

(1);11-16.

[9] Mostafa WZ,Hegazy RA. Vitamin D and the skin;Focus on a complex relationship; a review[J]. J Advanc Res, 2015,6(6):793-804.

[10] Liu PT,Stenger S,Li H,et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response[J]. Science,2006,311(5768):1770-1773.

[11] Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages [J]. Blood,1993,82(4):1300-1307.

[12] Koeffler HP,Reichel H,Bishop JE,et al. gamma-Interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by normal human macrophages [J]. Biochem Biophys Res Commun,1985,127(2):596-603.

[13] Adorini L. Immunomodulatory effects of vitamin D receptor ligands in autoimmune diseases [J]. Int Immunopharmacol,2002,2(7):1017-1028.

[14] Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation[J]. J Immunol,2000,164(5):2405-2411.

[15] Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, et al. Regulatory T cells,inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and vitamin D[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2010,120(2/3):86-95.

[16] Sigmundsdottir H. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to'program. T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27[J]. Nat Immunol,2007,8(3):285-293.

[17] Hewison M. Vitamin D and the immune system;new perspectives on an old theme [J]. Endocrinol Metab Clin North Am,2010,39(2):365-379.

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.31.046

[18] Wang SS,Hon KL,Kong AP,et al. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis[J]. Pediatr Allergy Immunol,2014,25(1):30-35.

[19] Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children[J]. Br J Dermatol,2011,164(5):1078-1082.

[20] Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children[J]. Int Arch Allergy Immunol,2015,166(2):91-96.

[21] Muehleisen B, Bikle DD, Aguilera C, et al. PTH/PTHrP and vitamin D control antimicrobial peptide expression and susceptibility to bacterial skin infection[J]. Sci Transl Med,2012,4(135):135ra66.

[22] Thomason J,Rentsch C,Stenehjem EA,et al. Association between vitamin D deficiency and methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection [J]. Infection, 2015, 43(6):715-722.

[23] Thuesen BH, Heede NG, Tang L, et al. No association between vitamin D and atopy, asthma, lung function or atopic dermatitis; a prospective study in adults[J]. Allergy, 2015,70(11):1501-1504.

[24] 周欣,毕新岭,顾军. 维生素 D 在银屑病和代谢综合征中的作用[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2015,31(6):344-346.

[25] Grzanka A, Machura E, Mazur B, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria[J]. J Inflamm (Lond),2014,11(1):2.

(收稿日期:2016-03-11 修回日期:2016-06-26)

局部进展期宫颈癌腔内近距离治疗不确定性的研究进展

何 娅 综述,张 Jian 文[△] 审校
(西南医科大学附属第一医院肿瘤科,四川 泸州 646000)

[关键词] 宫颈肿瘤;放射治疗;综述
[中图分类号] R737.33 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2016)31-4445-04

宫颈癌是女性仅次于乳腺癌的常见恶性肿瘤,全世界每年新发病例约 50 万人。韩国 2010、2011 年宫颈癌的新发病例和病死率分别占全部肿瘤患者的 1.94%,1.71% 和 25.45%,26.53%^[1-2]。2009、2010 年宫颈癌的发病率在中国所有癌症中位居第 10 位,位居住院肿瘤患者前 5 位^[3-5]。外照射联合腔内近距离放疗能提高患者生存率和治愈率,是局部进展期宫颈癌的标准治疗模式^[6]。宫颈癌腔内近距离放疗疗效受多种因素影响,存在着诸多不确定性,分析判断和改进相关不确定性,有助于提高肿瘤的局部控制率,减少治疗相关不良反应的发生。现将宫颈癌腔内近距离放疗中的不确定性综述如下。

1 宫颈癌腔内近距离放疗的物理不确定性

1.1 剂量传递不确定性

宫颈癌腔内近距离放疗剂量传递精准性取决于治疗计划和实施中患者和传递设备(源)的一致性,包括施源器内放射源的位置、靶区和危及器官与施源器空间关系。后装精确的系统性效应,可在调试及稳定性检查时进行验证,可以从后装装置中校准和消除系统性偏移。根据制造商的规格,±1 mm 的源的精准度是可以实现的。Elfrink 等^[7]使用 25 球立方模体法测量荷兰和比利时 33 个放疗机构

