



**T. C.
ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SERVİKS KANSERİ YÜKSEK DOZ HIZLI (HDR)
BRAKİTERAPİSİNDE KONVANSİYONEL VE 3 BOYUTLU
YAKLAŞIMLARA GÖRE YAPILAN PLANLAMALARIN
HEDEF HACİM VE KRİTİK ORGAN DOZLARI AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DAMLA POYRAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Enis ÖZYAR**

İSTANBUL-2017





**T. C.
ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SERVİKS KANSERİ YÜKSEK DOZ HIZLI (HDR)
BRAKİTERAPİSİNDE KONVANSİYONEL VE 3 BOYUTLU
YAKLAŞIMLARA GÖRE YAPILAN PLANLAMALARIN
HEDEF HACİM VE KRİTİK ORGAN DOZLARI AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DAMLA POYRAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Enis ÖZYAR**

İSTANBUL-2017

TEZ ONAYI

Anabilim Dalı: Radyasyon Onkolojisi.

Program: Sağlık Fiziği.

Tez Başlığı: Serviks Kanseri Yüksek Doz Hızlı (Hdr) Brakiterapisinde Konvansiyonel Ve 3 Boyutlu Yaklaşımlara Göre Yapılan Planlamaların Hedef Hacim Ve Kritik Organ Dozları Açısından Karşılaştırılması

Öğrencinin Adı-Soyadı: Damla POYRAZ

Savunma Sınavı Tarihi: 29 / 03 / 2017

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Enis ÖZYAR

Acıbadem Üniversitesi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Enis ÖZYAR

Acıbadem Üniversitesi

Tez Danışmanı

Üye

Doç. Dr. Banu ATALAR

Acıbadem Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Hilal ACAR DEMİR

Medipol Üniversitesi

Üye

Acıbadem Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez yukarıdaki jüri tarafından onaylanmış ve Sağlık Bilimleri Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Uğur Özbek

Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

29.03.2017

Damla POYRAZ

İTHAF

Canım anneannem ve dedem ile canım annem ve babama ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Tez sürecimin en başından sonuna kadar tüm yoğunluğuna rağmen tezime her zaman vakit ayıran, fikirlerime değer verip beni her zaman dinleyen, bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan danışmanım çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Enis ÖZYAR'a ve Gökhan AYDIN'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince tüm bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, her türlü yardım ve desteklerini bizden esirgemeyen bana karşı hep olumlu, hoşgörülü ve anlayışlı davranan çok değerli hocalarım Sayın Doç.Dr.Banu ATALAR'a, Bülent YAPICI'ya ve Görkem GÜNGÖR'e,

Tüm yüksek lisans eğitimi boyunca dostluğunu benden esirgemeyen, her konuda rahatça fikir alışverişinde bulunabildiğim harika çalışma ortamı ve imkanlarını sağlayan ve artık meslektaşım Emre Mustafa KARADEMİR'e ve Mehmet Orbay ASKEROĞLU'na,

Yüksek lisans eğitimine benimle başlayan, beraber geçirdiğimiz ve geçireceğimiz zamanlarda bana güç veren, rahatça bilgi alışverişinde bulunabildiğim dönem arkadaşlarım Melek DEMİR'e, Tutku Çağatay ÇARGA'ya ve Caner ARSLAN'a,

Klinikte bulunduğum süre boyunca bana her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Bilgehan ŞAHİN'e ve İlkay SERBEZ'e,

Eğitim sürecinde ve tezimin son aşamasında bilgilerini paylaşan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Rian DİŞÇİ'ye ve Araş. Gör. Özge PASİN'e,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu zorlu süreç boyunca da yanımda olup eğitimim konusunda hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme özellikle ablam Çağla POYRAZ'a ve kardeşim Haydar POYRAZ'a,

tüm içtenliğimle TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	4
BEYAN.....	5
İTHAF	6
TEŞEKKÜR	7
İÇİNDEKİLER	8
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	11
TABLolar LİSTESİ.....	13
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	14
ÖZET.....	16
SUMMARY	18
1. GİRİŞ VE AMAÇ	20
2. GENEL BİLGİLER.....	22
2.1. Brakiterapi Tanımı	22
2.2. Brakiterapi Tarihçesi	22
2.3. Brakiterapi Radyobiolojisi	23
2.4. Serviks Kanseri	24
2.5. İleri Evre Serviks Kanseri	25
2.6. FIGO Evrelemesi.....	26
2.7. Serviks Kanseri Brakiterapinin Yeri	27
2.8. Serviks Kanseri Kombine Eksternal Radyoterapi ve Brakiterapi Tedavisi.....	28
2.9. Serviks Kanseri Brakiterapisinin Eksternal Radyoterapi ile Birlikte Kullanımı...	30
2.10. Brakiterapi Kaynak Seçimi	31
2.11. ICRU 38 Yaklaşımı.....	33
2.12. ABS Doz Önerileri	37
2.13. GEC-ESTRO Yaklaşımı	38
2.13.1. GEC ESTRO önerileri.....	38
2.14. ICRU 89	38
2.15. 3 Boyutlu Brakiterapi Tedavisinde Doz-Hacim Kavramları.....	39
2.15.1. Gross tumor volume (GTV)	39
2.15.2. Clinic target volume (CTV)	39

2.15.2.1. High risk-CTV (HR CTV)	39
2.15.2.2. Intermediate risk-CTV (IR CTV)	39
2.15.2.3. Low risk-CTV (LR CTV).....	39
2.15.3. Organ at risk (OAR)	39
2.15.4. Planning target volume (PTV)	40
2.16. Brakiterapi Doz Normalizasyonu ve Optimizasyonu.....	40
2.16.1. Normalizasyon	41
2.16.1.1. Nokta normalizasyonu	41
2.16.1.2. Volüm normalizasyonu	41
2.16.2. İleri planlama.....	42
2.16.2.1. Kaynak durma pozisyonu ve sürelerinin manuel olarak optimize edilmesi	42
2.16.2.2. Grafik optimizasyon	42
2.16.2.3. Geometrik optimizasyon	42
2.16.2.4. Nokta optimizasyon.....	42
2.16.3. Ters planlama	42
2.16.3.1. Volümetrik optimizasyon	42
2.17. Üç Boyutlu Konformal Brakiterapiye Geçiş.....	43
2.18. Brakiterapide Hesaplama Yöntemi	46
2.18.1. TG-43 protokolü.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. Araç ve Gereçler.....	48
3.1.1. Sonradan yüklemeli HDR brakiterapi cihazı	48
3.1.2. Brakiterapi cihazı kontrol ünitesi	49
3.1.3. BT ve MRG uyumlu aplikatör	50
3.1.4. Tedavi planlama sistemi	51
3.1.5. Bilgisayarlı tomografi	51
3.1.6. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	52
3.1.7. Siemens ARCADIS Orbic C-arm röntgen cihazı.....	53
3.1.8. Pozitron emisyon tomografi (PET)	54
3.1.9. IBM SPSS 23 istatistik programı	55
3.2. YÖNTEM.....	56

3.2.1. Hastaların belirlenmesi.....	56
3.2.2. Hastaların tedaviye hazırlanması.....	56
3.2.3. Tedavi planlama sistemi (TPS)	57
3.2.3.1. Üç boyutlu konformal brakiterapi tedavi planlaması	59
3.2.3.2. ICRU noktalarının belirlenmesi ve 2 boyutlu planların hazırlanması.....	61
3.2.3.3. 3B volümetrik optimizasyon ile planların hazırlanması.....	62
4. BULGULAR.....	64
4.1. Hedef Hacim (HR CTV) Açısından 2B Planların Değerlendirilmesi	68
4.2. Kritik Organlar Açısından 3B Planlamaların Değerlendirilmesi	71
4.2.1. Mesane için D_{2cc} dozlarının değerlendirilmesi.....	72
4.2.1.1. Mesane dozu ve hedef hacmi arasındaki ilişki	73
4.2.1.2. Mesane dozu ve mesane hacmi arasındaki ilişki	76
4.2.2. Rektum için D_{2cc} dozlarının değerlendirilmesi	78
4.2.2.1. Rektum dozu ve hedef hacmi arasındaki ilişki.....	80
4.2.2.2. Rektum dozu ve rektum hacmi arasındaki ilişki	83
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	86
6. KAYNAKLAR	91
7. EKLER.....	96
7.EK 1. Özgeçmiş.....	96

