

総 説

子宮頸癌画像誘導小線源治療と局所再発子宮癌放射線治療

3-D imaging-guided Interstitial-intracavitary Brachytherapy for the Uterine Cervical Carcinoma and Interstitial Brachytherapy for the Recurrent Uterine Carcinoma

杉 田 公
Tadashi SUGITA

要 旨

子宮頸癌の根治的放射線治療と再発の治療において、3次元画像技術と治療技術の進歩で、従来の治療法である外照射と腔内照射の組み合わせ治療も3次元化された。組織内照射では3次元画像からdose-volume histogram (DVH: 標的の体積を100分割し、吸収線量順に度数分布をつくる) からもとめた各パラメータから治療と障害を定量的に評価することになった。このことで漸く再現性ある組織内照射の進歩がもたらされ、体癌を含む難治性の子宮癌および再発子宮癌の治療の適応は拡大された。照射後再発に対する再照射についても、従来は低線量率組織内照射ばかりが有効と思われていたが、3次元治療技術を駆使した高線量率組織内照射でも治療成績を得るようになってきている。

はじめに

子宮頸癌の放射線治療は従来、比較的良い成績を得ていたが、大きい病変、狭小腔、頸管内挿入不可、傍子宮組織浸潤、骨盤側壁浸潤、腔下方浸潤症例などはなお成績不良である。再発子宮癌となると更に極端に治療困難となる。

これに対して、最近の3次元画像技術の進歩、放射線生物学の新しい知見および化療併用等を用いることで体癌を含めた子宮癌の治療が変化してきている。まず、外照射と併用する腔内照射に3次元画像技術が生かされ、次に、腔内照射でも治療困難な症例に対して3次元画像技術を組織内照射に用いた。この組織内照射の技術はそのまま局所再発子宮癌の治療の適応を広げる結果となる。今回、3次元画像誘導組織内照射が局所再発子宮癌の治療に用いられるに至るまでを概観する。

I 子宮頸癌の根治放射線治療

子宮頸癌根治治療は手術あるいは放射線治療で行われる。適応は手術より放射線療法の方が広く、手術適応のないⅢ期Ⅳ期でも放射線治療による長期生存の可能性がある。また手術では化療および術後放

射線治療が組み合わせられることがある。

根治的放射線治療は荒居らが1984年にまとめた標準治療標準放射線治療^{1) 2)}で行われている。I B期でも10%程度の骨盤リンパ節転移の恐れがあるので放射線治療は骨盤リンパ節領域への外照射および子宮病巣への外照射と腔内照射の組み合わせで行われる。骨盤照射は1.8~2.0Gy/回で総量50Gy程度まで行なわれ、原発巣が縮小したなら途中で膀胱直腸を含む中心病変部分を照射野からはずし、腔内照射に備える。骨盤リンパ節転移があるときはそこに6~10Gyを追加することがある。腹部大動脈周囲リンパ転移はIVB期であるが、根治を目指して外照射される。

腔内照射はタンデムと呼ばれる子宮腔内チューブとオボイドと呼ばれる子宮腔部を左右から挟む丸いスペーサーをつけた腔内蓋チューブとを挿入し、後充填式にチューブに小線源を一定時間、留置する。頸部腫瘍を洋梨形に取り囲む線量分布で治療する。高線量率腔内照射では腫瘍代表点A点で5~6Gyを週1回2~5回、低線量率腔内照射は1回あたり24時間留置する。日本では高線量率が多く用いられてきた。欧米では低線量率腔内照射の伝統があるが、American Brachytherapy Society (米国

新潟県立がんセンター新潟病院 放射線治療科

Key words : 3次元画像誘導放射線治療, 再発子宮癌, 子宮頸癌, 線量体積ヒストグラム, 組織内密封小線源治療, 腔内密封小線源治療

ABS)も2000年に高線量率治療のためのガイドライン³⁾を作成した。欧米の線量は換算で日本のそれより大きいことが比較を複雑にしている。

1999年の5つの無作為化比較試験の結果により、米国National Cancer Institute (NCI)から「進行子宮頸癌の放射線治療では化学療法同時併用の適応を強く考慮すべき」との警告が出された。以来、放射線療法には同時併用化学療法が併用されることが多く、大きい腫瘍や進行期では標準治療となっている⁴⁾。放射線療法に同時併用の化療を併用することの有用性は高線量率腔内照射を主に用いている日本でも当てはまるか、検証されつつある⁵⁾。

