokta tespit edilebilir. ICRU tarafından bu noktaların tespiti için kateterler veya ölçüm aletleri önerilmemektedir. Bu yöntemler daha çok rektumun posterior duvarına daha yakın olduğundan daha düşük dozları gösterecektir. Rektum ve mesane dozları mümkün olduğunca düşük olmalıdır. Genellikle önerilen mesane dozu, A noktasındaki dozun %90’dan azı, rektumda %80’den azı olmalıdır.



Şekil 2. Tanımlanan H noktasının ovoid ve ring aplikatörlere göre lokalizasyonu.

BRT sırasında lenfatiklerin (paraaortik, common iliak ve eksternal iliak lenfatikler) aldıkları doz Fletcher trapezoidi kullanılarak hesaplanmaktadır. Fletcher trapezoidi, üst sınır L4 vertebranın ortasından 2 cm laterale çizilen çizgi, alt sınır, S1-S2 arası ile simfizis pubisin üst kenarı arasından çizilen hattın orta noktasından 6 cm laterale doğru çizilen çizgi olacak şekilde tespit edilir (Resim 3). Bu iki çizgi birleştirilerek Fletcher trapezoidi oluşturulur. Bu trapezoidin en üst noktaları sağ ve sol paraaortik lenfatiklerini, orta noktaları sağ ve sol common iliak lenfatikleri, en alt noktalar da sağ ve sol eksternal iliak lenfatikleri temsil etmektedir.



Resim 3. Fletcher trapezoidi ve trapezoid noktaları.

1. Düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi

BRT'nin ilk kullanılmaya başladığı yıllardan itibaren kullanılmaktadır. Doz hızı 2 Gy/saat altındadır. En çok 192Ir ve 137Cs kaynaklarından yararlanılmaktadır. Toplam tedavi süresinin uzun olması, hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirmektedir. Doz hızı düşük olduğundan akut doku reaksiyonları şiddetli olmamakta ve geç morbidite kabul edilir düzeyde kalmaktadır.

Jinekolojik LDR intrakaviter tedavi sırasında genellikle 5-30 mg RaEq'lık kaynaklar kullanılmaktadır. Bu kaynaklar 17-22 mm boyunda ve 3-5 mm enindedir. Uzaktan kumandalı aletler genellikle 5 mg RaEq'lık sezyum kaynaklarını bulundurmaktadır. Kaynaklar uterus ve vajene farklı aplikatör sistemleriyle yerleştirilir. Eski sistemlerde, aplikatörler hastaya yerleştirilmeden önce radyoaktif kaynak yüklenirken, yeni aplikatörler radyoaktif kaynaklar yerleştirilmeden önce hastaya yerleştirilir. Manuel ve uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli tedavide klinik, radyobiyojik ve fiziksel prensipler aynıdır. Aplikatörlerin hemen hepsinde uterusu yerleştirilen tandem bulunur. Fletcher-Suit-Delclos aplikatör sistemi en çok kullanılan sistemdir. Bu sistemde, vajinal kaynaklar merkezdeki iki silindirik kolpostatin içerisinde bulunur. Kaynaklar intrauterin hatta dik olup, kolpostatin genişliğine göre serviksin yüzeyinden 1-1.5 cm uzaklıktadır. Eğer vajen kolpostatların yerleştirilemeyeceği kadar dar ise, veya alt vajinal bölge tutulumu mevcut ise, Lucite silindirleri kullanılır ve kaynaklar tandem vajinal bölgesine yerleştirilir. Diğer aplikatör sistemlerinde vajinal kaynaklar tandem paralel olabilir (Henschke sistemi) veya tandeme dik, ancak serviksine yakın olabilir. Amaç kaynaklar yerleştirilirken, serviks ve paraservikal doku dozunun, mesane ve rektum dozuna oranının mümkün oldukça yüksek olmasını sağlamaktır.

ABS 2002 yılında LDR brakiterapi uygulamaları ile ilgili bazı önerilerde bulunmuştur (36). Bu öneriler aşağıda kısaca özetlenmiştir:

- Bu işlem küçük cerrahi prosedür olarak kabul edilmektedir.
- İşlemlerin genel anestezi altında yapılması önerilmektedir.