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. EBRT’de uzaklıkla doz dağılımı değişimi(sol grafik)-BRT’de uzaklıkla doz dağılımı değişimi (sağ grafik);(ICRU 89)	23
Şekil 2-2. BRT alan ve almayan hastaların yıllara göre sağkalım oranları (K. Han MD, 2013)	28
Şekil 2-3. Sol tarafta serviksin bölümleri ve epitel yapısının şematik görünümü; sağ tarafta serviksin ve pelvik yapıların sagittal plan MRG kesitsel görünümü	29
Şekil 2-4. Pelvis lenf nodlarının MRG anatomisi	29
Şekil 2-5. A,B ve H noktaları tanımlamaları (ICRU 38)	35
Şekil 2-6.Rektum ve mesane referans noktalarının gösterimi (ICRU 38)	36
Şekil 2-7.Lenfatik trapezoidi ve trapezoid noktaları (ICRU 38).....	36
Şekil 2-8. Pelvik duvarı referans noktası (ICRU 38)	37
Şekil 2-9. GEC ESTRO’ya göre hedef hacim tanımlamaları (GYN GWG I 2004) ..	40
Şekil 2-10. GEC ESTRO’ya göre hedef hacim tanımlamaları (GYN GWG IV 2011)	40
Şekil 2-11. BRT uygulanan hastada BT görüntüsü.....	44
Şekil 2-12. BRT uygulanan hastada MRG görüntüsü.....	44
Şekil 2-13.TG-43 doğrusal kaynak yaklaşımı.....	47
Şekil 3-1.VariSource™ IX (Varian) sonradan yüklemeli brakiterapi cihazı	49
Şekil 3-2. Brakiterapi cihazı kontrol ünitesi	50
Şekil 3-3. BT ve MRG uyumlu tandem çift ovoid seti	50
Şekil 3-4 Siemens Somatom Force BT cihazı.....	52
Şekil 3-5 Siemens Magnetom Avanto MRG cihazı	53
Şekil 3-6. Siemens ARCADIS Orbic C-arm röntgen cihazı	54
Şekil 3-7. Tandem çift ovoid aplikatör yerleşimi (Koronal pelvis ve lateral pelvis görüntüsü)	57
Şekil 3-8. Hasta planlarının konturlanması	59
Şekil 3-9. Aplikatörlerin planlamada tanımlanması.....	60
Şekil 3-10. Aplikatör geometrisinin tanımlanması	60
Şekil 3-11. A noktası referans alınarak yapılan planlama.....	61
Şekil 3-12. 3B konformal planlamaların doz dağılımı.....	61

Şekil 3-13. A noktasına göre planlama (Sağda) ile 3B konformal planlamalarda kaynak durma pozisyonları ve sürelerinin dağılımı (Solda)	62
Şekil 3-14. 3B BRT planlamalarının DVH değerlendirilmesi	63
Şekil 3-15. 3B volümetrik optimizasyon	63
Şekil 4-1. BRT planlama teknikleri	64
Şekil 4-2. 2B konvansiyonel planlama açısından değerlendirme	65
Şekil 4-3. 3B planlama teknikleri arasında D_{2cc} rektum ve mesane açısından değerlendirme.....	65
Şekil 4-4. 2B konvansiyonel planlamalarda D_{90} HR CTV dozları ile HR CTV hacimlerinin arasındaki ilişki	69
Şekil 4-5. 2B konvansiyonel, 3B konformal ve volümetrik optimizasyon yapılan BRT planlamalarında D_{2cc} ’lik mesanenin aldığı dozlar	72
Şekil 4-6. 3B planlarında D_{2cc} mesane dozlarının hedef hacim ve mesane hacim ilişkisi.....	74
Şekil 4-7. 2B konvansiyonel, 3B konformal ve volümetrik optimizasyon yapılan BRT planlamalarında D_{2cc} ’lik rektumun aldığı dozlar.....	79
Şekil 4-8. D_{2cc} rektum dozlarının 3B planlarının hedef hacim ve rektum hacim ile ilişkisi.....	81

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1. Erken evre serviks kanserinde önerilen eksternal radyoterapi (EBRT) ve yüksek doz hızlı brakiterapi (HDR) dozları (ABS önerileri)	31
Tablo 2-2. Lokal ileri evre serviks kanserinde önerilen eksternal radyoterapi (EBRT) ve yüksek doz hızlı brakiterapi (HDR) dozları (ABS Önerileri)	31
Tablo 2-3: Brakiterapide kullanılan radyoaktif kaynaklar	32
Tablo 4-1. 25 hasta için 2B konvansiyonel 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında hedef ve kritik organların aldığı dozlar.....	66
Tablo 4-2. 2B konvansiyonel planlama ve 3B konformal planlamalarda D_{90} HR CTV aldığı doz değerleri.....	70
Tablo 4-3. 2B konvansiyonel planlamada D_{90} HR CTV'nin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.....	71
Tablo 4-4. 3B konformal ve volümetrik optimizasyon ile 25 hastaya yapılan BRT planlamalarında D_{2cc} 'lik mesanenin aldığı dozlar.....	73
Tablo 4-5. Grup I ve II planlamalar D_{2cc} mesane dozunun HR CTV hacmi arasındaki ilişki.....	75
Tablo 4-6. D_{2cc} mesane dozlarının Grup I ve II için ve 3B planlamalarının karşılaştırılması	76
Tablo 4-7. D_{2cc} mesane dozlarının 3 boyutlu planlamalarının mesane hacim ile ilişkisi	77
Tablo 4-8. D_{2cc} mesane dozlarının Grup I ve II için ve 3B planlamaların karşılaştırılması	78
Tablo 4-9. 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon ile 25 hastaya yapılan BRT planlamalarında D_{2cc} 'lik rektumun aldığı dozlar	80
Tablo 4-10. Grup I ve II planlamalarda D_{2cc} rektum ile HR CTV arasındaki ilişki ..	82
Tablo 4-11. D_{2cc} rektum dozlarının hedef hacmi açısından karşılaştırılması.....	82
Tablo 4-12. 3B planlamalarda D_{2cc} rektum dozlarının rektum hacmi ile ilişkisi.....	84
Tablo 4-13. D_{2cc} rektum dozlarının Grup I ve II için ve 3B planlamaların karşılaştırılması	85

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

2B: 2Boyutlu

3B: 3Boyutlu

ABS: Amerikan Brakiterapi Topluluğu

BRT: Brakiterapi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Co-60: Kobalt-60

Cs-137: Sezyum-137

CTV: Klinik Hedef Hacim (Clinic Target Volume)

D_{2cc}: 2cc'lik hacmin aldığı doz

D₉₀: %90'lık hacmin aldığı doz

EBRT: Eksternal Radyoterapi

FDG, F-FDG: 18-fluorodeoksiglukoz

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

GEC-ESTRO: Groupe Europe'en Curietherapy-European Society of Therapeutic Radiation Oncology

GTV: Makroskopik Hedef Hacim (Gross Target Volume)

GWG: Gynecological Working Group

HDR BRT: Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi

HPV: Human Papilloma Virus

HR CTV: Yüksek Risk CTV

HVL: Yarı Değer Kalınlığı (Half Value Layer)

ICRU: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçüm Komisyonu (International Commission on Radiation Units and Measurements)

IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

IR CTV: Düşük Risk CTV

Ir-192: İridyum-192

KOFPLAN: Konformal

KONPLAN: Konvansiyonel

LDR BRT: Düşük Doz Hızlı Brakiterapi

MDR: Orta Doz Hızlı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

OAR: Risk altındaki Organlar (Organ At Risk)

PDR: Pulsu Doz Hızlı

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PTV: Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume)

TPS: Tedavi Planlama Sistemi

ULDR: Çok Düşük Doz Hızı

VMAT: Volumetrik Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy)

VOLPLAN: Volümetrik Optimizasyon



ÖZET

Lokal ileri serviks kanseri brakiterapisinde farklı tedavi planlama teknikleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada tandem-çift ovoid uygulaması yapılmış hastaların 3B görüntüleri kullanılarak konvansiyonel(KONPLAN), konformal(KOFPLAN) ve volümetrik optimizasyon(VOLPLAN) planlamaları yapılmıştır. Planlamalar hedef ve kritik organ dozları açısından karşılaştırılmıştır. KONPLAN için ICRU-38 raporunda belirtilen A noktasına reçetelendirilmiş olup hedef hacim için $D_{90}HR-CTV$ değerlerine bakılmıştır. GEC-ESTRO önerilerine göre 3B planlamalarda hedef hacim için $D_{90}HR-CTV$ değeri; rektum ve mesane için ise D_{2cc} 'lik hacimlerin aldığı dozlar bakılmıştır. KONPLAN'da HR CTV'nin aldığı doz ile hedef hacim arasındaki ilişki incelenmiştir. Reçetelendirme dozu 7Gy olarak verildiğinde $D_{90}HR-CTV$ 'nin dozunun 623,6-1389,7cGy arasında doz aldığı görülmüştür. Özellikle 21cc altı hacimlerde HR-CTV'ye gereksiz yere fazla doz verildiği görülmüştür. KOFPLAN ile VOLPLAN planlamalarında rektum ve mesane dozları; yanısıra planlama tekniği ile hedef hacim ve kritik organların hacimlerine göre aldıkları doz açısından incelenmiştir. 3B planlama tekniği ve hedef hacim büyüklüğünün, rektum ve mesane dozunu etkileyen bir parametre olmadığı gözlemlenmiştir. Mesane dozları ile mesane hacmi arasındaki ilişki incelendiğinde planlama tekniğinin mesane dozunu etkileyen bir parametre olmadığı gözlemlenmiştir($p=0,68$). Rektum dozları ile rektum hacmi ilişkisi incelendiğinde rektum hacmi 60cc'den fazla olduğunda arada istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür($p=0,007$). Büyük hacimli rektumun korunmasının KOFPLAN ile VOLPLAN'lara göre daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, KONPLAN'larda, HR-CTV'nin yüksek doz almasının sebebi A noktasının HR-CTV'nin oldukça dışında olmasından kaynaklanmaktadır. HDR brakiterapisinde dozun hacime göre reçetelendirilmesi standart bir noktaya (A noktası) göre belirlenmesine göre hedef ve kritik organ dozları açısından daha sağlıklıdır. Özellikle brakiterapi uygulamasında HR-CTV'nin 21cc den küçük olduğu durumlarda normal dokuların gereksiz yüksek doz alması ve bunun sonucunda komplikasyon gelişme riski bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Brakiterapi, konformal, konvansiyonel, serviks, volümetrik optimizasyon