日本の良好の治療成績の一例を示す。Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG)の婦人科腫瘍委員会委員の所属する8施設における2001～2003年の初診治療例を集めた。登録患者は261例で、化療併用はその内73例であった。毎週CDDP20～40mg/m² 5週法が36例、毎週Carboplatin5～7週法13例、毎月Nedaplatine70～80mg/m² 15例など。化療併用群の71%がⅢ期以上で、照射単独群にはⅢ期以上は28%と少ない。詳細は省くが、扁平上皮癌244例のみを対象に検討したところ、5年原病生存率はⅠ期100%、Ⅱ期84.8%、Ⅲ期77.8%、Ⅳ期70.0%と、これまでの平均的な治療成績と比べて、Ⅲ期Ⅳ期の成績が向上していた。骨盤内リンパ節陽性率は化学療法併用群が30%、照射単独群が8%であった。MRI計測で腫瘍最大径は化学療法併用群が56mmに対し、照射単独群では36mmと小さかった。Grade3+4の晩期障害は、大腸直腸膀胱等を主体に、対照群が5.5%であるのに対し、同時化学放射線治療群が11.1%と有意に増加した。このうちⅢB期のみで高線量率腔内照射単独治療群34例と同時化学放射線治療群46例を比較した。5年原病生存率はそれぞれ71.0%および84.2%と、治療成績が向上した印象は認められたが、症例が少数で(P=0.18)有意差とは言えなかった。局所制御率についても同様であった^{6) 7)}。

Ⅱ 小線源治療 腔内照射と組織内照射 高線量率照射と低線量率照射

小線源治療とは、通常用いられる外照射治療に対して、小さい放射能線源を体表面あるいは体内に置いて照射する方法をいう。なお、小線源治療には密封線源を用いた治療と非密封線源を用いた治療とがある。

小線源治療は腫瘍への線量集中性において優れている。この線量集中性について陽子線および重粒子線に理論的にはなお劣るが、実際はそれら粒子線の照射方向を自在に選択できるわけではないから劣っているとは言い難い。高エネルギーエックス線による定位照射に勝る。高エネルギーエックス線による

定位照射で、もし立体角 2π から線量を標的に集中できれば小線源治療と同等の線量集中性を得られるが、実際は不可能である。 γ -knifeならば同等かもしれない。周辺臓器の被曝に軽重を付けるIntensity-Modulated Radiation therapy (IMRT: 強度変調放射線治療)とは長短決め難いと思われる。小線源治療は複雑な腫瘍形状に合わせて照射できる。特に表在性で視覚的に把握できる腫瘍では圧倒的である。しかし、深部の腫瘍では困難さが大きい。小線源治療の成否は体内の適切な位置に線源を留置できるかにあり、これが大きな難点と言える。また、腫瘍に十分な線量を投与すると同時に隣接する重要臓器を照射野から除くことができるという点では重粒子治療とIMRTが優れているかもしれない。

密封小線源治療には腔内照射と組織内照射がある。前者では腔内にアプリケータと線源を滞在させ、終了時ともに抜去する、あるいはアプリケータは残す。高線量率腔内照射では1回の照射は短時間で、複数回に分割して行われる。後者では麻酔下に観血的に細いあるいは細かい線源を刺し入れる。やはり低線量率治療と高線量率治療があり、低線量率照射では長時間の留置で終了とともに抜去する、あるいは永久刺入で減衰を待つ。高線量率照射ではアプリケータをまず挿入し、照射は線源を短時間遠隔操作でアプリケータの金属針あるいはプラスチック針に挿入する。複数回行い、予定回数終了後にアプリケータを抜去する。