作者简介:何娅(1990—),在读硕士,主要从事肿瘤放化综合治疗。[△] 通讯作者,E-mail:zhangjianwen66@126.com。

近距离放疗重建精准性,41 个腔内近距离放疗计划中 33 个进行重建测量,比较球体间重建距离和实际距离,并测量高剂量率(HDR)、脉冲剂量率(PDR)和低剂量率(LDR)腔内近距离放疗处方剂量传送精准性。结果 41 个计划中平均重建精度 $-0.07 \text{ mm} (+/-0.4 \text{ mm}, 1 \text{ SD})$,HDR、PDR 和 LDR 平均处方剂量误差 $+0.9\% (+/-1.3\%, 1 \text{ SD})$ 、 $+1.0\% (+/-2.3\%, 1 \text{ SD})$ 和 $+1.8\% (+/-2.5\%, 1 \text{ SD})$ 。Manikandan 等^[8]应用 IMatriXX 电离室检测 HDR 剂量质控,检测结果 57% 误差小于或等于 1 mm,70% 的 2、3、4 和 5 cm 步长误差在 1 mm 以下,最大为 1.2 mm。

1.2 放射源剂量率不确定性 在宫颈癌腔内近距离放疗的过程中,照射野可以分为高能量区域及低能量区域,其中以 50 keV 作为发射光子谱的平均能量边界^[8]。宫颈癌腔内近距离放疗根据剂量率高低,分为 HDR 和 LDR 腔内近距离放疗,吸收剂量率大于 12 Gy/h 为 HDR,小于 2 Gy/h 为 LDR。Patanekar 等^[9]回顾性分析 2003~2011 年间 10 564 例初次治疗(外照射+近距离放疗)的 IB2-IVA 期宫颈癌近距离放疗类型对宫颈癌生成影响。近距离放疗类型包括 HDR 和 LDR 两种。结果表明 HDR 和 LDR 组生存率是相似的(HR=0.93, 95% CI:0.83~1.03),II B、I II B 和 IV A 期后装放疗放射源类型对近距离放疗生存率无明显差异。认为宫颈癌 HDR 和 LDR 放疗总生成相似。Mobit 等^[10]采用 Meta 分析比较 1966~2013 年 15 篇 PubMed 发表的宫颈癌 HDR 和 LDR 腔内近距离放疗结果。18 937 例患者分为 HDR 组(10 807 例)和 LDR 组(8 130 例),5 年生存率、无疾病生存率和盆腔复发率效应大小分别为 1.135 0(0.923 1~1.395 5)、1.077 7(0.489 6~2.372 0)和 0.952 1(0.762 4~1.189 0),直肠和膀胱并发症效应大小分别为 0.764 5(0.509 9~1.146 3)和 0.905 1(0.614 0~1.334 2),差异均无统计学意义。认为宫颈癌 HDR 和 LDR 腔内近距离放疗在生存率、盆腔复发率和主要并发症方面无差异。

1.3 放射源类型不确定性 用于宫颈癌腔内近距离放疗的放射源有产生 γ 线的 ^{137}Cs 、 ^{60}Co 、 ^{192}Ir 和 ^{125}I ,产生 β 线的 ^{106}Ru 和产生 X 线的 ^{103}Pd 。不同放射源产生的射线、能量和半衰期不同,安全性有相应差异,临床应用也有相应差异。就肿瘤放疗而言,安全性较高,操作方便的放射源是 ^{192}Ir 、 ^{125}I 主要用于甲状腺癌的治疗,其他放射源临床应用较少。Mobit 等^[11]回顾性分析 10 例以前接受 ^{192}Ir HDR 腔内近距离放疗的宫颈癌患者,重新制定放疗计划,比较不同放射源间的剂量差异和相似性。A 点处方剂量为 7 Gy $\times$ 4 次,放射源分别为 Axcent-Xoft 电子近距离腔内放射源(Xoft-EBS)、 ^{192}Ir 和 ^{60}Co 。每一个 OAR 分别评估接受处方剂量 35% [V(35%)] 和 50% [V(50%)] 的体积百分比和 D(2cc)。结果表明 ^{192}Ir 和 ^{60}Co 产生的计划无差异,但 Xoft-EBS 产生的计划显示在 V(35%)、V(50%)和 D(2cc)剂量减少超过 50%。200% 和 150% 等剂量线体积分别是 74% 和 34%,远大于 ^{192}Ir 计划的相应体积。Xoft-EBS 产生的计划 B 点剂量只有 A 点剂量的 16%,而 ^{192}Ir 和 ^{60}Co 产生的计划为 30%。Xoft-EBS 产生的计划在靶体积剂量比 ^{192}Ir 和 ^{60}Co 产生的计划高。