- Derin ven trombozunu önlemek için, pnömotik araçların kullanılması ve düşük doz (5.000 ünite/günde iki kez) subkütan heparin önerilmektedir.
- Uterus perforasyonu şüphesinde antibiyotik kullanılabilir.
- ABS, özellikle büyük tümörlerde iki LDR uygulamasını önermektedir. İlk uygulama eksternal RT'nin 2.-4. haftalarında yapılmalı, ikinci uygulama da ilk uygulamadan bir veya iki hafta sonra yapılmalıdır. Bütün tedavi yaklaşık 8 hafta içerisinde bitirilmelidir. Bazı durumlarda (uyumsuz hasta, mükemmel anatomi, küçük tümörler) BRT tek uygulama şeklinde yapılmalıdır.
- Serviksin pozisyonu ve vajinal aplikatörlerin yerini daha iyi görüntülemek amacıyla serviks veya komşu dokulara kontrast madde konması önerilmektedir.
- Mesaneye Foley katater konarak, katater balonu 7 cc kadar kontrast madde ile şişirilmelidir.
- Uygun tedavi için uygun aplikatör seçimi önemlidir. Fornikslere rahatça yerleştirilebilecek en büyük kolpostat kullanılmalıdır. Dar vajenlerde, Fletcher minikolpostat veya Henschke tipi aplikatör kullanılabilir. Dar veya fibrotik vajenlerde asimetrik boyutlu ovoidler kullanılmamalıdır.
- Uygun tedavi için uygun aplikatör seçimi önemlidir. Fornikslere rahatça yerleştirilebilecek en büyük kolpostat kullanılmalıdır. Dar vajenlerde, Fletcher minikolpostat veya Henschke tipi aplikatör kullanılabilir. Dar veya fibrotik vajenlerde asimetrik boyutlu ovoidler kullanılmamalıdır.
- Aplikasyonun lokal kontrolün maksimum, komplikasyonların da minimum olacak şekilde yapılmasının gerekli olduğunu vurgulamaktadır (37). Tandem ve kolpostat yerleştirildiğinde, yan filmlerde tandem kolpostatı kesmesi gerekmektedir. Tandem kolpostatların ortasından geçmeli ve hastaya paralel olmalıdır.
- Aplikasyon sonrası floroskopi veya filmlerle aplikatörlerin yeri kontrol edilmelidir.
- Eğer uterin kanalın bulunması zor ise veya perforasyon şüphesi varsa, uygulamanın USG eşliğinde yapılması önerilmektedir.
- Vajenin dar olması, fornikslerin tamamen silinmesi veya tümörün vajene kadar uzanımı olması nedeniyle tandem ve kolpostat yerleştirilemiyorsa, doku içi implant yapılması önerilmektedir veya tandem ile silindir aplikatör uygulanması önerilmektedir. Ancak silindir aplikatörde mesane ve rektum dozlarının yüksek olabileceği, parametrium dozunun da düşük olabileceği unutulmamalıdır (38).
- Aplikasyon sırasında rektum ve mesanenin gazlı bez ile aplikatörden uzaklaştırılması gerekmektedir.

LDR brakiterapinin, radyobiolojik olarak avantajlı olduğu ve intrakaviter radyasyonun 0,4-0,6 Gy hızla verilmesi önem taşımaktadır. İntrakaviter radyasyon süresinin kısaltılması, doz hızlarının artırılması (0,8-1 Gy/saat) ile sağlanabilir. Ancak komplikasyonların artmasına neden olabilir.

Deneyimli klinisyenler bile infiltre olmuş serviksi dilate ederken perforasyon edebilir. Perforasyon en sık posterior endoserviksten veya alt uterin kısımdan olur. Farkına varılmazsa uterus perforasyonu tümör dozunun düşmesine neden olabilir. Uterus perforasyonu şüphesinde, tandem pozisyonu USG veya BT ile kontrol edilmelidir. Eğer perforasyon mevcut ise profilaktik antibiyotik kullanılmalıdır (39).

Uygun uygulama yapıldıktan sonra, uterin tandem ve vajinal aplikatörler standart kaynaklarla yüklenir. 6-8 cm'lik tandem, 30-40 mg RaEq'lik kaynak 3 adet 10-15 mg RaEq

kaynak olacak şekilde yerleştirilir. Tandem iyi yerleştirilmiş ise, tandem ucuna, endoservikse yeterli doz verebilmek için 15 mg RaEq ile yüklenir. Diğer 15 mg RaEq tandem ortasına yüklenir. Genellikle en distaldeki kaynak, kolpostatlar kullanıldığında, eksternal servikal ostian dışarı birkaç milimetre çıkabilir, aksi takdirde vajinal fistül riski çok yüksek olabilir (40). Genellikle vajinal kolpostatlardan vajen yüzeyine 1 Gy/saat veya daha az doz verilir. Eğer miniovoidler veya vajinal silindirler kullanılırsa daha düşük doz hızı kullanılır. Geç komplikasyonların çoğu (anterior rektal ülser, posterior mesane ülseri, fistül), küçük bir bölgeye yüksek doz verilmesi sonucu olurken, bazı komplikasyonlar (azalmış mesane kapasitesi, ciddi pelvik fibroz) da daha geniş bölgeye yüksek doz verilmesi sonucu oluşur.