線量率の違いについて、高線量率小線源照射は強い小線源を使った短時間高線量率複数分割照射のことで、低線量率のそれは弱い小線源を使った長時間1回照射のことである。それぞれ0.4～2Gy/時、12Gy/時以上と定義されている。高線量率と低線量率で線量は単純に比較はできない。後出のEQD2に変換するなどして比較する。高線量率線量を1.7倍して低線量率線量と比較する方法もある。高線量率照射は分割照射とすることで腫瘍と正常組織の放射線感受性を隔てさせるが、低線量率照射のほうがその効果が大きい。例えば子宮頸部腺癌の放射線治療では高線量率と低線量率で成績に差なく、晩発障害は高線量率にやや多い。

低線量率照射は治療期間が長く、つらく、入院を要する。高線量率分割組織内照射でもアプリケータの長時間留置あるいは再刺入でつらい治療になることがある。低線量率では、後充填式でないCs-137針等で治療する場合、医療者の被曝が避けられない。正常組織の修復を最大限に引き出すから障害が少なく、また酸素効果比oxygen enhancement ratio (OER)が小さいかあるいは再酸素化のためか、低酸素細胞にも有効性が高い優れた治療と考えられている。この低線量率小線源照射は歴史があり線源としてCs-

137needle, Au-198grain, Ir-192wireを用いて口腔領域、骨盤領域等の治療を行う。1週間程度の治療期間である。適応はやや狭いが局所制御率は極端に高い。

高線量組織内照射にはI-197線源を用いる。口腔領域、乳腺、骨盤領域等の治療に用いられる。低線量率治療用線源Cs-137針の供給が停止した現在、口腔内病変への適応では、高線量率組織内照射を行う施設に低線量率照射の伝統がないなどの理由から、良好の成績を上げているとは言えない。乳癌では根治照射および術後全乳腺外照射の代わりに短期に治療を終了することを目的とした新しい治療として用いられている。骨盤領域では子宮癌根治治療のほか、外照射を併用した前立腺癌根治治療など、近年、実施施設および施行例を増やしている。同時に術後再発症例の治療としても、また照射後再発の再照射としても用いられてきている。

近年、I-125seedによる前立腺癌の根治照射が盛んになってきており、この線源を他の疾患に用いるアイデアもある。これは病巣に挿入されてから1年にわたる長い期間をかけて放射線を発し癌を治療する。

Ⅲ Image-guided brachytherapy (IGBT) または Image-based intracavitary brachytherapy (ICBT):腔内照射

IGBTは主に腔内照射に用いられる言葉で、治療計画および治療の評価に3D-imageを用いる小線源治療である。外照射においては画像誘導3次元放射線治療が広く行われているが、同様に小線源治療にも1970年代から既にimage-basedの腔内あるいは組織内照射の動きがあった。わが国でも1990年代からIGBTの研究が行われてきた^{8) 9)}。腔内照射を3次元治療に移行する施設が増加している。それに伴い治療と評価に長時間を要するようになった。image-guidedの言葉は組織内照射の線源あるいは後充填用針を刺入する時にCTなどの3次元画像を利用するという場合も用いられる。

小線源治療の線量分布は不均一であり表現しにくい。3D以前の腔内照射では、腫瘍に投入された線量を表すのにマンチェスター法で定義された仮想評価点であるA点線量あるいは線源強度×時間 (Ra mg・時またはCi・秒)を用いた。また、リスク臓器の線量にも評価点ICRU rectal point doseなど代表点のひとつの数字を指標としてきた。

一方、IGBTあるいはimage-based ICBTでは、腔内照射の毎直前にアプリケータを装着してそのままCT撮影を行い標的臓器とリスク臓器を読み込み、腔内照射用アプリケータ内の線源位置と滞在時間を電算機下にもとめる。ただ3次元的に線量計算をし、

3次元画像にその線量分布を重ねてみるというだけのものではなく、腫瘍線量を上げ同時にリスク臓器の線量を抑える線量分布を計算するのである。治療の最適化ともいう。CT画像のほかMRIおよび経直腸エコー像を用いることもある。