1.4 施源器的不确定性 施源器的类型和固定方式不同,将影响施源器与靶区和 OARs 间空间关系,影响放射性剂量空间分布。De Leeuw 等^[12]分析 10 例以 MRI 为基础的宫颈癌 PDR ^{192}Ir 三维腔内近距离放疗施源器重建和位移与 DVH 参数改变关系。施源器重建方法采用平衡稳态自由进动序列

(bSSFP)直接重建和 3 个 T2 加权扫描组合重建。结果表明两种施源器重建方法 DVH 参数改变差异较大,靶区剂量超过 6.4%,施源器相对于盆腔结构腹方向平均位移 5~6 mm,头方向平均位移 3~4 mm,高危 CTV (HR-CTV)平均 D90 第 2 天比第 1 天低 0.2 Gy,膀胱 D(2 cc)平均增加 1.0 Gy($\alpha/\beta=3$)。膀胱和直肠剂量的平均变化分别为 $(4\pm 12)\%$ 和 $(4\pm 23)\%$,CTV 的平均变化是 $(1\pm 9)\%$ 。Nesvacil 等^[13]研究了宫颈癌近距离治疗过程中分割内部及分割间的变化。这些变化对剂量效应的剂量学的影响取决于靶区或危及器官的处方剂量水平。变化接近临床阈值水平或在剂量效应曲线的陡峭部分对剂量有更大的影响。划定结构的剂量的变化与靶区或危及器官解剖相对近距离治疗时施源器之间的变化有关。在施源器内部测量的情况下,所观察到的是与施源器重建精度和靶区或危及器官位置和形状相关的变化。

1.5 成像的不确定性 宫颈癌腔内近距离放疗已由 2D 发展到 3D,在 3D 腔内近距离放疗中,影像技术主要是 3D-CT,由于 CT 技术的局限性,在 CT 影像上勾画靶区和危机器官,有相应局限性,从而影响靶区和危机器官剂量分布。Nesvacil 等^[14]分析 MRI/CT 联合和单纯 MRI 为基础的宫颈癌近距离放疗可行性。20 例外照射+近距离放疗的宫颈癌患者分别行以 MRI 为基础的治疗计划,和以 MRI/CT 为基础的治疗计划,结果以 MRI 和 MRI/CT 的平均靶体积差异为 $(-1.7\pm 6.6)\text{cm}^3$,中位差异 -0.7 cm^3 ,两组间 D90 差异为 $(-1.5\pm 4.3)\text{Gy}$ (EQD2)。Eskander 等^[15]评价宫颈癌 CT 和 MRI 靶区和正常组织勾画差异和近距离放射治疗剂量分布差异。11 例患者行 HDR 近距离放射治疗,分别在 CT 和 MRI 上勾画直肠、膀胱、乙状结肠和 HR-CTV。分别在冠状、矢状和轴向测量 HR-CTV,比较 HR-CTV 的 D90 和 D100,和 0.1—、0.5—、1.0—、2.0— cm 体积 OAR 的最小剂量。结果 MRI 在矢状面显示 HR-CTV 长度显著大于 CT,而 CT 在冠状面显示 HR-CTV 长度显著大于 MRI。2.0 cm 的膀胱接受 2 Gy 等效剂量 CT 大于 MRI。Viswanathan 等^[16]根据 GEC-ESTRO 建议,对 10 例宫颈癌患者放置施源器后均行 MRI 和 CT 扫描。评价 D90 的受照剂量,最小靶区(D100)剂量,达到处方剂量的治疗体积,HR-CTV 和中位 CTV(IR-CTV)的最大剂量,0.1 cm^3 ,1 cm^3 和 2 cm^3 危及器官(OARs)的剂量。二者 HR-CTV($P=0.05$)和 IR-CTV($P=0.01$)宽度有差异。就 HR-CTV,达到处方剂量的治疗体积 MRI 和 CT 具有统计学差异,最大剂量分别为 96% 和 86%($P<0.01$),D90 分别为 8.7 和 6.7($P<0.01$),D100 分别为 5.4 和 3.4($P<0.01$)。IR-CTV 的 DVH 也有差异,D90 分别为 5.6 和 4.6($P=0.02$),D100 分别为 3.0 和 2.2($P=0.01$)。认为 CT 会过度评估肿瘤轮廓。