Genel olarak, intrakaviter tedavide total mg RaEq, 40-45 Gy eksternal RT alanlarda 60-65 Gy olurken, 20 Gy eksternal RT alanlarda 75-80 Gy olmalıdır. Genellikle bu limitler iki 48 saatlik uygulamasını aşmaz.

2. Yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi

1980-1990'larda uzaktan kumanda sonradan yükleme teknolojisi geliştirildikten sonra personelin radyasyona maruziyet riskleri azalmış ve BRT'nin farklı doz hızlarında uygulanabilirliği sağlanmıştır. Doz hızı 12 Gy/saat üzerindedir. Genellikle ¹⁹²Ir ve ⁶⁰Co kaynaklarından yararlanılır.

Birçok klinisyen HDR brakiterapiyi standart tedavi olarak kabul etmektedir. Retrospektif çalışmalar, ERT ve BRT kombinasyonunun en uygun tedavi şekli olduğunu göstermiştir (15,41-44). HDR brakiterapi ile ilgili yayınların çoğu Hindistan, Japonya, Tayland, Almanya ve İngiltere'de yayımlanmıştır (15,44-51). ABD'de ise HDR kullanımı giderek artmaktadır. 2003 yılında 'Patterns of Care Study' (PCS) çalışmasında ABD'de serviks kanseri BRT'sinin %15'inde HDR brakiterapi kullanıldığı gösterilmiştir (52).

HDR brakiterapinin LDR brakiterapiye göre avantajları aşağıda özetlenmiştir:

1. Hastaların, hekimlerin ve yardımcı personelin radyasyon maruziyetini en aza indirir.
2. Tedavi süresi daha kısadır. Bunun avantajları arasında şunlar bulunur:
 - a. Hastaya daha az rahatsızlık verilmesi
 - b. Kardiyopulmoner yetmezlik gibi nedenlerle uzun süre yatırılamayacak hastalara tedavi olanağı
 - c. Tedavi sırasında daha az aplikatör oynama riskinin olması
 - d. Hastaneye yatırmaya gerek kalmaması ve tedavi masraflarının azalması
 - e. Daha fazla serviks kanserli hastayı tedavi edebilme olanağı
3. LDR brakiterapiye göre daha küçük kaynaklar kullanılır. Bunun avantajları da:
 - a. Serviksin dilatasyonuna gerek kalmaz. Böylelikle genel anesteziye ve yüksek doz sedasyona gerek duyulmaz.
 - b. Genel anestezi alamayacak hastalar rahatlıkla tedavi edilebilir.
 - c. Servikse aplikatör yerleştirilmesi daha kolaydır.

4. Doz optimizasyonuna olanak sağlar.
5. ERT ile BRT'nin aynı anda uygulanmasına olanak sağlar. Toplam tedavi süresi kısaldır.

ABS, 2002 yılında HDR brakiterapi uygulamaları için bazı önerilerde bulunmuştur (53):

- BRT'nin ERT ile birlikte kullanılarak lokal kontrol ve sağ kalım artırılırken, morbiditenin de azaltılması gereklidir.
- Toplam tedavi süresi 8 haftadan kısa olmalıdır (54-57). Eğer aplikasyonlar, ERT sonrası başlanırsa, tedavi süresi uzayacağından, BRT'nin ERT sırasında uygulanması önerilir.
- Eğer ERT dozu düşük ise, BRT fraksiyon sayısı ve dozu artırılmalıdır. Toksisitenin artırılmaması için fraksiyon dozu 7,5 Gy'in altında olmalıdır (58,59).
- Orta hat koruması hakkında uzlaşma yoktur. Genellikle orta hatta 4-5 cm'lik dikdörtgen bloklar kullanılır.
- Çalışma dahilinde değilse, BRT ile eşzamanlı KT kullanılması önerilmemektedir (60-63).
- Tandem ve ovoid kullanıldığında, fornixse tam oturan en büyük çaplı ovoid seçilmelidir. Ring aplikatörler forniksler asimetrik olduğu durumlarda kullanılmalıdır (64,65).
- Aplikasyon sırasında sedasyon önerilmektedir.
- Aplikasyon yapılırken serviksin lokalizasyonunu belirlemek için servikal "marker"lar kullanılmalıdır. Böylece uterusun perforasyon riski azalmaktadır (66,67).
- Rektum ve mesane gazlı bez veya rektal retraktörler kullanılarak tedavi alanından uzaklaştırılmalıdır.
- Aplikatör hareketini engellemek için eksternal fiksatör (perineal bar, base plate, klemp gibi) kullanımı önerilmektedir.
- Aplikatör ilk fraksiyondaki yerinde değil ise, yeni planlama yapılması gerekmektedir.