さて、その場合、小線源治療の不均一な線量分布を数字ひとつで決められないから、さまざまなパラメータを使用することになる。少々複雑であるが以下に紹介する。

dose-volume histogram (DVH: 標的の体積を100分割し、各小体積の吸収線量順に度数分布をつくる)のパラメータ¹⁰⁾で治療と障害を評価するというシステムである。2005年に欧州でガイドライン即ちThe Recommendation of the Gynaecological (GYN) European Group of Curiotherapy (GEC) European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) Working groupが作成された。American Brachytherapy Society (ABS) Image-based Brachytherapy Working Groupもこの考え方を取り入れた。それによると、治療標的としてthe gross tumor volume (GTV), the high risk clinical target volume (HR CTV: 子宮頸部), the intermediate risk CTV (IR CTV: CTV+1cm)を輪郭する。標的それぞれのD90 (標的の体積を100分し、吸収線量の多い順に並べ、90番目のブロックの線量) D100 (標的内の最小線量)などをパラメータとする。理論的にはD100が重要だが、輪郭をとる際の細かな辺縁のとり方で大きく変化してしまうからD90を指標とするという考えのようだ。また、リスク臓器 (OAR: the organ at risk)として直腸、S状結腸、膀胱を輪郭する。それぞれのD2cc (その臓器を刻んで被曝線量の大きい順に並べ、2cc目のブロックの線量)などをパラメータとして治療計画を比較解析する。なお、腔内照射の線量は標的では $\alpha/\beta=10$ として、またリスク臓器の直腸、S状結腸および膀胱では $\alpha/\beta=3$ として、一回2Gyの時の線量に換算し (EQD2)、外照射線量に和す。

こうして求めたDVHのパラメータを指標とすることにより経験だけにとらわれない治療計画が可能となった。3D画像を用いた3D腔内照射は、現在、急速に普及してきている。Katoら⁸⁾は外照射とCT撮影下での3D腔内照射で治療した子宮頸癌84例の晩期直腸障害を報告した。5年で26.4%に直腸障害をみた。パラメータD2cc D1cc D0.1ccとも障害例では有意に高い値となり、パラメータの値が高いほど障害発生率が上がった。また、旧来のICRU rectal point doseは障害発生率との関連を認められなかった。

IV Image-based high-dose-rate interstitial brachytherapy (HDR-ISBT):高線量率小線源組織内照射

大きい病変, 狭小腔, 頸管内挿入不可, 傍子宮組織浸潤, 骨盤側壁浸潤あるいは腔下方浸潤の症例には, 外照射とIGBT腔内照射でもなお線量分布および治療成績が不良であるから, 3次元画像をガイドに線源充填用針を会陰からテンプレートを経して刺入される高線量率組織内照射が行われている。計画と針刺入と線源評価にCT画像MRI画像直腸エコー像を用いる。この技術は前立腺癌の小線源治療の進歩と並行している。

この領域で主導的役割を果たしているウーン医科大学のPotter^{11) 12) 13)}らのグループはI bからIV aの子宮頸癌にMRI画像誘導下に45から50.4Gyの外照射と7Gy4回の腔内照射を行った。そのうちの30例に組織内照射を, 82例にweeklyCDDP40mg/m²を併用した。骨盤リンパ節転移と遠隔転移を除外して検討した。治療前と腔内照射時アプリケーションを装着した後の2度MRIを撮影して1つのdose-volume histogram (DVH)を得た。D90が87Gy以上の群で局所再発は3/68例, 87Gy未満では15/73例であった。化療は成績に有意な差を示さなかった。更に, 局所再発と非再発のD90での差は照射時腫瘍径が5cmを超える群でおおきかった。

障害についても解析した。直腸障害は141例中LENT/SOMAスコアG1G2が9例, G3が3例。膀胱障害はG1G2が20例, G3が1例, G4が2例であった。D2ccが78Gyの時に10%の確率でG2以上の障害が起きる等が推測され, DVHパラメータD2cc, D1cc, C0.1ccいずれも障害の有無の良い予測指標になり, 特に, 重い障害の発生予測には役立つこと等を報告した^{14) 15)}。

Zelevskyら¹⁶⁾も晩期障害である直腸出血についてLENT/SOMAスコア0の群ではD2ccが平均63Gyで, これに対しスコア1-4ではD2ccが72Gyと有意に大きかったと報告している。