SUMMARY

Several treatment planning techniques are used in brachytherapy of locally advanced cervical cancer. In this study we aimed to compare 2-dimensional conventional(CONV), 3-dimensional conformal(CONF) and 3-dimensional volumetric optimized(VOL) treatment plans of patients treated with tandem-ovoid applicators. Plans are compared in terms of target and critical organ doses. In 25 locally advanced cervical cancer patients doses were prescribed to the A point for CONV plans according to ICRU-38 report. $D_{90\text{HR-CTV}}$ doses were calculated thereafter. The $D_{90\text{HR-CTV}}$ doses for target volume and $D_{2\text{cc}}$ doses for rectal and bladder was calculated according to GEC-ESTRO recommendations. We calculated HR-CTV doses for CONV plans and relation between the target volume and HR-CTV dose was investigated. When the prescribed dose was set to be 7Gy, we found that $D_{90\text{HR-CTV}}$ dose ranged between 623,6 – 1389,7cGy. Exclusively, for tumors less than 21cc during brachytherapy, unnecessary high doses were given to the HR-CTV. We have also evaluated rectal and bladder doses as well as analysed relation between target doses and critical organ volumes for CONF and VOL plans. We could not find any relation between 3-dimensional treatment technique and critical organ volumes in terms of rectal and bladder doses for CONF and VOL treatment plans. We could not find any relation between bladder doses and bladder volume in terms of type of 3-dimensional plans($p=0.68$). When we evaluated the relation between rectal doses and rectal volume, we observed a statistically significant difference for patients with rectal volume more than 60cc($p=0.007$). We found CONF technique more successful compared to VOL plans in terms of rectal protection. As a conclusion, the main reason for unnecessarily high doses for HR-CTV in patients treated with CONV plans is the location of A point much far away from the tumor. It is much more healthier and safer to prescribe the dose according to the tumor volume instead of A point in terms of target and critical organ doses. Exclusively, for tumors less than 21cc, during brachytherapy, there is a high risk of

unnecessary dose exposure to the critical structures like bladder and rectum which may cause late complications.

Keywords: Brachytherapy, conformal, conventional, cervix, volumetric optimisation.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yakından tedavi olarak tanımlanan brakiterapi (BRT) jinekolojik kanserlerin içinde özellikle lokal ileri hastalıkların tedavisinde önde gelen bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Tek başına eksternal radyoterapi, büyük tümörlerde düşük kontrol oranı sağlamasından dolayı BRT ile birlikte kombine kullanılması tümörlerin kontrol oranlarını yükseltmiştir. BRT tedavisinde en büyük avantaj; hedef hacime yüksek doz uygulayabilmek ve hızlı doz düşüşü sayesinde çevre kritik organları koruyabilmektir.

Amerikan Brakiterapi Topluluğu (ABS)'nın yaptığı öneriler doğrultusunda; yüksek doz hızlı brakiterapi (High Dose Rate Brachytherapy-HDR BRT) ve düşük doz hızlı brakiterapi (Low Dose Rate Brachytherapy-LDR BRT) uygulamaları ile dozlar standardize edilmiştir. BRT'de kullanılan uygulamalar, kaynaklar, aplikatörler, referans noktaları merkezden merkeze farklı olduğu için Uluslararası Radyasyon Ölçümleri ve Birimler Birliği (ICRU) 38 numaralı raporunda ortak tanımlama prosedürü önerilmiştir. 2000'li yıllarda görüntü kılavuzluğunda 3B (3 Boyutlu) BRT planlamaları ile birlikte klinikler arasında standart bir protokol oluşturmak için 'The Groupe Europe' en Curietherapy-European Society of Therapeutic Radiation Oncology' (GEC-ESTRO) farklı merkezlerden doktor ve fizikçilerden oluşan jinekolojik çalışma grubu (Gynecological Working Group, GWG) kurmuştur. 2016 yılında ICRU 38 ve GEC ESTRO çalışma grubunun yayınladığı makalelerin hepsinin bir arada bulunduğu ve gerekli güncellemeleri içeren ICRU 89 raporu yayınlanmıştır.

Günümüzde HDR BRT uygulanma kolaylığı, tedavi süresinin kısa olması, hastaneye yatış gerekmemesi, radyasyona maruz kalma riskinin en aza inmesi, küçük kaynaklar kullanılması ve doz optimizasyonuna olanak sağlaması gibi avantajlarından dolayı LDR BRT'sine göre daha çok tercih edilmektedir.

Bu çalışmada; tanımlanan hedef ve kritik organ hacimleri için 3 boyutlu görüntüler kullanarak konvansiyonel ve hacimsel planlamalar yapılmıştır. Konvansiyonel planlamada ICRU 38’de belirtilen A ve B noktaları için planlama; hacimsel olarak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleriyle birlikte 3 boyutlu tedavi planına hem geometrik hem de hacimsel optimizasyon uygulanmış ve planlamalar doğrultusunda hedef ve kritik organ dozları açısından karşılaştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Brakiterapi Tanımı

BRT; radyoaktif kaynakların tedavi edilecek dokunun içine (intertisiyel), vücut boşluklarına (intrakaviter) veya yakınına (yüzeyel) yerleştirilmesiyle yapılan radyoterapi tedavi yöntemidir.

Bu tedavi hastadan 80-100 cm uzakta olduğu eksternal tedavinin aksine yakın mesafeden yapılmaktadır. Eksternal radyoterapiden farkı organ boşlukları içine veya tümörlü doku içi ve çevresine yerleştirilen geçici ya da kalıcı radyoaktif kaynaklardan uzaklaştıkça hızlı doz düşmesi olur, böylece kaynağın içine veya yakınına yerleştirildiği tümör bölgesine yüksek doz verilirken çevre normal dokuların azami korunması mümkün olmaktadır.

2.2. Brakiterapi Tarihçesi

BRT, 1898’de Madam Curie’nin radyumu (Ra) keşfetmesinden çok kısa bir süre sonra kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1,2). İlk kez 1901 yılında Dr. Donlos ve Dr. Block bir miktar radyumu yüzeyel aplikatörlere yerleştirilerek deri kanserleri tedavisinde kullanmıştır. Jinekolojik kanserlerin tedavisinde ise ilk kez 1903’te Doderlein tarafından inoperabl uterus kanseri hastasında ilk intrakaviter uygulamayı gerçekleştirmiştir. 1920’li yıllarda BRT’de kullanılmak üzere radyum, iğne ve tüpleri geliştirilmiş, 1930’lu yıllarda tedavi planlamasında Manchester yöntemi egemen olmuştur. 1948’de Kobalt-60, 1952’de Talyum-182 iğnelerinin ve Altın tohumlarının, 1954’te İridyum-192 kaynaklarının BRT’de kullanılmaya başlanmasından sonra, sonradan yüklemeli cihazlar tedaviye girmiştir. 1960’lı yıllarda lokal ileri evre serviks kanserinde BRT, eksternal RT ile birlikte rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır.

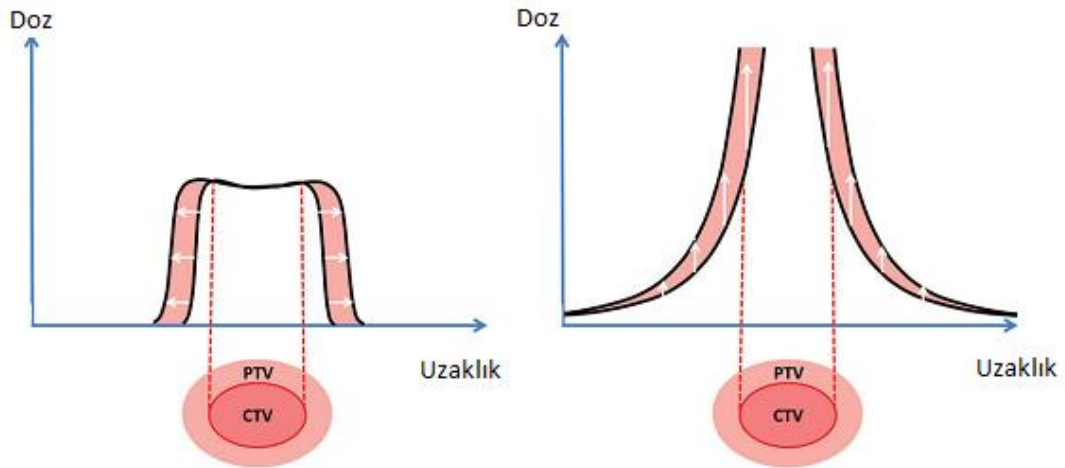
Ülkemizde ise BRT’nin bilimsel anlamda uygulanmaya başlanması 1933 yılında kurulan İstanbul Üniversitesi Radyoloji Enstitüsü’nde gerçekleştirilmiştir. Türkiye’de ilk tedavi “Cathetron” adlı sonradan yüklemeli tedavi cihazı ile 1969

yılında başlamıştır. Uzun yıllar düşük doz hızlı intrakaviter tedavilerle başarılı sonuçlar alınmıştır. Günümüzde uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli HDR brakiterapi tedavi cihazlarında radyoaktif element olarak kullanılan Ir-192 ilk defa Ulrich Henschke tarafından 1958 yılında iğne kaynak olarak kullanılmıştır. 1960’larda Ir-192 tel şeklinde HDR brakiterapi cihazlarında kullanılmaya başlanmıştır.

