



INTENSITY MODULATED RADIOTHERAPY IN POSTOPERATIVE TREATMENT OF CERVICAL CANCER

INTENZITET MODULISANA RADIOTERAPIJA U POSTOPERATIVNOM LEČENJU KARCINOMA GRLIČA MATERICE

Dragoslava Marjanović¹, Vesna Plešinac Karapandžić^{1,2}

¹ Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

² Katedra za radiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Correspondence: drdragoslava@yahoo.com

Abstract

Introduction: Postoperative radiotherapy in patients with cervical cancer significantly reduces the risk of loco-regional disease relapse, but at the same time is associated with increased toxicity at surrounding healthy organs and tissues. The occurrence of toxicity can significantly reduce the patient's quality of life, despite the complete remission of the disease.

Aim: In this review article, we present modern radiotherapy technique - intensity modulated radiotherapy (IMRT), its advantages and disadvantages. Significant number of studies documented the results of postoperative IMRT role in treatment of cervical cancer, in reducing acute and late toxicity.

Conclusions: Compared to previously used modalities of irradiation, IMRT is a complex radiotherapy technique - technically and time-consuming - which achieves escalation of the dose in the target volume, with better organ risk management, while decrease the frequency of acute and chronic complications and improve the quality of life after treatment. Of particular importance is the IMRT in postoperative approach in patients with a good prognosis.

Keywords:

cervical cancer,
toxicity,
intensity modulated
radiotherapy



Sažetak

Uvod: Postoperativna radioterapija kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice značajno smanjuje rizik za nastanak lokoregionalnog relapsa bolesti, ali je istovremeno povezana sa povećanom toksičnošću na okolnim zdravim organima i tkivima. Pojava komplikacija može značajno da smanji kvalitet života pacijentkinja i pored postignute kompletne remisije bolesti.

Cilj: U ovom preglednom radu predstavljena je savremena tehnika zračenja – intenzitet modulirana radioterapija (IMRT), njene prednosti i mane. Navedeni su i rezultati značajnih studija koje su se bavile primenom IMRT u postoperativnom lečenju karcinoma grlića materice sa ciljem smanjenja akutne i kasne toksičnosti.

Zaključak: U odnosu na ranije korišćene metode radioterapije, IMRT je kompleksna radioterapijska tehnika, tehnički i vremenski zahtevnija, kojom se postiže eskalacija doze u ciljnom volumenu uz bolju poštedu zdravih organa i smanjenje učestalosti akutnih i hroničnih komplikacija, čime se postiže poboljšanje kvaliteta života nakon sprovedenog lečenja. Poseban značaj IMRT ima u postoperativnom lečenju karcinoma grlića materice, s obzirom na to da se radi o pacijentkinjama sa dobrom prognozom.

Ključne reči:

karcinom grlića materice, toksičnost, intenzitet modulirana radioterapija

Uvod

Iako je primena skrininga i vakcinacije u razvijenim zemljama smanjila incidenciju invazivnih stadijuma bolesti, karcinom grlića materice i dalje predstavlja veliki zdravstveni problem u ženskoj populaciji širom sveta. Prema izveštaju Svetske zdravstvene organizacije, Srbija se nalazi u vrhu liste zemalja po incidenciji i mortalitetu u Evropi (1). Kod ranih stadijuma bolesti primarne terapijske opcije su radikalni hirurški pristup i radioterapija, sa visokim stopama 5-godišnjeg preživljavanja (80-90%) (2). Hirurški pristup predstavlja radikalna histerektomija sa obostranom adnektomijom i pelvičnom limfonodektomijom. Nalaz histoloških parametara kao što su veličina tumora, duboka invazija strome, invazija parametrija, postojanje limfovaskularne invazije i pozitivni limfatici predstavljaju faktore rizika za pojavu recidiva bolesti (3,4), kada je indicirano sprovođenje adjuvantne terapije. Postoperativna radioterapija (sa ili bez hemioterapije) smanjuje rizik od pojave lokoregionalnog relapsa bolesti, što je i dokazano u brojnim randomizovanim studijama, a ovaj pristup danas predstavlja standard u lečenju (5,6).