本邦では, Saitohら¹⁷⁾は組織内照射に入る段階のCT画像で腫瘍体積平均102ml (33-174ml)の頸癌症例を, 外照射と腔内照射と組織内照射で8例, 外照射と組織内照射で7例治療した。外照射は全骨盤30Gy中央遮蔽20Gyで, 小線源治療はいずれも30Gy/5回程度であった。HR-CTVの平均D90はEQD2で67.6Gy, 直腸D2ccは平均76.7Gy, 膀胱D2ccは平均68.6Gyであった。3年局所制御71%と良好で, 局所再発3例はいずれも巨大腫瘍例であった。晩期障害はG3直腸出血2例の直腸D2ccは87.5Gyと64.1Gyであった。他の2例のG1出血2例もD2ccは85Gy以上であった。またG3尿路出血1例の膀胱D2ccは77.7Gyで

あった。ここで, 腔内照射の後に組織内照射を併用した8例はいずれも腔内照射時に比べ, 組織内照射時のHR-CTVのD90はより増え, OARのD2ccは減少した。組織内照射の優位さを示している。

Yoshidaら¹⁸⁾は外照射とHDR-ISBTを行い, MRI画像下で解析した。上記より小さい腫瘍の頸癌症例ながら, HR-CTVの平均D90はEQD2で80.6Gy, 直腸D2ccは平均65.9Gy, 膀胱D2ccは平均62Gyと良好の照射を行った。柔らかいプラスチック針を直腸エコー下で挿入固定し, 患者はそのまま歩行可能という。

Isoharaら¹⁹⁾は, 外照射と腔内照射で治療したが, 全例のD2ccは平均72Gyで直腸出血例の平均は85Gyであったと報告している。

Wakatsuki と Ohnoら²⁰⁾は腔内照射のアプリケーションにわずかに1本の線源による組織内照射を加えるだけで, 不整形の子宮癌に良好の線量分布を与えることができることを示した。

Itamiら²¹⁾は初発症例8例と再発症例9例にHDR-ISBTを交えた照射を報告している。2年局所制御はそれぞれ75%と47%で, G2~G4の障害は5例に見られたが, それは腫瘍体積100ml以上の症例に限られていた。再発例に適応を拡大していく可能性を示している。

このように3DのIGBTでは腫瘍の制御や晩期障害をDVHパラメータとの関係で調べる手法を用いて, 放射線治療を進歩させている。

V 再発子宮癌の治療

子宮頸癌根治治療後の再発については, 局所再発, 腹部大動脈リンパ節再発, その他がある。扁平上皮癌のリンパ節進展には順次性の傾向があり, 腹部大動脈リンパ節再発の発見の段階でも根治の可能性はある。治療は外照射で行われる。局所再発の再治療については, 根治的放射線治療後再発にサルベージ手術, 手術後再発に外照射および腔内照射等が行われる。

VI 小線源組織内照射を用いた局所再発子宮癌の治療

根治的放射線治療後再発および術後照射後再発について, 侵襲の大きい骨盤除臓術は行われなくなりつつあり, また, 放射線治療においても通常の高エネルギーエックス線装置しか持たない施設では再照射は不可能である。再照射はまた小線源治療で行われてきたが, 治療後の副作用の問題は大きい。

Itamiら²¹⁾は再発症例の再照射に意外にも, 特別に障害が多いとは報告していない。

Charraら²²⁾は術後再発子宮癌78例を外照射とIr-192ワイヤー6本をテンプレートで平行に刺入する

低線量率組織内照射で治療した。初回治療で既に放射線を受けていた症例には組織内単独Paris法で平均46.4Gyまたは外照射平均30.8Gy+組織内28.7Gyを照射した。初回治療が手術のみの症例は組織内照射単独で平均60.2Gyか外照射40.9Gy+組織内27.2Gyを照射した。5年局所制御は70%，原病生存62%，遠隔転移8例で、腫瘍サイズと年齢が予後因子であった。G1G2晩期障害は5例，G3障害は8例で、全員が初回治療に照射を受けていた。Evanceら²³⁾は切除不能の術後再発頸癌114例を外照射+組織内照射し、5年生存は6.2%，Puthawala²⁴⁾らは40例の照射後再発子宮癌を組織内照射し、2年局所制御は67%ながら生存は28%と、良くない。