2.3. Brakiterapi Radyobiolojisi

Eksternal Radyoterapi (EBRT) ve BRT tedavilerinin sonucu belirlenirken radyoterapinin biyolojik etkileri (hedef hacme, fraksiyonuna, doz dağılımı) önem taşımaktadır.

EBRT’de tedavi hacmi genellikle büyüktür ve tedavi hacim içinde doz değişimi homojendir (Şekil 2-1). Brakiterapide tanımlanan hedef hacim küçüktür ve EBRT’nin tersine doz dağılımı çok heterojendir (3,4,42).



Şekil 2-1. EBRT’de uzaklıkla doz dağılımı değişimi (sol grafik)-BRT’de uzaklıkla doz dağılımı değişimi (sağ grafik) ;(ICRU 89)

2.4. Serviks Kanseri

Serviks, uterusun alt kısmına verilen addır. Serviks üreme sistemimizin bir parçası olup; uterus ve vajinayı birleştiren iki kısımdan oluşmaktadır. Dış kısmı ektoserviks; iç kısmı endoserviks olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2-3). Serviksin iç ve dış kısımlarında iki farklı tip doku bulunmakta olup ve serviks kanserin çoğu bu iki kısmın birleştiği yerde başlamaktadır.

Serviks kanseri birdenbire ortaya çıkmamaktadır. Sonradan kansere dönüşecek olan değişiklikler genellikle yıllar sonra oluşmaktadır. Çoğu serviks kanseri kadında bu kanser öncesi değişiklikler kaybolabilir. Serviks kanseri tedavisi almış her hasta için bu değişiklikler önlenmiş olacaktır.

Serviks kanseri taranmasında kullanılan Pap smear testi sayesinde son yıllarda serviks kanserli kadın sayısı azalmıştır ve bugün için kadınlardaki kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır. Pap smear testinin rutin olarak kullanılmadığı ülkelerde ise bu kansere daha sık rastlanılmaktadır Serviks kanseri düzenli aralıklarla tarama ile önlenabilen tek jinekolojik kanser tipidir. Pap smear testi ile servikste kanser öncesi yani henüz kansere dönüşmemiş değişikliklerin saptanması sağlanır. Son 50 yıl içerisinde Pap smear testinin kullanımı sayesinde; bu kanserden ölümleri %74 oranda azaltmıştır (5). Serviks kanseri genellikle 35-55 yaşları arasında görülmektedir ve 20 yaşın altında çok rastlanılmamaktadır. 65 yaşın üstünde kanser gelişimi riski olduğundan; Pap smear testi 18 yaşın üzerindeki tüm kadınlarda düzenli olarak 70 yaşına kadar yapılması erken teşhis açısından önemlidir. Serviks kanserli kadınların ve lezyonların hemen hemen çoğunda HPV (Human Papilloma Virus) denilen cinsel yolla geçen virüs saptanır. Günümüzde bu virüse karşı geliştirilen aşılardan serviks kanserinin önlenmesinde etkili olacağı düşünülmektedir. Cinsel yönden aktif her kadın için bu aşının yapılması çok önemlidir.

2.5. İleri Evre Serviks Kanseri

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evrelemesi klinik bir evrelemedir. Tümörün kompartmanlara, yayılımına ve rezektabilitesine dayanır.

Primer tümörün boyutunu ve yayılımını değerlendirmek hastalığın yönetim planını belirlemekte en önemli basamaktır. Bu değerlendirme klinik FIGO evrelemesi, cerrahi evreleme (laparoskopik ve laparotomik) ve görüntüleme yöntemleri ile MRG, pozitron emsiyon tomografi (PET) ve BT ile yapılabilir.

Ağırlıklı olarak genel anestezi altında muayeneye dayanan klinik evreleme hastalığın yayılımının sınırlarını belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu da 5 yıllık sağ kalım oranlarında önemli farklılığa yol açmıştır. Genel anestezi altında muayene dışında endoserviks küretej, histeroskopi, sistoskopi, rektoskopi uygulanabilir; akciğer grafisi, intravenöz piyelografi, kemik görüntülenmesi, tam kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyon testleri de yapılmalıdır (6). 1970'lerde araştırmacılar radyoterapinin sınırlarını belirlemek için cerrahi evreleme düşüncesini ortaya atmışlardır. Lenfatik yayılım serviks kanserin ana metastaz yollarından biridir ve ileri evre serviks kanserinde lenf nodu tutulumu sık görülmektedir: Önce pelvis daha sonra paraaortik lenf nodları tutulur.

Nodal tutulum FIGO evrelemesinde göz önüne alınmamasına rağmen, serviks kanserinde özellikle paraaortik lenf nodu tutulumu sağkalım üzerine olumsuz etki yapmaktadır, paraaortik lenf nodu metastazı tümör evresi, hacmi ve lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir.

FIGO evrelemesinde göz önüne alınmasa da sağkalım üzerine önemli etkisi nedeniyle tedavi planları yapılmadan önce BT, MRG ve PET gibi görüntüleme yöntemleri ile birlikte lenf nodu tutulumu değerlendirilmektedir. BT ve MRG bulgularının postoperatif histopatolojik sonuçlar ile uyumu değişkenlik gösterir (7).

MRG lenf nodu tutulumunu göstermesi açısından %80-93 gibi yüksek derecede doğruluk göstermektedir ancak tümöral lenf nodları ile hiperplastik lenf nodlarının ayırmanın güçlüğü, mikrometastazların var olabileceği olasılığı bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır (8).

PET radyoaktif işaretlenmiş moleküllerin kullanıldığı bir görüntüleme tekniğidir. Serviks kanserinde kullanılan PET görüntüleme tekniklerinin çoğu 18-fluorodeoksiglukoz (F-FDG veya FDG) ile gerçekleştirilmiştir. Ancak FDG malign hücreler için spesifik değildir, makrofaj, fibroblast gibi proliferatif ve inflamatuvar hücrelerde ve granülasyon dokularında yüksek FDG tutulumu olabilir (9). Bugün serviks kanseri evrelemesi ve radyoterapi tedavi planlamasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Lokal ileri serviks kanserde primer lenf nodu değerlendirilmesinde, tedavinin monitörizasyonunda ve nüksün tespitinde kullanabilir olmasına rağmen, erken evrelerde, küçük lezyonlarda ve BT/MRG lenf nodunun negatif olduğu vakalarda kullanımı sınırlıdır (10,11).

Cerrahi evreleme preoperatif evreleme teknikleri kullanılarak ortaya konamayan pelvis ve paraaortik lenf nodu tutulumunun tespit edilmesinde altın standarttır.

Sonuçta: cerrahi evreleme lokal ilerlemiş serviks kanserlerinde pozitif nodları ortaya koymada ve bulky lenf nodlarını çıkarılmasını sağlamada faydalı olmakla beraber hastalısız sağkalım üzerine olumlu etkisi henüz ortaya konmamıştır.

2.6. FIGO Evrelemesi

- Evre I: Servikal karsinom servikste sınırlı
 - IA: Sadece mikroskop ile invaziv karsinoma tanısı. Stromal invazyon bazal epitelden itibaren maksimum derinlik 5 mm, horizontal yayılım 7 mm veya daha az. Vasküler, venöz ve lenfatik yayılım sınıflandırmayı etkilemez.
 - IA1: Ölçülen stromal invazyon derinlik olarak 3 mm'den az ve horizontal yayılım 7 mm veya daha az
 - IA2: Ölçülen stromal invazyon 3-5 mm'den büyük olmayan ve horizontal yayılım 7 mm veya daha az.
 - IB: Muayene esnasında gözle görülebilen kanser
 - IB1: 4 cm ve 4 cm'den daha küçük görülebilir lezyon

- IB2:4 cm'den daha büyük görülebilir lezyon
- Evre II: Servikal karsinom uterus dışına yayılmış ama pelvis duvar veya vajina üçte biri hariç
 - IIA: Parametrial invazyon olmadan vajinal uzanım olması
 - IIA1: 4 cm ve daha küçük görülebilir lezyon
 - IIA2: 4 cm'den daha büyük görülebilir lezyon
 - IIB: Parametrial invazyonlu tümör
- Evre III: Tümör pelvis duvara veya vajinanın üçte biri dahil yayılmıştır ve/veya tümör hidronefroza veya böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olur.
 - IIIA: Tümör vajinanın alt üçte birine yayılır, Pelvis duvara uzanım yok.
 - IIIB: Tümör pelvis duvara uzanır ve/veya hidronefroz, böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olur.
- Evre IVA: Tümör mesane veya rektum mukozasını invaze eder ve/veya gerçek pelvis dışına uzanır (12).