ABS erken evre ve ileri evre serviks kanserlerinde, ERT dozuna göre bazı HDR fraksiyon dozu ve sayısı önermektedir (Tablo 1, Tablo 2).

Klasik radyobioloji bilgilerine göre, doz hızı yüksek olduğunda geç yan etki oranının fazla olması beklenirken, yapılan birçok çalışmada bu tedavi şeklinin yan etki bakımından düşük doz hızlı tedavilerle karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. HDR'in radyobiyolojik dezavantajı, tedavi küçük fraksiyonlara bölünerek ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. HDR BRT'de akut komplikasyonların daha az olacağı beklense de, yapılan çalışmalar aksini göstermektedir (39, 68).

Tablo 1. Erken evre serviks kanserli hastalarda ERT dozuna göre önerilen HDR fraksiyon sayısı ve dozları		
EBRT (Gy) 1.8 Gy/fraksiyon	Fraksiyon sayısı	Fraksiyon dozu
20	6	7.5
20	7	6.5
20	8	6.0
45	5	6.0
45	6	5.3

Tablo 2. İleri evre serviks kanserli hastalarda ERT dozuna göre önerilen HDR fraksiyon sayısı ve dozları

EBRT (Gy) 1.8 Gy/fraksiyon	Fraksiyon sayısı	Fraksiyon dozu
45	5	6.5
45	6	5.8
50.4	4	7.0
50.4	5	6.0
50.4	6	5.3

Kaynaklar

1. Mandelblatt J, Andrews H, Kerner J, et al. Determinants of late stage diagnosis of breast and cervical cancer: the impact of age, race, social class, and hospital type. *Am J Public Health.* 1991;81:646-9.
2. Shelton D, Paturzo D, Flannery J, et al. Race, stage of disease, and survival with cervical cancer. *Ethn Dis.* 1992;2:47-54.
3. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990;38:352-7.
4. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997;350:535-40.
5. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18:1606-13.
6. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol.* 1997;67:61-9.
7. Durrance FY, Fletcher GH, Rutledge FN. Analysis of central recurrent disease in stages I and II squamous cell carcinomas of the cervix on intact uterus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1969;106:831-8.
8. Thoms WW, Jr., Eifel PJ, Smith TL, et al. Bulky endocervical carcinoma: a 23-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:491-9.
9. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340:1154-61.
10. Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W, et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:1185-91.
11. Lanciano RM, Won M, Coia LR, et al. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20:667-76.
12. Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, et al. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G. H. Fletcher guidelines: a French cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14:605-11.
13. Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:205-10.
14. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer.* 1992;69:2796-806.
15. Kapp KS, Stueckelschweiger GF, Kapp DS, et al. Prognostic factors in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with external beam irradiation and IR-192 high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:531-40.
16. Coia L, Won M, Lanciano R, et al. The Patterns of Care Outcome Study for cancer of the uterine cervix. Results of the Second National Practice Survey. *Cancer.* 1990;66:2451-6.
17. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38:969-78.
18. Maor MH, Gillespie BW, Peters LJ, et al. Neutron therapy in cervical cancer: results of a phase III RTOG Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14:885-91.
19. Dische S, Anderson PJ, Sealy R, et al. Carcinoma of the cervix--anaemia, radiotherapy and hyperbaric oxygen. *Br J Radiol.* 1983;56:251-5.