KotsumaとYosidaら²⁵⁾は子宮頸癌術後再発14例(扁平上皮癌3例，腺癌9例，腺扁平上皮癌2例)を、7例はHDR-ISBT54Gy/9回で、7例は外照射腺骨盤30Gy中央遮蔽20GyとHDR-ISBT30Gy/5回で治療した。3年局所制御と粗生存と無病生存はそれぞれ78%と77%と50%で、外照射併用例2例でG2G3の消化管障害を、HDR-ISBT単独群から1例の尿路障害を生じたと報告した。局所再発3例は腺癌のうち1例は照射部位の外の再発であった。勇気づけられる成績とと思う。

子宮癌ではないが、Dimopoulosら²⁶⁾は腺癌13例を化療併用治療をし、50Gy程度の外照射とHDR-ISBTで治療し、3年局所制御と粗生存がそれぞれ92%と85%であったと報告している。11/13例にG1G2の膣委縮、狭窄、乾燥等を認め、2例に瘻孔形成、1例に尿管周囲の壊死を認めた。腫瘍体積は平均45.3ml(±30)と大きく、HRCTVのD90は平均86Gy、D2ccの平均は膀胱80Gy、尿管76Gy、直腸70Gyであった。

照射後再発に対して、Image based high-dose-rate interstitial brachytherapy(HDR-ISBT)あるいはlow-dose-rate interstitial brachytherapy(LDR-ISBT)による再照射が唯一の治療法と思われる。再照射は消化管障害と膀胱障害が必発のように思われるが、これを抑えてよい成績を挙げている。組織内照射による再照射再治療の可能性が拡大し、根治照射と再発治療との境界がなくなって来ているといえるかもしれない。

Ⅶ 当院での局所再発子宮癌の治療

当院で2003年から2009年までに小線源治療を行った再発子宮癌31例の局所制御は腔内照射17/18例、Cs-137針による組織内照射12/13例と良好であった。このうち照射後再発に対する再照射は8例であった。失敗2例は治療後、骨盤内多発再発をきたした例である。そのうちの1例に障害を認めた。外照射腔内照射後3度にわたる膣壁多発再発にその都度組織内照射を行った症例である。末期に直腸腔瘻を生じたが、再発腫瘍によるものと区別ができない状態で

あった。

術後の再発には通常、外照射とI-192高線量率腔内照射を行っている。一方、既照射の再発例にはCs-137針による低線量率組織内照射を行っている。線量は75Gyとしている。刺入後、線源の作る線量分布は正確に計算されるが、そこに標的は描かれない。線源の針長が届く範囲に限界があり、標的は表在で見えるかあるいは触れられる範囲に限られるから、適応は限られてくる。画像誘導下に客観的線源分布ができない。術前に画像診断および理学的診察を十分に行ってからおこなう主観的な治療と言える。画像誘導のない古い治療方法である。この方法は口腔内病変にも良い適応になり、局所制御率は極めてよく、障害は少ない。

まとめ

子宮癌の根治照射から局所再発例の照射まで、治療が難しく照射条件が悪い症例の放射線治療を小線源治療を中心に概観した。子宮癌の放射線治療は、着実に進歩していて、画像技術の進歩と放射線生物学の知見から、難治性の症例に挑んでいる。3次元画像で病巣を把握し、3次元画像の誘導の下で緻密な3次元線量投下を行う。そして、理論と努力に応える成績を示し始めている。

高度な技術を要する治療であるが、これを導入せざるを得ない。Cs-137針低線量率小線源組織内照射は今も優れた治療法であるが、この治療のような少々の不定な要素を呑みこむ鷹揚さに止まっている時代ではないようだ。