2.7. Serviks Kanserinde Brakiterapinin Yeri

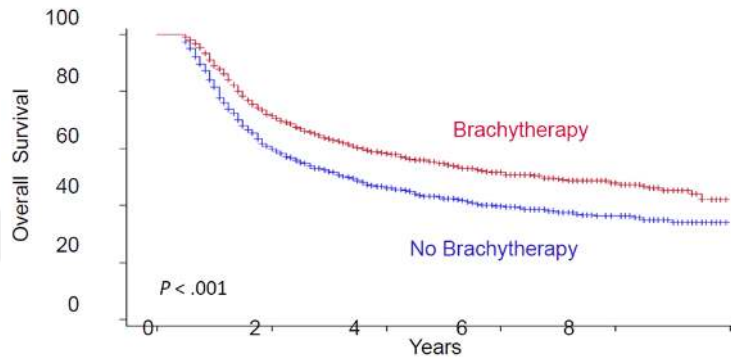
Serviks kanserinde EBRT çok önemli yere sahiptir. Cerrahi yapılmış olgularda sıklıkla tek başına BRT kullanılırken, cerrahi yapılamayan olgularda EBRT sonrası BRT yapılmaktadır.

Erken evre serviks kanserinde cerrahi ve EBRT eşdeğer sağkalım oranları elde edilmekte; ileri evre serviks kanserlerinde lokal kontrol EBRT ile sağlanmaktadır (Perez CA, Kao MS).

Çok erken evrelerde BRT tek başına kullanılırken, ileri evrelerde EBRT ile birlikte yüksek kür oranı sağlamaktadır (Perez CA, Kuske RR, Camel HM). Günümüzde evre IA1-IA2 hastalarda sadece BRT, evre IB1 hastalarda EBRT ile BRT birlikte kullanılmaktadır. Evre IB2-IVA hastalarda ise eş zamanlı kemoradyoterapi kullanılmaktadır.

Erken evre serviks kanseri hastalarda radikal cerrahi sonrasında parametrijal tutulum, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu metastazı ve derin stromal invazyon varsa postoperatif EBRT uygulanmaktadır.

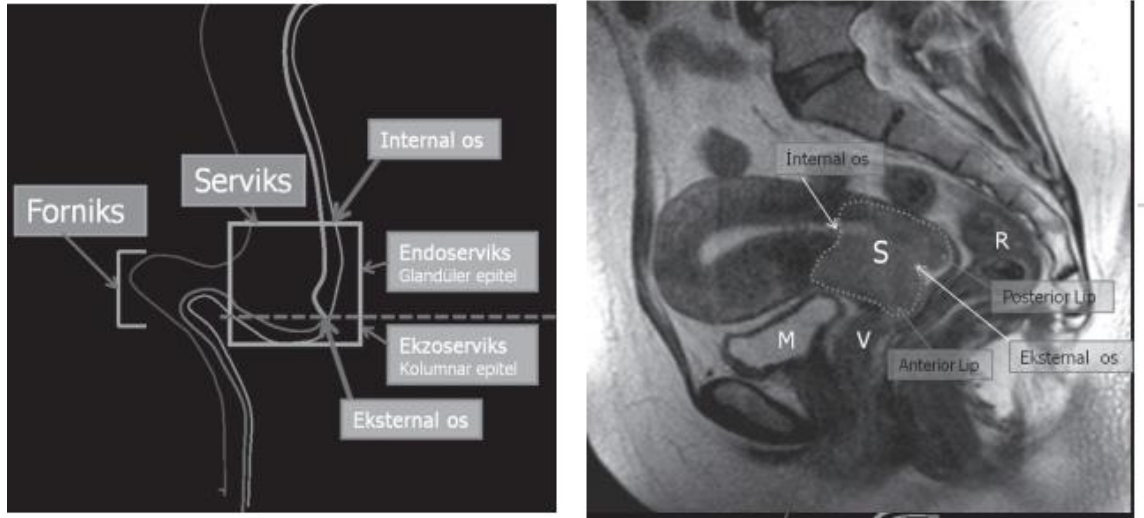
Katy Han bir çalışmasında (şekil 2-2) BRT tedavisi almış ve BRT tedavisi almayan hastaların sağkalım oranlarına baktığında BRT'nin lokal kontrol etkisi daha fazla olduğunu gözlemlemiştir.



şekil 2-2. BRT alan ve almayan hastaların yıllara göre sağkalım oranları (K. Han MD, 2013)

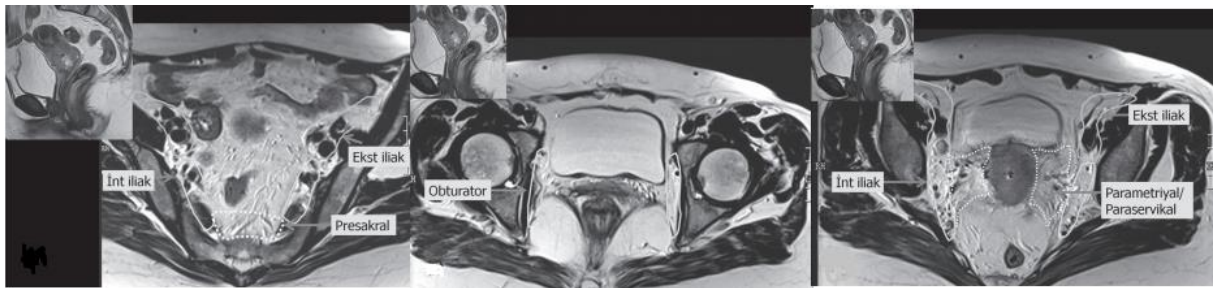
2.8. Serviks Kanseriinde Kombine Eksternal Radyoterapi ve Brakiterapi Tedavisi

Serviks kanserinde lenf nodlarındaki mikrosopik hastalık, genellikle 1,8-2Gy fraksiyon dozları ile toplam 45-50 Gy'lik EBRT dozu ile kontrol edilebilmektedir. Evre IB-IVA serviks kanseri hastalarda eksternal, internal, ana iliak ve presakral lenf nodları da (şekil 2-4) ışınlanmalıdır. Alt alanın sınırı, vajinal yayılım yoksa obturator foramenin alt sınırına, vajinal tutulum varsa introitusa kadar uzatılmalıdır. Kemik pelviste 1,5-2 cm'lik lateral sınır yeterlidir. Eğer posterior vajinal duvar tutulumu varsa, perirektal lenf nodları da ışınlanmalıdır. 1/3 alt vajen tutulumunda inguinal lenf nodları da alan içine eklenmelidir. EBRT sonrasında, parametrijal tutulum hala varsa, bu bölgeye 6-10Gy boost (ek doz) uygulanmalıdır (13,14).



Şekil 2-3. Sol tarafta serviksin bölümleri ve epitel yapısının şematik görünümü; sağ tarafta serviksin ve pelvik yapıların sagittal plan MRG kesitsel görünümü

EBRT hastalarında riskli organlar belirlenir sonrasında lenf nodları çizilmektedir. Riskli organlar içinde; ince barsak, rektum, mesane, böbrekler ve femur başları bulunmaktadır. Radyoterapi planlamalarında genelde kutu tekniği kullanılır, gantry açıları 4 alan (0, 90, 180, 270) 15 MV foton ışınları ile uygulanır (Akine ve ark.,1983) Son yıllarda IMRT (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) ve VMAT (Volumetrik Ark Terapi) kullanılmaktadır (14).



Şekil 2-4. Pelvis lenf nodlarının MRG anatomisi

Serviks kanserlerinde eksternal radyoterapinin brakiterapi ile birlikte uygulanması önem taşımaktadır. İntrakaviter BRT’de iridyum (Ir-192), kobalt (Co-60) veya sezyum (Cs-137) kullanılmaktadır. Sonradan yüklemeli brakiterapi

uygulamalarında tedavi ekibi daha az radyasyona maruz kaldığından, birçok merkezde uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli yöntemler yaygın kullanılmaktadır.

Genellikle HDR’de (yüksek doz hızlı) Ir-192 ve Co-60 kaynakları tercih edilmektedir. Günümüzde birçok klinisyen HDR brakiterapiyi tercih etmektedir. Tedavi süresinin kısalığı, uzun süre yatamayacak hastalarda tedavi olanağı sağlaması, tedavi sırasında aplikatör oynama riskinin daha az olması, hospitalizasyona gerek kalmaması ve tedavi masrafının azalması, daha fazla hastayı tedavi edebilme olanağı sağlaması ve hekimlerin ve yardımcı personelin radyasyona maruziyetinin en aza indirilmesi en önemli yararlarıdır (15). BRT serviks kanseri radyoterapisinde komşu organları koruyarak uterusu yüksek doz ile kür ile elde edilmesinde kritik komponenttir. Tümör kontrolü için gerekli olan ve yalnız EBRT ile riskli organlar korunarak verilmesi mümkün olmayan paraservikal bölgeye 85 Gy EQD₂ üstündeki dozun verilmesini sağlar.

2.9. Serviks Kanser Brakiterapisinin Eksternal Radyoterapi ile Birlikte

Kullanımı

Serviks kanseri hastalarda toplam tedavi süresi 8 haftayı geçmemelidir.(ABS önerileri). Tedavi süresinin uzamasının lokal kontrol ve genel sağkalım süreleri üzerinde olumsuz etkisi vardır. Ancak tümör büyüklüğü ya da başka nedenlerle brakiterapinin eksternal radyoterapi sonrası uygulanması gereken hastalarda tedavi süresindeki uzamalar kabul edilebilmektedir (16,17).