2 靶区和危及器官不确定性

2.1 靶区不确定性 宫颈癌腔内近距离放疗中,靶区的准确确定是提高腔内近距离放疗疗效,减少治疗相关毒副作用的关键。宫颈癌 3D 腔内近距离放疗常用的定位方式是 CT 定位,单纯 CT 定位会过度评估肿瘤轮廓,导致靶区准确降低,为此人们开展多模态影响用于宫颈癌腔内近距离放疗靶区确定^[16]。Petric 等^[17]分析 6 例宫颈癌患者靶区勾画的不确定性。10 位放疗专家分别勾画大体肿瘤体积(GTV)、HR-CTV 和 IR-CTV,他们的勾画结果与 2 个计算体积(VCI)和平面(PCD)适型指数、跨界距离(IDD)参考勾画(STAPLE- Simultaneous Truth and Performance Level Estimation and EC- expert consensus)比较。HR-CTV 的 VCI(STAPLE 和 EC)分别为

0.76 和 0.72,IR-CTV 分别为 0.77 和 0.68,GTV 分别为 0.59 和 0.58。所有靶体积中头和尾部、IR-CTV 的后外侧差异最显著,HR-CTV 的 IDD(STAPLE 和 EC)分别为 (3.6 ± 3.5) mm 和 (3.8 ± 3.4) mm,显著低于 GTV (4.8 ± 4.2) mm 和 (4.2 ± 3.5) mm 和 IR-CTV (4.7 ± 5.2) mm 和 (5.2 ± 5.6) mm。GTV 和 IR-CTV 相比有较低的不确定性,在宫颈癌图像引导的近距离放疗中,处方剂量和优化方面,HR-CTV 被认为是最应该考虑的,合适影像技术和轮廓建议的使用是减少靶区勾画不确定性的主要策略。Grueneisen 等^[18]分析 27 例初治宫颈癌患者 PET/MRI 融合对分期研究。27 例患者均进行 PET/MRI 检查。结果表明 23 例(85%)正确判断 T 分期,11 例患者中,阳性淋巴结判断的敏感性、特异性和准确性分别为 91%、94% 和 93%,10 例患者中 8 例(80%)PET/MRI 正确判断区域转移灶,5 例患者正确判断无区域淋巴结转移。Hellebust 等^[19]的研究显示 GTV 和 HR-CTV D(90)中位标准误差(SD)为 8%~10%,HR-CTV 勾画的差异导致 ± 5 Gy($\alpha/\beta=10$)的不确定性。