Radioterapija se, kao jedan od modaliteta lečenja, u skoro svim stadijumima oboljenja karcinoma grlića materice najčešće sprovodi kombinacijom transkutane zračne terapije fotonima i brahiterapijom sa radioaktivnim izvorima. Tehnološki napredak je doveo i do značajnog razvoja radioterapije i uvođenja savremenih kompleksnih tehnika. Jedna od njih je intenzitet modulirana radioterapija (IMRT), čijom se primenom postiže eskalacija doze u ciljnom volumenu (tumor), uz bolju poštedu okolnih zdravih tkiva (organi od rizika). Primena ove tehnike je u porastu više godina unazad i pokazano je smanjenje učestalosti akutnih i hroničnih postiradijacionih komplikacija uz poboljšanje kvaliteta života pacijentkinja nakon sprovedenog lečenja u odnosu na ranije korišćene metode radioterapije.

IMRT tehnika, prednosti i mane

Klasična, konvencionalna tehnika zračenja, primenjena u prethodnim dekadama, podrazumeva primenu

dva paralelna suprotna pelvična polja, a planiranje zračenja je bazirano na koštanim anatomskim strukturama sa radiografije.

Tehnološki napredak i njegova primena u radioterapiji: razvoj novih imidžing tehnika (CT, MRI i PET), kompjuterski sistemi za planiranje zračnog tretmana i razvoj linearnih akceleratora sa sistemom multilamelarnih kolimatora (engl. *multileaf colimator*, MLC) doveli su do razvoja savremenih sofisticiranih tehnika konformalne zračne terapije, kao što je intenzitet modulirana radioterapija (7). Informacije koje se dobijaju kompjuterizovanom tomografijom (CT) i magnetnom rezonancom (MR) direktno se inkorporiraju u proces planiranja zračne terapije, što podrazumeva trodimenzionalnu identifikaciju vidljivog tumora ili ležišta tumora u postoperativnom pristupu i svih okolnih organa u riziku. Time je omogućena kvantitativna procena obuhvaćenosti ciljnog volumena terapijskom dozom, kao i procena ugroženosti okolnih organa od rizika (8).

Standardna 3D konformalna radioterapija (3D-CRT) sprovodi se kombinacijom seta stacionarnih zračnih snopova koji se prilagođavaju obliku ciljnog volumena primenom MLC-a. Zračni snopovi imaju uniforman intenzitet na nivou celog zračnog polja, a mogu se modifikovati korišćenjem kompenzatornih filtera, čime se u zračnom volumenu postiže homogena distribucija zračne doze (9).

Intenzitet modulirana radioterapija je napredna konformalna tehnika, značajno kompleksnija u odnosu na tradicionalne forme radioterapije, a razvijena sa ciljem da se radijaciona doza isporuči na nepravilne ciljne volumene uz maksimalnu poštedu zdravih okolnih struktura. Ova metoda koristi multipla segmentna polja sastavljena od serije MLC oblika, pri čemu se intenzitet svakog snopa namerno modulira, kako bi se u ciljnom volumenu postigla kontrolisano nehomogena distribucija doze, prilagođena varijacijama oblika ciljnih volumena i organa od rizika (10). Tehnika IMRT je našla primenu u lečenju tumora genitourinarne regije, regije glave i vrata, centralnog nervnog sistema, kao i tumora ginekološke regije (11,12,13).

Samo u periodu od 2002. do 2004. godine primena IMRT porasla je sa 32% na 73% (14).

Proces IMRT podrazumeva da se nakon adekvatne imobilizacije pacijenta načini CT skeniranje regije od interesa, sa upotrebom kontrasta koji je naročito važan zbog identifikacije krvnih sudova u čijoj neposrednoj blizini se nalaze limfni nodusi koji su ciljna meta u zračnom polju. Potom se vrši delineacija ciljnih volumena i organa od rizika (9). Postoji mogućnost delineacije više ciljnih volumena koji mogu biti različito tretirani (različite ukupne doze, dnevno frakcionisanje) metodom simultanog integrisanog boost-a (SIB), što je naročito važno u okviru lečenja metastatski izmenjenih limfatika sa većim dozama (15).