参考文献

- 1) 荒居龍雄, 他.: 子宮頸癌の放射線治療基準. 癌の臨床 30 : 496-500 1984.
- 2) 荒居龍雄, 他.: 放射線療法. 子宮頸がん取扱い規約第1版, 金原出版社, 東京:22-27, 1987.
- 3) Monk BJ, Tewari KS.: Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma, State of the art and future directions. J Clin Oncol 25 : 2952-2965, 2007.
- 4) 戸板孝文, 他.: 子宮頸癌に対するConcurrent Chemoradiation (CCRT) 我が国における適応と問題点. 癌の臨床 50(2):133-139, 2004.
- 5) Nag S, et al.: the American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. J Radiat Oncol Biol Phys 48 :201-211, 2000.
- 6) Nakano T, et al.: Long-term results of high-dose-rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Cancer 103 : 92-101, 2005.
- 7) Sakata K, et al.: Japan Radiation Oncology Study Group, Results of concomitant chemoradiation for cervical cancer using high dose rate intracavitary brachytherapy, study of JROSG. Acta Onco 47(3):434-441, 2008.
- 8) Kato S, Tran DN, Ohno T, et al.: CT-based 3D dose-volume parameter of the rectum and late rectal complication in patients

- with cervical cancer treated with high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *J Radiat Res* 51:215-221, 2010.
- 9) Wakatsuki S, Ohno T, Nakano T: Intracavitary combined with CT-guided interstitial brachytherapy for locally advanced uterine cervical cancer, Introduction of the technique and a case presentation. *J Radiat Res* 52(1):54-58, 2011.
 - 10) Richar Potter, 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. *Radiother Oncol* 78:67-77,2006.
 - 11) Pötter R, Dimopoulos J, 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. *Radiother Oncol* 79(1):80-6,2006.
 - 12) Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C, et al.: Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *J Radiat Oncol Biol Phys* 75:56-63,2009.
 - 13) Dimopoulos JC, Potter R: Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol* 93(2):311-5,2009.
 - 14) Georg P, et al.: Correlation of dose-volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. *Radiother Oncol* 91(2):173-80,2009.
 - 15) Georg P, Pötter R, et al.: Dose effect relationship for late side effect of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiat Oncol Biol Phys* 82(2):653-7,2012.
 - 16) Zelefsky MJ, Fuks Z, et al.: High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53(5):1111-6,2002.
 - 17) Saitoh J, Ohno T, Sakurai H, et al.: High-dose-rate interstitial brachytherapy with computed tomography-based treatment planning for patients with locally advanced uterine cervical carcinoma. *J Radiat Res* 52(4):490-5,2001.
 - 18) Yoshida K, Yamazaki H: A dose-volume analysis of magnetic resonance imaging-aided high-dose-rate image-based interstitial brachytherapy for uterine cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(3):765-72,2010.
 - 19) Isohashi F, Yoshioka Y, et al.: Rectal dose and source strength of the high-dose-rate iridium-192 both affect late rectal bleeding after intracavitary radiation therapy for uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(3):758-64,2010.
 - 20) Wakatsuki M, Ohno T, Takahashi T, Nakano T, et al.: Intracavitary combined with CT-guided interstitial brachytherapy for locally advanced uterine cervical cancer: introduction of the technique and a case presentation. *J Radiat Res* 52(1):54-8,2011.
 - 21) Itami J, et al.: Transperineal high-dose-rate interstitial radiation therapy in the management of gynecologic malignancies. *Strahlenther Onkol* 179(11):737-41,2003.
 - 22) Charra C: Outcome of treatment of upper third vaginal recurrences of cervical and endometrial carcinomas with interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(2):421-6,1998.
 - 23) Evance S.R. et al.: External vs interstitial irradiation in unresectable recurrent cancer of the cervix. *Cancer* 28:1284-1288, 1971.
 - 24) Puthawala AA, et al.: Re-irradiation with interstitial implant for recurrent pelvic malignancies. *Cancer* 50:2810-2814,1982.
 - 25) Kotsuma T, Yoshida K, et al.: Preliminary results of magnetic resonance imaging-aided high-dose-rate interstitial brachytherapy for recurrent uterine carcinoma after curative surgery. *J Radiat Res* 52(3):329-34,2001.
 - 26) Dimopoulos JC, Schmid MP, Pötter R, et al.: Treatment of locally advanced vaginal cancer with radiochemotherapy and magnetic resonance image-guided adaptive brachytherapy: dose-volume parameters and first clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(5):1880-8,2012.