2.2 危及器官不确定性 宫颈癌腔内近距离放疗中,不仅考虑靶区准确性,还要考虑危机器官(OARs)的影响。不同的 OARs 腔内近距离放疗时的状态差异,会相互影响其他 OARs 的受照剂量和体积,会影响各自并发症的发生,因此,在宫颈癌腔内近距离放疗中,应充分考虑 OARs 的状态。Yaparpalvi 等^[20]分析 17 例妇科肿瘤膀胱充盈和空虚小肠位置、DVH 参数和生物指数变化。膀胱平均体积为 (299.7 ± 68.5) cm³,头尾方向膀胱充盈和空虚小肠中位位移 12.5 mm(3~30 mm),相应增加小肠中位受照体积 151.3 cm³(74.3~251.4 cm³),接受 45 Gy 的绝对小肠体积膀胱空虚显著高于膀胱充盈[中位 (328.0 ± 174.8) cm³ 和 (176.0 ± 87.5) cm³; $P=0.0038$]。膀胱充盈状态的计划用于膀胱空虚时,小肠并发症发生概率由 $1.5 \times$ 增加到 $23.5 \times$ 。

Hung 等^[21]分析 12 例术后子宫内膜和宫颈癌 HDR 近距离放疗膀胱充盈对 OARs 剂量分布影响。12 例患者分别在膀胱充盈和空虚状态下进行 CT 模拟扫描,分别评价处方剂量为 10~35 Gy/2-5F,膀胱、直肠、乙状结肠和小肠 D(2cc)和 D(50%)剂量,与 ICRU 膀胱、直肠点剂量比较。结果表明膀胱和直肠平均 D(2cc)低于 ICRU 剂量,膀胱充盈时小肠平均 D(2cc)由 677 cGy 减少到 408 cGy,膀胱平均 D(2cc)没有显著增加(分别为 1179 cGy 和 1246 cGy)。膀胱充盈减少膀胱(分别为 441cGy 和 279 cGy)和小肠(分别为 168 cGy 和 132 cGy)的 D(50%),直肠和乙状结肠的 D(50%)无明显影响。

Morgia 等^[22]分析 43 例宫颈癌 MR 引导的 PDR 近距离放疗肿瘤和正常组织剂量变化。治疗计划实施第 1 天和 2、3 天重复 MR 影像。结果表明中位宫颈体积和 HR-CTV 在治疗期间增加,导致 HR-CTV 相应中位 D90 减少,治疗期间膀胱体积无变化,而直肠体积增加。Mazeron 等^[23]分析 189 例宫颈癌 PDR 近距离放疗 OARs 内在运动和剂量分布影响。第 1 天行 MRI 用于治疗计划,第 1、2 和 3 天行 CT 扫描,分别勾画 OARs,MRI 分别融合到每 1 次 CT。观察 OARs 在 10 Gy 的交叉容积体积,反映器官内在运动。评价每一器官 0.1 cm³ 和 2 cm³ 最大接受剂量。结果表明乙状结肠和膀胱无明显运动,直肠第 2 天更接近施源器。D(2 cm³)的计划剂量同比增加 $6.0\% \pm 5.3\%$ (3.7 Gy, $\alpha/\beta=3$ Gy),膀胱和乙状结肠 D(2 cm³)分别增加 (0.2 ± 6.1) 和 $(1.1 \pm 6.4)\%$ 。17 例患者中直肠 D(2cm3)由 0.4 Gy 增加到 9.4 Gy 不等,导致 75 Gy 剂量限制增加 10.5%。Hellebust 等^[19]研究表明直肠和膀胱 D(2cc)中