Ciljni volumeni za IMRT tehniku su definisani prema izveštaju ICRU 83 (16):

-klinički ciljni volumen (engl. *clinical target volume*, CTV): regija mogućeg mikroskopskog širenja tumora (operativna loža i regija regionalnih limfatika koji su prvo mesto širenja karcinoma grlića materice);

-interni ciljni volumen (engl. *internal target volume*, ITV): CTV sa marginom koja obuhvata fiziološka pomeranja ležišta tumora i organa;

-planirani ciljni volumen (engl. *planning target volume*, PTV): uzima u obzir eventualne greške planiranja, nameštanja i pokrete organa i pacijenta;

-organi od rizika (OAR): mokraćna bešika, rektum, tanka creva, koštana srž.

Pre planiranja moraju se definisati: terapijska doza, broj frakcija, dozna ograničenja za zdrave strukture, kao i drugi relevantni dozno volumni podaci.

Nakon sprovedene delineacije fizičari vrše planiranje zračenja uz optimizaciju doze. Ukoliko plan ispunjava sve specifične zahteve radi se dozimetrijska verifikacija plana na akceleratoru i potom pristupa terapiji (17). Za razliku od „*forward treatment*“ planiranja kod standardne 3D-CRT, gde se inicijalno definiše geometrija zračnog snopa (orijentacija, oblik, modifikacija težina snopova), a potom kalkulacija 3D dozne distribucije, kod IMRT se koristi sistem za inverzno planiranje, gde je proces obrnut. Inicijalno se kompjuterskom sistemu za planiranje zadaju doze i ciljni volumeni, a potom sistem prilagođava parametre zračnog snopa (najčešće intenzitet) kako bi se postigli optimalni uslovi zračenja (7).

Vrste intenzitet modulirane radioterapije su statički (fiksna polja) i dinamički IMRT (7). Kod statičkog IMRT za svako zračno polje postoji više segmenata koji su oblikovani pomoću MLC, ozračivanje se obavlja segment po segment, kompleksni planovi zahtevaju veliki broj segmenata, što produžava lečenje. Tehnikom IMRT rotacionim poljima (*Arc terapija*) omogućeno je ozračivanje u toku kontinuirane rotacije aparata oko pacijenta, čime se poboljšava isporuka terapijske doze, skraćeno je trajanje lečenja i smanjen je volumen tkiva koji prima niske doze zračenja.

Intenzitet modulirana radioterapija je tehnički zahtevnija i skuplja tehnika. U primeni kod lečenja tumora ginekološke regije neophodna je pravilna priprema pacijentkinje po protokolima, u smislu praćenja promene volumena i pozicije mokraćne bešike i rektuma (18). Kod IMRT planiranje i provera kvaliteta su kompleksni i vremenski zahtevni.

Osim toga, standardni statički IMRT plan po pravilu zahteva veliki broj segmenata zračnog polja, što produžava trajanje lečenja. Kompleksnost tehnike zahteva rigoroznu kontrolu uz svakodnevnu proveru pozicioniranja megavoltažnim, kilovoltažnim ili „*cone beam*“ CT imidžingom pri zračenju (19). Prema nekim studijama, kod statičkog IMRT povećan je volumen zdravih tkiva koji je ozračen niskim dozama, što može da poveća rizik od sekundarnih maligniteta. Rizik je veći za mlađe pacijente, kod kojih je indikovano korišćenje *Arc* terapije sa povoljnijim doznim karakteristikama (20).