Tanı anında tümör büyüklüğünün fazla olması ve brakiterapi uygulamasının tümörün uygulama yapılmasına mücade etmemesi gibi nedenlerle brakiterapi eksternal radyoterapi bitiminden sonra ya da eksternal tedaviye başladıktan ve tümörde cevap elde edilmesinden sonra yaklaşık 4. haftadan sonra uygulanmaya başlanması tavsiye edilir. BRT’nin vajinal geometrisi uygun hastalarda eksternal radyoterapi sırasında veya eksternal radyoterapi bitiminden hemen sonra başlanması ve haftada en fazla 2 gün uygulanması, ayrıca eksternal radyoterapi ile aynı gün uygulanmaması önerilmektedir. Eksternal radyoterapi ve HDR brakiterapi dozları merkezden merkeze göre değişmekle birlikte (Tablo 2-1, Tablo 2-2) ortalama 40-50 Gy EBRT ile 4-6 fraksiyonda 5,3-7 Gy HDR brakiterapi kullanılabilmektedir (18).

Tablo 2-1. Erken evre serviks kanserinde önerilen eksternal radyoterapi (EBRT) ve yüksek doz hızlı brakiterapi (HDR) dozları (ABS önerileri)

EBRT(Gy) 1,8Gy/Fraksiyon	HDR Fraksiyon Sayısı	HDR doz/fraksiyon
20	6	7,5
20	7	6,5
20	8	6
45	5	6
45	6	5,3

Tablo 2-2. Lokal ileri evre serviks kanserinde önerilen eksternal radyoterapi (EBRT) ve yüksek doz hızlı brakiterapi (HDR) dozları (ABS Önerileri)

EBRT(Gy) 1,8Gy/Fraksiyon	HDR Fraksiyon Sayısı	HDR doz/fraksiyon
45	5	6,5
45	6	5,8
50,4	4	7,0
50,4	5	6,0
50,4	6	5,3

2.10. Brakiterapi Kaynak Seçimi

Brakiterapide kaynağın aktivitesine, doz hızına, yarı ömrüne, parçalanma şekline, ortalama foton enerjisine, yarı kalınlık değerine (Tablo 2-3) seçimler yapılmalıdır.

Brakiterapi doz hızları düşük, orta ve yüksek doz hızlı olarak üçe ayrılmaktadır. Düşük doz hızı (LDR) 0,4-2Gy/sa, orta doz hızı (MDR) 2-12Gy/sa ve yüksek doz hızı (HDR) 12Gy/sa'ın üstü olarak tanımlanmaktadır (19). LDR tekniklerinde kaynaklar genelde manuel yüklemelidir ve 1-5 mCi/cm'lik düşük aktiviteli Ir-192 teli kullanılmaktadır. MDR'de nadir olarak kullanılabilen bir yöntem olup Sezyum bu yöntemde kullanılan radyasyon kaynağıdır. HDR BRT ise sadece uzaktan kumandalı tekniklerle kullanılabilir. Küçük çaplı (~1 mm) 4-15 Ci aktiviteli Ir-192 kaynakları ile tüm bölgelerdeki intrakaviter, intertisyel ve yüzeysel BRT'de HDR kullanılabilir. HDR'de olağan doz hızı 100-300Gy/sa'tir Tedavi süresi dakikalar sürmektedir. HDR BRT eksternal tedavilerdeki 0,5Gy/dk'lık tedavi süresine uymaktadır. HDR BRT'de stepping source tekniği ile kaynağın durma

noktaları ve durma süreleri değiştirilebilmektedir yani optimizasyon uygulanabilmektedir. Optimizasyon uygulanarak hedef hacime en iyi şekilde doz verilerek; kritik organlar en iyi şekilde korunabilmektedir. ICRU 38’de tanımlanmamış olmasına rağmen 0,01-0,3Gy/saat çok düşük doz hızı (ULDR) brakiterapi olarak bilinmektedir. ULDR’de I-125 ve Pd-103 kalıcı implantları sıklıkla kullanılır. Pulsu doz hızı (PDR) saatte 1-3Gy’dir. 0,5-1 Ci aktiviteli Ir-192 kaynakları kullanılarak genellikle saatte bir 5-10 dakikalık puls verilerek yapılan bir tedavi şeklidir. PDR’de amaç sonradan yüklemeli HDR cihazları ile LDR tedavilerin radyobiyojik etkisini elde etmektir.

İridyum-192, stabil İridyum-191 reaktörde nötronlarla aktivite edildiğinde meydana gelmektedir. Günde yaklaşık %1 kadarlık radyoaktif bozunuma uğramaktadır. Ir-192 radyoaktif kaynağına HVL’(yarı değer kalınlığı) si doku için 6 cm; kurşun için 2,5 mm’lik kurşun yeterli gelmektedir. Brakiterapide radyoaktif kaynak olarak kullanılan diğer kaynaklardan daha yüksek spesifik aktiviteye sahip olmasından dolayı küçük bir hacimdeki bir kaynağın tedavide kullanılabilir. Ir-192 %95 oranında beta bozunumu yaparak Pt-192’ye dönüşmektedir.

Tablo 2-3: Brakiterapide kullanılan radyoaktif kaynaklar

Radyonüklid	Yarı Ömür	Foton Enerjisi(MeV)	Işın Tipi
Ra-226	1600 yıl	0,047-2,45(Ortalama 0,83)	α, β, γ
Rn-222	3,83 gün	0,047-2,45(Ortalama 0,83)	α, β, γ
Co-60	5,26 yıl	1,17-1,33(Ortalama 1,25)	β, γ
Cs-137	30 yıl	0,662	β, γ
Ir-192	74,2 gün	0,136-1,06(Ortalama 0,38)	β, γ
Au-198	2,7 gün	0,412	β, γ
I-125	60,2 gün	Ortalama 0,028	Γ
Pd-103	17 gün	Ortalama 0,021	Γ
Sr-90	28,7 yıl	0,546 (β enerjisi)	B
Cf-252	2,64 yıl	0,1	α, γ, n
Y-252	64 saat	2,27 (β enerjisi)	B
Ta-182	115 gün	0,70	B, γ

Serviks kanserinde genellikle HDR brakiterapi tercih edilmektedir. HDR ile sağlık personelinin radyasyondan korunması, tedavi süresinin kısalması, hospitalizasyon ihtiyacının olmaması ve aplikatör hareketi gibi LDR'nin dezavantajları giderilmiş olur. HDR brakiterapi bu avantajlarından dolayı Avrupa, Amerika ve Japonya'da LDR'ye göre daha çok tercih edilmektedir.

2.11. ICRU 38 Yaklaşımı

Brakiterapi uygulamalarındaki teknikler, aplikatörler, kaynaklar, doz referans noktaları farklı merkezlerde değişiklikler gösterdiği için ICRU 38 numaralı raporunda bazı kurallar tanımlamıştır. Her uygulamada aşağıdaki ayrıntıların belirtilmesi gerekmektedir (19).

1. Tekniğin tanımlanması
2. Total referans hava kerma referans hacim tanımı
3. Gy referans izodozunun kapladığı hacim olan referans hacim
4. Referans noktalarının aldığı dozlar belirlenmeli
5. Doz hızı ve tedavi süresi, fraksiyone uygulamadaki tedaviler arası süre mutlaka belirtilmelidir.

Serviks kanserinde intrakaviter tedavide doz dağılımları, Paris ve Manchester sistemi tarafından tanımlanan referans doz noktalarına (A ve B noktası) göre planlanmaktadır. Manchester sistemi 1938'de Tod ve Meredit tarafından Paris sistemi geliştirilmiş olup, bazı özel dozimetrik kuralları yerine getirmek üzere aplikatörleri ve yüklemeleri ilk kullanan ve tedaviyi tanımlamak için mg/saat yerine, 'A' noktasında 'doz' kullanan ilk sistemdir.

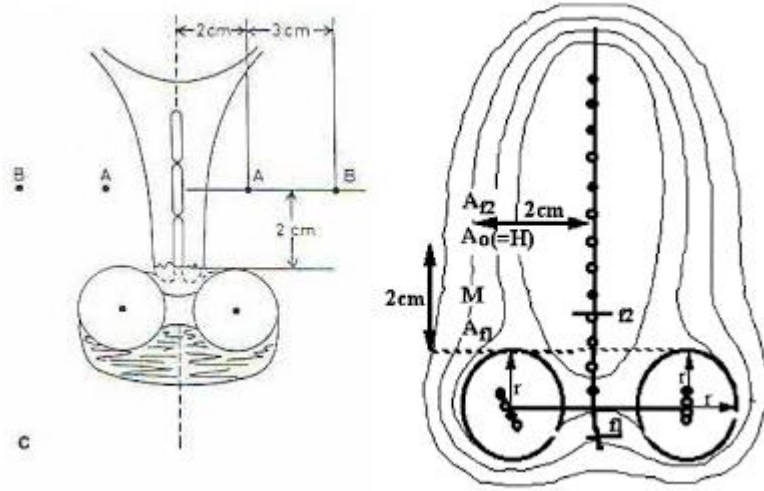
ICRU 38, Manchester sistemine göre A noktasını vajinal ovoidlerin yüzeylerinden 2 cm yukarıda ve intrauterin tandemden 2 cm lateralde tanımlamıştır. Daha sonra röntgen filmlerinde ovoidlerin yüzeylerine görebilmek zor olduğu için A noktası intrauterin tandem alt ucundan 2 cm yukarıda ve 2 cm lateraldeki nokta olarak değiştirilmiştir (Şekil 2-5).