位 SD 为 5%~8%,乙状结肠中位 SD 为 11%,导致 OARs 为 ± 2.3 Gy($\alpha/\beta=3$)的不确定性。

3 宫颈癌外照射联合腔内近距离放疗剂量分布不确定性

外照射联合腔内近距离放疗是宫颈癌放疗主要方式,但不同文献报道生存率、治疗相关毒副作用不同^[24-26]。Nesvacil 等^[24]回顾性分析 414 例 FIGO 分期为 I B1-II B 宫颈癌术前和术后外照射+近距离放疗的预后因素和治疗相关毒副作用。分为两组,第 1 组:168 例患者接受术后放疗,其中 64 例接受中位剂量 50 Gy 近距离放疗,93 例接受中位 45 Gy/5 周外照射+20 Gy 近距离放疗,11 例单纯接受中位 50Gy/6 周外照射。第 2 组:246 例接受术前中位 65 Gy 近距离放疗,其中 32 例接受中位 50 Gy/6 周外照射。从治疗开始中位随访 106 个月。结果第一事件发生情况为 35 例孤立性局部复发,27 例孤立性远处转移,13 例局部复发同时有远处转移。10 年无疾病生存率(DFS) I B1 期 88%, I B2 期 44%, II A 期 65%, and II B 期 48%。1、2 组总体术后并发症发生率分别为 10% 和 9%,术后需要手术治疗的输尿管并发症发生率分别为 0.6% 和 2.3%。总体而言,3、4 级 10 年晚期放射并发症发生率为 10.4%,与术前放疗(7%)比较,术后(22%)外照射显著增加 3、4 级 10 年晚期放射并发症。认为辅助放疗不是影响宫颈癌预后的因素,但术后外照射会增加晚期放疗相关并发症。Li 等^[26]回顾性分析 113 例盆腔淋巴结阳性的 IB1-IIA2 期宫颈癌术后外照射加或不加近距离放疗的生成结果和复发情况。55 例单纯接受外照射,58 例接受外照射+近距离放疗。中位随访 47 个月。与单纯外照射组比较,外照射+近距离放疗组 5 年无疾病进展生存率(PFS)显著增加,5 年总生存(OS)两组无显著差异。单纯外照射常见的复发部位是盆腔,且比外照射+近距离放疗组高。两组之间急性和慢性放疗相关毒副作用无显著性差异。认为盆腔淋巴结阳性的宫颈癌外照射+近距离放疗可减少复发,不增加放疗相关毒副作用。Rakhsha 等^[27]分析 2008~2015 年 154 例 I~IV A 期宫颈癌外照射+近距离放疗生成和治疗相关毒副作用,评价 3 年 DFS、OS 和急性、慢性并发症发生率。中位随访 38 个月。I、II A、II B 和 III 期 3 年 DFS 分别为 85.7%、70.7%、41% 和 16.6%,OS 分别为 85.7%、76.4%、42% 和 33.3%,直肠和膀胱治疗相关毒副作用发生率为 33.7%。上述文献结果提示外照射联合腔内近距离放疗是局部晚期宫颈癌有效的治疗措施,但二者联合的剂量分布如何,未见报道,存在空间剂量分布的不确定性。

4 结 语

宫颈癌是常见妇科肿瘤,外照射联合腔内近距离放疗是标准治疗模式,但由于腔内近距离放疗需分多次完成,特别是 3D 图像基础上的近距离放疗,需多种技术综合利用,因此,在施源器的放置,成像方式的选择,靶区勾画,计划制订及治疗实施等各个环节仍存在着诸多不确定性因素。分析完善和改进这些不确定性,有利于局部晚期宫颈癌个体化治疗计划的制订有利于提高肿瘤的局部控制率,减少治疗相关不良反应的发生。

参考文献

- [1] Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2011[J]. Cancer Res Treat, 2014, 46(2): 109-123.
- [2] Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010[J]. Cancer Res Treat, 2013, 45(1): 1-14.