Uticaj IMRT na postiradijacione komplikacije

Komplikacije radioterapijskog lečenja mogu da budu akutne i hronične. Akutne komplikacije se javljaju tokom i nekoliko nedelja nakon radioterapije i najčešće su reverzibilne, dok su hronične komplikacije ireverzibilne i javljaju se posle 6 meseci, pa i do više godina od zračnog tretmana. Komplikacije se gradiraju prema kriterijumima Onkološke grupe za radijacionu terapiju/Evropske organizacije za istraživanje i lečenje kancera (engl. *Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, RTOG/EORTC) (21): G0 - bez simptoma i promena, G1 - manji simptomi koji ne zahtevaju lečenje, G2 - diskretni simptomi, primena simptomatske terapije, ne menjaju kvalitet života, G3 - znaci i simptomi koji menjaju normalnu aktivnost i kvalitet života (prolazni ili stalni), zahtevaju hospitalizaciju radi razrešenja ili dijagnoze (manje hirurške intervencije), G4 - tkivna i organska alteracija izražena i stalno prisutna, vitalno ugrožava pacijenta svojim prisustvom ili metodama lečenja, zahteva veće hirurške intervencije sa prolongiranim hospitalizacijom, G5 - smrtni ishod.

Primena radioterapije u postoperativnom lečenju karcinoma grlića materice usko je povezana sa toksičnošću na zdravim organima koji se nalaze u zračenoj regiji. Pojava komplikacija je naročito izražena kada se kombinuje više modaliteta lečenja (hirurgija, radioterapija, hemioterapija) (22,23). Promene na tkivima i organima, uzrokovane operativnim lečenjem (poremećaj vaskularizacije, povreda organa i struktura, razvoj postoperativnih adhezija, promena anatomske pozicije organa itd.), predstavljaju posebno visok rizik za nastanak komplikacija (24,25).

Najčešće postiradijacione komplikacije na crevnom traktu su u vidu enteritisa, proktitisa i opstrukcije tankih creva (26,27). Komplikacija vezana za mokraćnu bešiku je radijacioni cistitis (28), a javlja se i limfedem (29), kao i hematološka toksičnost (30). Pojava ovih komplikacija značajno može da smanji kvalitet života pacijentkinja i pored postignute kompletne remisije bolesti.

Uloga IMRT u postoperativnom lečenju pacijentkinja sa karcinomom grlića materice je od izuzetnog značaja, s obzirom na to da se radi o dobroj prognostičkoj

grupi. Primenom ove tehnike moguća je precizna isporuka terapijske doze, uz maksimalnu poštedu zdravih organa u okviru njihovih tolerantnih doza. U brojnim studijama pokazano je smanjenje učestalosti i akutnih i hroničnih komplikacija na svim zdravim organima od rizika (31,32).

IMRT - dosadašnja klinička iskustva

Brojna klinička istraživanja su ispitivala primenu IMRT u lečenju karcinoma grlića materice sa aspekta preživljavanja i uticaja na smanjenje komplikacija lečenja.

Studija Portelanca (31) je pokazala da primena IMRT značajno redukuje dozu koju primaju svi organi od rizika kod radioterapije karcinoma grlića materice - tanko crevo, rektum i mokraćna bešika. Studija Mundta (32) je poredila grupu od 40 pacijentkinja lečenih IMRT i konvencionalnom RT. Planovi IMRT pokazali su odličnu pokrivenost ciljnog volumena, sa prosečnom vrednošću od 98,1%, a nađena je statistički značajna razlika u redukciji akutne gastrointestinalne toksičnosti G2 (60 vs. 91%). Nijedna pacijentkinja nije imala gastrointestinalnu toksičnost G3. Razlika je nađena i u procentu pacijentkinja koje su lečene antidijarealnim lekovima, 34% u odnosu 75% kod konvencionalne RT, kao i u smanjenju akutne urinarne toksičnosti G2 (IMRT 10% vs. 20% 3DCRT). Ista grupa autora je tokom višegodišnjeg praćenja pacijentkinja pokazala redukciju i hronične gastrointestinalne toksičnosti (redukcija toksičnosti G2 sa 16,7% na 2,8%, a toksičnosti G3 sa 3,3% na 0%) (33).