20. Leibel S, Bauer M, Wasserman T, et al. Radiotherapy with or without miso-nidazole for patients with stage IIIB or stage IVA squamous cell carcinoma of the uterine cervix: preliminary report of a Radiation Therapy Oncology Group randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:541-9.
21. Chauvergne J, Rohart J, Heron JF, et al. [Randomized trial of initial chemotherapy in 151 locally advanced carcinoma of the cervix (T2b-N1, T3b, MO)]. *Bull Cancer.* 1990;77:1007-24.
22. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol.* 1994;54:307-15.
23. Leborgne F, Leborgne JH, Doldan R, et al. Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:343-50.
24. Souhami L, Gil RA, Allan SE, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 1991;9:970-7.
25. Sundfor K, Trope CG, Hogberg T, et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer.* 1996;77:2371-8.
26. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. J Clin Oncol.* 1995;13:444-51.
27. Tattersall MH, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy followed by radiotherapy vs. radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 1992;2:244-51.
28. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1137-43.
29. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1144-53.
30. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. 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;17:1339-48.
31. Thomas G, Dembo A, Ackerman I, et al. A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1998;69:137-45.
32. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:2055-60.
33. Eifel PJ, Moughan J, Owen J, et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with squamous carcinoma of the uterine cervix: patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:351-8.
34. Greer BE, Koh WJ, Figge DC, et al. Gynecologic radiotherapy fields defined by intraoperative measurements. *Gynecol Oncol.* 1990;38:421-4.
35. Schwarz G. An evaluation of the Manchester system of treatment of carcinoma of the cervix. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1969;105:579-85.
36. Nag S, Chao C, Erickson B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:33-48.
37. 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;53:294-300.
38. Crook JM, Esche BA, Chaplain G, et al. Dose-volume analysis and the prevention of radiation sequelae in cervical cancer. *Radiation Oncol.* 1987;8:321-32.
39. 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;46:1177-83.
40. Hamberger AD, Unal A, Gershenson DM, et al. Analysis of the severe complications of irradiation of carcinoma of the cervix: whole pelvis irradiation and intracavitary radium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:367-71.
41. Akine Y, Arimoto H, Ogino T, et al. High-dose-rate intracavitary irradiation in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: early experience with 84 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14:893-8.
42. Fu KK, Phillips TL. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19:791-6.
43. Newman H, James KW, Smith CW. Treatment of cancer of the cervix with a high-dose-rate afterloading machine (the Cathetron). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:931-7.
44. Petereit DG, Sarkaria JN, Potter DM, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence—the University of Wisconsin experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:1267-74.
45. Shigematsu Y, Nishiyama K, Masaki N, et al. Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high-dose rate: a comparative study with a low-dose rate system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:351-6.
46. Arai T, Nakano T, Morita S, et al. High-dose-rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cervix. A 20-year experience. *Cancer.* 1992;69:175-80.
47. Chen MS, Lin FJ, Hong CH, et al. High-dose-rate afterloading technique in the radiation treatment of uterine cervical cancer: 399 cases and 9 years experience in Taiwan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20:915-9.
48. Eifel PJ. High-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix: high tech or high risk? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:383-6; discussion 387-8.
49. Joslin CA, Smith CW, Mallik A. The treatment of cervix cancer using high activity 60 Co sources. *Br J Radiol.* 1972;45:257-70.
50. Petereit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:359-66.
51. Utley JF, von Essen CF, Horn RA, et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984;10:2259-63.
52. Eifel PJ, Moughan J, Erickson B, et al. Patterns of Radiotherapy Practice for Patients with Carcinoma of the Cervix (1996-1999). *A Patterns of Care Study. ASTRO 2003 2003;(Abstr. 109).*
53. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:201-11.
54. Girinsky T, Rey A, Roche B, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:1051-6.
55. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, et al. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:1275-88.
56. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:1301-7.
57. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, et al. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25:391-97.
58. Orton CG, Seyedsadr M, Sommay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:1425-34.
59. Orton CG. High and low dose-rate brachytherapy for cervical carcinoma. *Acta Oncol.* 1998;37:117-25.
60. Kavanagh BD, Bentel GC, Montana GS. Soft tissue complication rates after low dose rate brachytherapy using customized perineal templates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:508.
61. Clark BG, Souhami L, Roman TN, et al. Rectal complications in patients with carcinoma of the cervix treated with concomitant cisplatin and external beam irradiation with high dose rate brachytherapy: a dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28:1243-50.
62. Clark BG, Souhami L, Roman TN, et al. The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38:989-93.
63. Souhami L, Seymour R, Roman TN, et al. Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:871-8.
64. Abbitbol AA. Ring applicator with rectal retractor: Applicability to HDR brachytherapy of cervical cancer. *Selectron Brachyther J.* 1990;4:68-9.
65. Wollin M. Comparison of the ring applicator and the Fletcher applicator for HDR gynaecological brachytherapy. *Selectron Brachyther J.* 1991;2 (Suppl.):25-7.
66. Smit BJ, du Toit JP, Groenewald WA. An indwelling intrauterine tube to facilitate intracavitary radiotherapy of carcinoma of the cervix. *Br J Radiol.* 1989;62:68-9.
67. Smit BJ. HDR brachytherapy for cervical carcinoma using the indwelling intrauterine tube. *Selectron Brachyther J.* 1991;5:28-32.
68. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell RJ. Perioperative morbidity and mortality of high-dose-rate gynecologic brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:1025-31.