- [3] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Annual report on status of cancer in China, 2010[J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(1): 48-58.
- [4] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2009[J]. *Chin J Cancer*, 2013, 32(3): 106-112.
- [5] 陈海珍, 岳增军, 陈建国, 等. 2002~2012 年南通市肿瘤医院癌症住院患者分布特征分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(12): 901-906.
- [6] Lee KK, Lee JY, Nam JM, et al. High-dose-rate vs. low-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: Systematic review and meta-analysis[J]. *Brachytherapy*, 2015, 14(4): 449-457.
- [7] Elfrink RJ, Kolkman-Deurloo IK, Van Kleffens HJ, et al. Determination of the accuracy of implant reconstruction and dose delivery in brachytherapy in the netherlands and belgium[J]. *Radiother Oncol*, 2001, 59(3): 297-306.
- [8] Manikandan A, Biplab S, David PA, et al. Relative dosimetric verification in high dose rate brachytherapy using two-dimensional detector array IMatriXX [J]. *J Med Phys*, 2011, 36(3): 171-175.
- [9] Patankar SS, Tergas AI, Deutsch I, et al. High versus low-dose rate brachytherapy for cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(3): 534-541.
- [10] Mobit PN, Packianathan S, He R, et al. Comparison of Axxent-Xoft, (192)Ir and (60)Co high-dose-rate brachytherapy sources for image-guided brachytherapy treatment planning for cervical cancer[J]. *Br J Radiol*, 2015, 88(152): 20150010.
- [11] Mobit PN, Rajaguru P, Brewer M, et al. Radiation safety consideration during intraoperative radiation therapy[J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2015, 164(3): 376-382.
- [12] De Leeuw AA, Moerland MA, Nomden C, et al. Applicator reconstruction and applicator shifts in 3D MR-based PDR brachytherapy of cervical cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93(2): 341-346.
- [13] Nesvacil N, Tanderup K, Hellebust TP, et al. A multicentre comparison of the dosimetric impact of inter- and intra-fractional anatomical variations in fractionated cervix cancer brachytherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(1): 20-25.
- [14] Nesvacil N, Pötter R, Sturdza A, et al. Adaptive image guided brachytherapy for cervical cancer: a combined MRI-/CT-planning technique with MRI only at first fraction[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(1): 75-81.
- [15] Eskander RN, Scanderbeg D, Saenz CC, et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in cervical cancer brachytherapy target and normal tissue contouring[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(1): 47-53.
- [16] 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[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(2): 491-498.
- [17] Petric P, Hudej R, Rogelj P, et al. Uncertainties of target volume delineation in MRI guided adaptive brachytherapy of cervix cancer: a multi-institutional study[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(1): 6-12.
- [18] Grueneisen J, Schaarschmidt BM, Heubner M, et al. Integrated PET/MRI for whole-body staging of patients with primary cervical cancer: preliminary results[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(12): 1814-1824.
- [19] Hellebust TP, Tanderup K, Lervag C, et al. Dosimetric impact of interobserver variability in MRI-based delineation for cervical cancer brachytherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(1): 13-19.
- [20] Yaparpalvi R, Mehta KJ, Bernstein MB, et al. Contouring and constraining bowel on a full-bladder computed tomography scan may not reflect treatment bowel position and dose certainty in gynecologic external beam radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(4): 802-808.
- [21] Hung J, Shen S, De Los Santos JF, et al. Image-based 3D treatment planning for vaginal cylinder brachytherapy: dosimetric effects of bladder filling on organs at risk[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3): 980-985.
- [22] Morgia M, Cuartero J, Walsh L, et al. Tumor and normal tissue dosimetry changes during MR-guided pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy for cervical cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(1): 46-51.
- [23] Mazon R, Champoudry J, Gilmore J, et al. Intrafractional organs movement in three-dimensional image-guided adaptive pulsed-dose-rate cervical cancer brachytherapy: assessment and dosimetric impact [J]. *Brachytherapy*, 2015, 14(2): 260-266.
- [24] Nesvacil N, Tanderup K, Hellebust TP, et al. A multicentre comparison of the dosimetric impact of inter- and intra-fractional anatomical variations in fractionated cervix cancer brachytherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(1): 20-25.
- [25] Atlan D, Touboul E, Deniaud-Alexandre E, et al. Operable stages IB and II cervical carcinomas: a retrospective study comparing preoperative uterovaginal brachytherapy and postoperative radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(3): 780-793.
- [26] Li L, Kou X, Feng X, et al. Postoperative external beam irradiation with and without brachytherapy in pelvic node-positive IB1-IIA2 cervical cancer patients: a retrospective clinical study[J]. *Radiat Oncol*, 2015(10): 189.
- [27] Rakhsha A, Yousefi Kashi AS, Hoseini SM. Evaluation of survival and treatment toxicity with high-dose-rate brachytherapy with cobalt 60 in carcinoma of cervix[J]. *Iran J Cancer Prev*, 2015, 8(4): e3573.