U studiji Roeske i saradnika (34) pokazano je da je primena IMRT smanjila prosečan volumen tankih creva koji prima dozu preko 30 Gy. Statistički su značajno smanjeni i volumeni mokraćne bešike i rektuma u zračnom volumenu za po 23%.

Prospektivna randomizovana studija Naika (35) na 40 pacijentkinja poredila je dozimetrijske parametre i akutnu toksičnost. Planovi IMRT imali su statistički značajnu razliku u vrednosti indeksa konformalnosti, kao i volumena tankih creva koji primaju 45 Gy (V45) i volumena koštane srži koji prima 20 Gy (V20). Bolji dozimetrijski parametri pacijentkinja lečenih IMRT tehnikom praćeni su i smanjenjem akutne urinarne toksičnosti G2 (20 vs. 45%) i G3 (5 vs. 15%) i gastrointestinalne toksičnosti G2 (20 vs. 45%) i G3 (5 vs. 20%).

S obzirom na to da je koštana srž izrazito radiosenzitivno tkivo, a da se njen najreprezentativniji volumen nalazi u kostima karlice, mnogi autori su proučavali uticaj IMRT na smanjenje hematološke toksičnosti. Lujan i saradnici (36) su pokazali značajnu poštedu koštane srži primenom IMRT, u smislu smanjenja volumena ilijačnih kostiju koji prima dozu 15-20 Gy u poređenju sa konvencionalnom RT tehnikom. Za sve nivoe doza između 40% i 67% od prepisane doze, IMRT planovi su pokazali statistički značajnu redukciju u volumenu koštane srži, dok na nivou doze preko 70% razlika i dalje postoji, ali nije statistički značajna. Benefit primene IMRT na smanjenje hematološke toksičnosti je naročito izražen u novijim studijama, gde se primenom PET CT-a definiše funkcionalna koštana srž (37). Slične rezultate su pokazali i brojni drugi autori, i za operisane i za neoperisane pacijentkinje (38,39).

Sa aspekta preživljavanja nije nađena razlika u odnosu na korišćenu radioterapijsku tehniku. Folkert (40) je pratio pacijentkinje tretirane IMRT i dobio rezultate 3-godišnjeg ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS) i preživljavanja bez bolesti (engl. *disease free survival*, DFS) od 94% i 91%, što je slično rezultatima studije GOG 109, gde je 4-godišnje DFS bio 80%, a OS 81%, gde nije korišćen IMRT (41). I procenat lokoregionalnih recidiva je bio sličan u obe studije, kod Folkerta 6-9%, u poređenju sa rezultatom od 9% u studiji GOG 109.

Prospektivna studija RTOG 0418 (42) dizajnirana je da evaluiira efikasnost i sigurnost primene IMRT u postoperativnom pristupu cervikalnog i endometrijalnog karcinoma. Ukupno preživljavanje u praćenju na tri i dve godine bio je 92% i 95%, dok je hematološka toksičnost gradusa 3 i 4 bila 25% i 0%. U poređenju sa ranijim rezultatima klasične radioterapije u studiji RTOG 9708, toksičnost je bila značajno manja (18% i 31%) (43).

Na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, IMRT u lečenju tumora ginekološke regije koristi se od 2015. godine. U okviru prospektivne studije vrše se analize parametara zračenja, rezultata lečenja i pojave komplikacija, sa ciljem poboljšanja efekata lečenja i komfora života pacijentkinja.

Zaključak

Intenzitetom modulirana radioterapija predstavlja kompleksnu, visoko konformalnu tehniku, tehnički i vremenski zahtevniju, koja omogućava eskalaciju doze u ciljnom volumenu i veću konformalnost u doznoj distribuciji u odnosu na tradicionalne metode radioterapije. Ova tehnika omogućava bolju poštedu zdravih organa od rizika, smanjenje učestalosti akutnih i hroničnih komplikacija, čime se postiže poboljšanje kvaliteta života nakon sprovedenog lečenja u odnosu na ranije korišćene metode radioterapije.