A noktası;

- Manchester dozimetri sisteminden endokaviter brakiterapi uygulamalarında dozun belirlendiği noktadır.
- İntrauterin tüpünün flanjından ve ovoidlerin üst yüzeyinden 2 cm yukarısında, 2 cm sağ ve solunda yer alan noktadır.
- Bu nokta anatomik bir nokta olmayıp geometrik bir noktadır.
- Radyasyon nekrozlarının meydana geldiği ilk noktadır.
- Hastalıklı doku için minimum dozu, sağlıklı doku için maksimum dozu ifade etmektedir.
- Pratikte sağ ve sol A noktaları olmak üzere (AR, AL) 2 tane A noktası vardır. Bu noktada dozlar farklı olabilir.

ICRU 38, Manchester sistemine göre B noktası, uterin tüpün flanjından ve ovoidlerin üst yüzeyinden 2 cm yukarıda ve 5 cm sağ ve solda yer alan noktadır. Bu nokta A noktasının 3 cm lateralinde bulunmaktadır. A noktası tümörü, B noktası ise parametriumları temsil etmektedir. B noktası; pelvisteki lateral yapılarıdaki dozu göstermektedir.

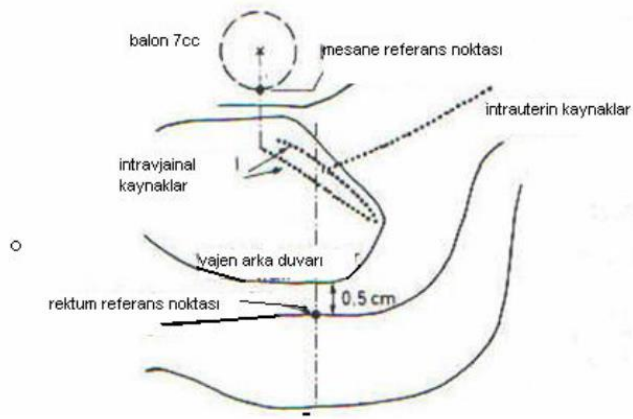
A noktasının belirlenmesinde referans rolü olan intrauterin tandem flanjinin radyografik olarak belirlenmesindeki zorluklar ve flanjin istenen yerde olmasına bağlı koordinat farklılıkları nedeni ile ABS H noktasını tanımlamıştır. H noktası, ovoid kaynakların tedavi sırasında durma pozisyonlarının ortasını birleştiren çizginin orta noktasından tandem boyunca ovoid yarıçapı 2cm uzaklıkta ve 2 cm lateralde tanımlanmaktadır (Şekil 2-5).



Şekil 2-5. A, B ve H noktaları tanımlamaları (ICRU 38)

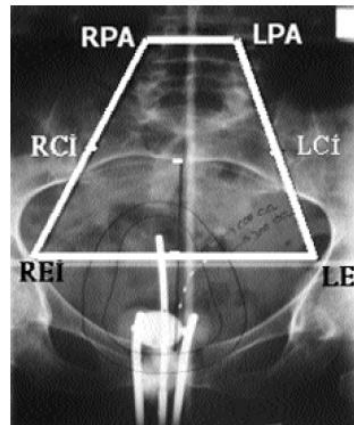
Mesane noktası ICRU 38'e göre; mesaneyi belirgin hale getirmek için Foley kateter kullanılır (Şekil 2-6). Balon 7cc'lik radyoopak sıvı ile doldurularak şişirilir ve mesane boyuna kadar aşağıya çekilir. Mesane referans noktası, yan radyogramlarda balonun merkezinden çizilen ön arka çizginin balonun arka yüzeyine kestiği noktada, ön arka radyogramlarda ise balonun merkezi alınır. Bu nokta balondaki maksimum doz bölgesidir.

Rektum noktası ICRU 38'e göre; yan radyogramlarda intrauterin kaynağın alt ucundan ya da intravajinal kaynağın ortasından bir ön ve yan çizgi çizilir. Referans nokta bu çizgi üzerinde vajinal arka duvarın 5 mm arkasındadır (Şekil 2-6). Ön arka filminde bu referans noktası intrauterin kaynağın en alt ucu veya intravajinal kaynakların orta noktası alınır. Arka vajinal duvarı belirlemek ve rektumu kaynaklardan uzaklaştırmak için rektal retraktör kullanılır. Eğer retraktör yoksa kontrast madde ve sıvı vazelin karışımı ile ıslatılmış gazlı bezler ile vajene paketleme yapılmalıdır.



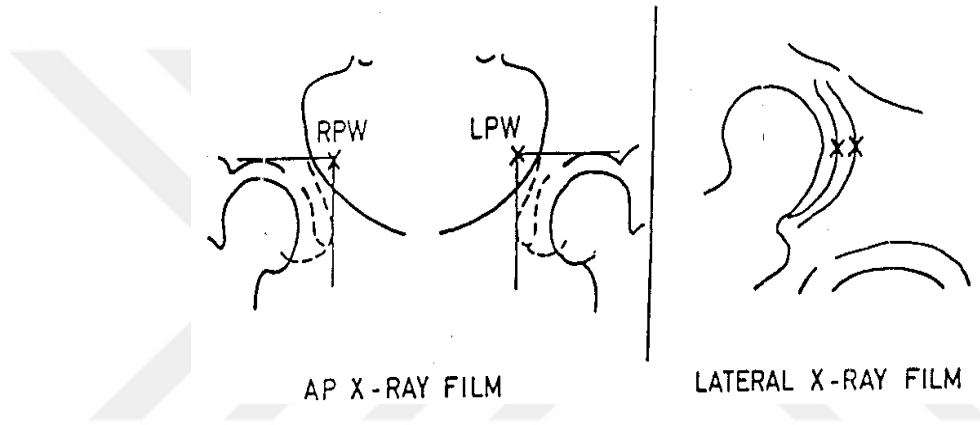
Şekil 2-6.Rektum ve mesane referans noktalarının gösterimi (ICRU 38)

2B BRT’de bölgesel lenfatiklerin dozları lenfatik trapezoidi aracılığı ile hesaplanabilir (Şekil 2-7). S1-S2 vertebraların kıvrımından simfizis pubisin üst kenarına kadar dik bir doğru çizilir. Bu doğrunun ortasından çizilen dik doğru üzerinde 6 cm uzaklıktaki noktalar belirlenir. Bunlar sağ ve sol eksternal iliak lenf nodlarını göstermektedir. Bu noktalarla L4’ün ortasından 2 cm sağ ve soldaki paraaortik noktalar birleştirilir. Bu iki çizgi birleştirilerek lenfatik trapezoidi oluşturulur. Trapezoidin yan kenarlarının orta noktaları sağ ve sol common iliak lenf nodlarını gösterir. En alt noktalarda ise sağ ve sol eksternal iliak lenfatikleri göstermektedir.



Şekil 2-7.Lenfatik trapezoidi ve trapezoid noktaları (ICRU 38)

Pelvik duvar referans noktası ICRU 38'e göre; ön arka ve lateral filmler üzerinde sabit kemik yapılar olarak görüntülenir (Şekil 2-8). Bu noktadaki doz parametrium distal bölümündeki obturatör lenf nodlarında absorbe edilen dozu belirler. Ön arka radyogramda iki asetablumun üst marjı boyunca tanjansiyel, yatay bir çizgidir. Asetablumun orta yüzeyine tanjansiyel dikey bir çizgi çizilir. Referans nokta bu çizginin kesim noktasıdır. Lateral radyogramlarda sağ ve sol asetablumun en üst noktaları baş ayak doğrultusunda birleştirilir. Bu iki noktanın ortası referans noktasıdır.



Şekil 2-8. Pelvik duvarı referans noktası (ICRU 38)

2.12. ABS Doz Önerileri

- Eksternal pelvis EBRT ile HDR BRT'nin birlikte kullanıldığı erken evre serviks kanserli hastalarda A noktasında tanımlanan dozun LDR eşdeğeri 80-85Gy iken ileri evre hastalarda 85-90Gy olarak önerilir.

- 4 cm'den küçük evre I-II erken evre, 4 cm'den büyük IIIB-IV ileri evre tanımlanır.

- Pelvis radyoterapi dozlarının küçük lezyonlarda 50-55Gy, büyük lezyonlarda ise 55-60Gy olması önerilir.

2.13. GEC-ESTRO Yaklaşımı

1990'ların başından beri radyasyon onkolojisi departmanlarında radyoterapi planlamalarında bilgisayarlı tomografi cihazı kullanılmakta ve 3 boyutlu planlama yapılmaktadır. Bu radyasyon onkoloğunun kontur çizmesini ve riskli organların doz-volüm histogramlarını göstermesini sağlamaktadır. 2000 yılı başladığında GEC-ESTRO 3 boyutlu görüntüleme ve planlama yapan klinikler arasında ortak bir dil konuşmak, brakiterapide standart bir protokol oluşturmak amacıyla bir çalışma grubu oluşturdu. Bu çalışma grubunun yayınladığı el kitabı klinik deneyimler ve farklı kliniklerin dozimetrik yaklaşımlarını içermektedir. Temelinde ICRU raporlarındaki öneriler vardır. Serviks kanserinin brakiterapisinde serviks ve residü tümörü belirlemedeki üstünlüğü nedeniyle MRG'ın kullanımını desteklemektedir (20,21). ICRU 38 no'lu raporda hedef hacim olarak CTV'ye (Clinic Target Volume) 60Gy verilmesi önerilmektedir. GEC ESTRO hedef hacim için ICRU'dan farklı iki yeni tanımlama olan HR CTV ve IR CTV getirmiştir (40,41).