Literatura

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. The Lancet 1997;350(9077):535-540. doi: 10.1016/s0140-6736(97)02250-2
3. Boyce J, Fruchter RG, Nicastrì AD, Ambivavagar P, Reinis MS, Nelson JH. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. Gynecologic Oncology 1981;12(2):154-165. doi: 10.1016/0090-8258(81)90145-1
4. Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL. Determinants of increased risk for

- recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for Stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology* 1989;33(1):34-39. doi: 10.1016/0090-8258(89)90598-2
5. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a gynecologic oncology group study. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2006;65(1):169-176. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.019
 6. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Alberts DS. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(8):1606-1613. doi: 10.1200/jco.2000.18.8.1606
 7. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2001;51(4):880-914. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01749-7
 8. Elshaiikh M, Ljungman M, Ten HR, Lichter AS. *Advances in Radiation Oncology. Annual Review of Medicine* 2006;57(1):19-31. doi: 10.1146/annurev.med.57.121304.131431
 9. Gunderson LL, Tepper JE. *Conformal therapy and intensity-modulated radiation therapy: treatment planning, treatment delivery, and clinical results. U: Clinical Radiation Oncology. Elsevier BV. 2012. str. 287-316* doi: 10.1016/b978-1-4377-1637-5.00015-8
 10. Wagner A, Jhingran A, Gaffney D. Intensity modulated radiotherapy in gynecologic cancers: Hope, hype or hyperbole. *Gynecologic Oncology* 2013;130(1):229-236. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.052
 11. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2006;66(3):654-662. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.05.037
 12. Nuyttens J, Robertson J, Yan D, Martinez A. The influence of small bowel motion on both a conventional three-field and intensity modulated radiation therapy (IMRT) for rectal cancer. *Cancer/Radiothérapie* 2004;8(5):297-304. doi: 10.1016/s1278-3218(04)00086-1
 13. Wang X, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. *Journal of Radiation Research* 2016;57(S1) doi: 10.1093/jrr/rrw047
 14. Mell LK, Mehrotra AK, Mundt AJ. Intensity-modulated radiation therapy use in the U.S., 2004. *Cancer* 2005;104(6):1296-1303. doi: 10.1002/cncr.21284
 15. Cihoric N, Tapia C, Krüger K, Aebbersold DM, Klaeser B, Lössl K. IMRT with 18FDG-PET/CT based simultaneous integrated boost for treatment of nodal positive cervical cancer. *Radiation Oncology* 2014;9(1):83. doi: 10.1186/1748-717x-9-83
 16. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT): Contents. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements 2010 Volume 10, Issue 1, 1 April 2010, Pages NP*, <https://doi.org/10.1093/jicru/ndq002>.
 17. Ting JY, Davis LW. Dose verification for patients undergoing IMRT. *Medical Dosimetry* 2001;26(2):205-213. doi: 10.1016/s0958-3947(01)00059-0
 18. Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Levy L, Eifel PJ. Vaginal Motion and Bladder and Rectal Volumes During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy After Hysterectomy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2012;82(1):256-262. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.024
 19. Wang X, Yu M, Wang J, Zhong R, Shen Y, Zhao Y, Xu F. An assessment of interfractional bladder, rectum and vagina motion in postoperative cervical cancer based on daily cone-beam computed tomography. *Molecular and Clinical Oncology* 2015;4(2):271-277. doi: 10.3892/mco.2015.704
 20. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, Rosen II. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2005;62(4):1195-1203. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.053
 21. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 1995;31(5):1341-1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-c
 22. Barter JF, Soong SJ, Shingleton HM, Hatch KD, Orr JW. Complications of combined radical hysterectomy—Postoperative radiation therapy in women with early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 1989;32(3):292-296. doi: 10.1016/0090-8258(89)90627-6
 23. Mabuchi S, Okazawa M, Isohashi F, Matsuo K, Ohta Y, Suzuki O, Kimura T. Radical hysterectomy with adjuvant radiotherapy versus definitive radiotherapy alone for FIGO stage IIB cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2011;123(2):241-247. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.07.009
 24. Wu K, Zhang WH, Zhang R, Li H, Bai P, Li XG. Analysis of postoperative complications of radical hysterectomy for 219 cervical cancer patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2006 28, pp. 316-319.
 25. Likic IS, Kadija S, Ladjecic NG, Stefanovic A, Jeremic K, Petkovic S, Dzamic Z. Analysis of urologic complications after radical hysterectomy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008;199(6):644-644.

- doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.034
26. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, Egan LJ. Gastrointestinal radiation injury: Symptoms, risk factors and mechanisms. *World Journal of Gastroenterology* 2013;19(2):185. doi: 10.3748/wjg.v19.i2.185
 27. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2014;5(1):15-29. doi: 10.1177/2040622313510730
 28. Pascoe C, Duncan C, Lamb BW, Davis NF, Lynch TH, Murphy DG, Lawrentschuk N. Current management of radiation cystitis: a review and practical guide to clinical management. *BJU International* 2018;123(4):585-594. doi: 10.1111/bju.14516
 29. Beesley V, Janda M, Eakin E, Obermair A, Battistutta D. Lymphedema after gynecological cancer treatment. Prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer* 2007;109(12):2607-2614. doi: 10.1002/cncr.22684
 30. Hui B, Zhang Y, Shi F, Wang J, Wang T, Wang J, Liu Z. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014;24(9):1648-1652. doi: 10.1097/igc.0000000000000292
 31. Portelance L, Chao K, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2001;51(1):261-266. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01664-9
 32. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada S, Fleming G, Roeske JC. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2002;52(5):1330-1337. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02785-7
 33. Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2003;56(5):1354-1360. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00325-0
 34. Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada D, Mundt AJ. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2000;48(5):1613-1621. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00771-9
 35. Naik A, Gurjar OP, Gupta KL, Singh K, Nag P, Bhandari V. Comparison of dosimetric parameters and acute toxicity of intensity-modulated and three-dimensional radiotherapy in patients with cervix carcinoma: A randomized prospective study. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20(5):370-376. doi: 10.1016/j.canrad.2016.05.011
 36. Lujan AE, Mundt AJ, Yamada S, Rotmensch J, Roeske JC. Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2003;57(2):516-521. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00521-2
 37. Liang Y, Bydder M, Yashar CM, Rose BS, Cornell M, Hoh CK, Mell LK. Prospective Study of Functional Bone Marrow-Sparing Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy for Pelvic Malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2013;85(2):406-414. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.044
 38. Du X, Tao J, Sheng X, Lu C, Yu H, Wang C, Pan C. Intensity-modulated radiation therapy for advanced cervical cancer: A comparison of dosimetric and clinical outcomes with conventional radiotherapy. *Gynecologic Oncology* 2012;125(1):151-157. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.12.432
 39. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Yu CY, Wu CT, Chen WC. Adjuvant concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated pelvic radiotherapy after surgery for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Cancer J* 2008 May-Jun;14(3):200-6.
 40. Folkert MR, Shih KK, Abu-Rustum NR, Jewell E, Kollmeier MA, Makker V, Alektiar KM. Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy in intermediate- and high-risk cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2013;128(2):288-293. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.012
 41. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Alberts DS. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(8):1606-1613. doi: 10.1200/jco.2000.18.8.1606
 42. Portelance L, Moughan J, Jhingran A, Miller BE, Salehpour MR, D'Souza D, Gaffney DK. A Phase II Multi-institutional Study of Postoperative Pelvic Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) with Weekly Cisplatin in Patients with Cervical Carcinoma: Two Year Efficacy Results of the RTOG 0418. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2011;81(2):3. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.007
 43. Klopp AH, Moughan J, Portelance L, Miller BE, Salehpour MR, D'Souza D, Jhingran A. Hematologic Toxicity on RTOG 0418: A Phase II Study of Postoperative IMRT for Gynecologic Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2010;78(3):121. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.307