2.13.1. GEC ESTRO önerileri

- Tedavi edilecek hacmin belirtilmesi
- Verilecek doz
- İzodozların oluşturduğu hacim belirtilmesi
- A noktası hacmin ne olduğu
- Kritik organların aldığı dozlar hacim cinsinden

2.14. ICRU 89

ICRU 38 ve GEC ESTRO çalışma grubunun yayınladığı makalelerin hepsinin bir arada bulunduğu gerekli güncellemelerle birlikte 2016 yılında ICRU 89 yayınlanmıştır. ICRU 89'da özet olarak;

BRT teknik ve sistemleri, tedavi planlama için görüntüleme, tümör, hedef hacimler ve adaptif radyoterapi, risk altındaki organlar, radyobiyoji, preskripsiyon, kayıt ve raporlamaya ilişkin parametreler, volümetrik doz değerlendirme, radyografik doz değerlendirme, kaynaklar ve absorbe dozun hesaplanması, tedavi planlama gibi içerikten oluşmaktadır (42).

2.15. 3 Boyutlu Brakiterapi Tedavisinde Doz-Hacim Kavramları

2.15.1. Gross tumor volume (GTV)

GTV; Tedavi öncesi muayene veya MRG görüntüleme ile büyüklüğü ve yeri palpe edilebilir tümör hacmidir. Tümör cerrahi olarak çıkarılmasından sonra GTV yoktur.

2.15.2. Clinic target volume (CTV)

GTV'yi etrafında görüntülemeyen subklinik hastalığı içeren tümör hacmidir. İntrakaviter BRT'de hacimler tanı ve BRT anındaki hacimler dikkate alınarak tanımlanır.

2.15.2.1. High risk-CTV (HR CTV)

HR CTV; EBRT sonrası ve BRT anındaki gross tümör hacmi ve palpe edilebilirdir. Lokal tekrarlama açısından en yüksek riskli hacim HR CTV'dir ve bu nedenle verilebilecek en yüksek doz belirlenmelidir. Tüm serviks ve serviks dışına yayılan tümör kısmıdır ve güvenlik marjı içermez (Şekil 2-9, Şekil 2-10).

2.15.2.2. Intermediate risk-CTV (IR CTV)

IR CTV; EBRT'ye başlamadan önceki tümör hacmi ve BRT öncesi mikroskopik tümör hacmi olarak tanımlanmaktadır. HR CTV hacmini tümörün büyüklüğü, yayılımı ve tedavi seçimine bağlı olarak 5-15 mm marj arasında kapsar. Tedavi sonrasında lokal tekrarı açısından yüksek risk taşımaktadır (Şekil 2-9, Şekil 2-10).

2.15.2.3. Low risk-CTV (LR CTV)

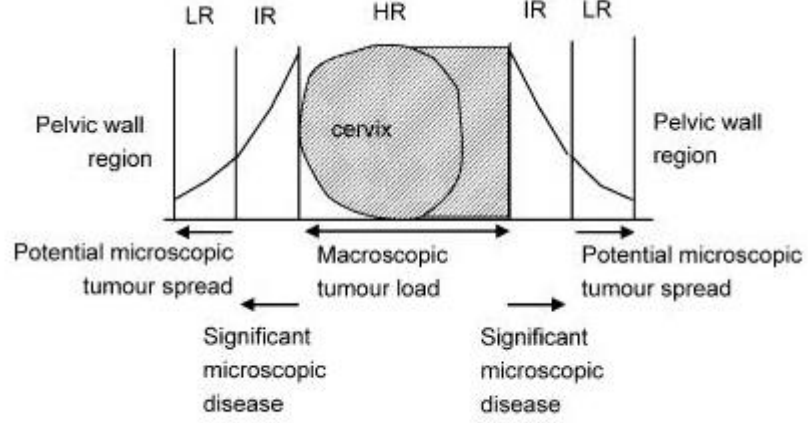
Cerrahi veya EBRT ile tedavi edilir (Şekil 2-9).

2.15.3. Organ at risk (OAR)

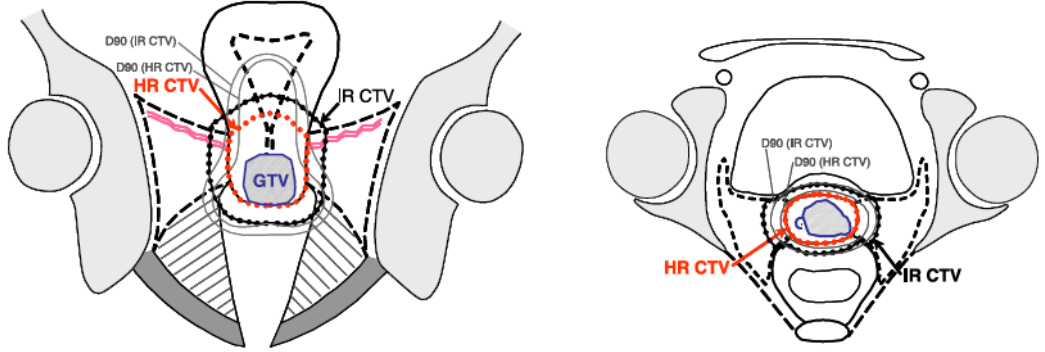
BRT'de riskli organ hacimleri; uygulanan bölgeye göre değişmektedir. Mesane, rektum sigmoid tanımlanan kritik organlardır.

2.15.4. Planning target volume (PTV)

3B brakiterapi planlamasında organ hareketi, set-up belirsizlikleri olmadığı için planlanan tümör hacim CTV ile aynıdır.



Şekil 2-9. GEC ESTRO'ya göre hedef hacim tanımlamaları (GYN GWG I 2004)



Şekil 2-10. GEC ESTRO'ya göre hedef hacim tanımlamaları (GYN GWG IV 2011)

2.16. Brakiterapi Doz Normalizasyonu ve Optimizasyonu

BRT'de doz dağılımları; tanımlanan hedef hacim, ısınlanan normal dokular ve kritik organların doz kriterlerine göre değerlendirilmelidir. Her zaman tüm hedefleri ve kritiklerin doz kısıtlamalarını karşılayabilmek kolay olmamaktadır. Kaynak pozisyon sayıları planlamaya göre 10-300 arasında değişmekte olup pozisyonlardaki

durma zamanlarının aynı olması düzgün doz dağılımıyla sonuçlanmayabilir. Bu yüzden optimizasyon algoritmaları kullanılır. Bir stepping kaynakla tedavi yapılırken hedef bölgede homojen doz dağılımı sağlamak için, kaynak durma pozisyonları ve durma zamanlarını ayarlayabiliriz. Bu ayarlama işlemi optimizasyon olarak tanımlanmaktadır. BRT’de optimizasyonun amacı; hedef dışından hızlı doz düşüşüyle riskli organları korumak, aplikasyon içinde homojen doz dağılımı elde etmek, hedefin minimum istenen dozla kapsanmasını sağlamaktır.

2.16.1. Normalizasyon

Bir veya daha çok noktada veya hedef hacimde dozun %100 izodoz değeri olarak tanımlanmasına “**normalizasyon**”, denir.

2.16.1.1. Nokta normalizasyonu

Kateter doz noktaları, kateterden belli bir (d) uzaklıkta etrafında yaratılabilir.

2.16.1.2. Volüm normalizasyonu

Doz noktaları, hedef hacmin şeklini yansıtacak şekilde hacmin etrafında rasgele dağılmıştır.

HDR BRT’de tedavi planlaması için, tanımlanan aplikatörlerin kaynak durma pozisyonu ve durma sürelerini hesaplamak için çeşitli modeller geliştirilmiştir.

2000 yılı öncesi 2B konvansiyonel planlamalarda; kaynak durma süreleri sürekli ayarlanarak istenen kriterleri karşılayan doz dağılımları elde edilmekteydi. 2000 yılı sonrasında, hasta görüntülerinin tedavi planlama sistemine aktarılmasıyla optimizasyondan önce, hedef hacimde ve riskli organlarda optimizasyon işlemleri boyunca, hedef hacim ve riskli organ görüntüleri kullanılır. Böylece bu modeller her hasta için hastanın anatomisini dikkate alır. Yani optimal kaynak durma pozisyonu ve durma süreleri otomatik elde edilir ve bu işlem ters planlama olarak adlandırılır. Optimizasyon işlemi ileri planlama ve ters planlama altında incelenmektedir.

2.16.2. İleri planlama

2.16.2.1. Kaynak durma pozisyonu ve sürelerinin manuel olarak optimize edilmesi

Bu yöntem; kaynak durma zamanlarını manuel değiştirerek optimizasyon yapmaktadır (23,24). Ağırlıklar rölatif sayı olduğundan dolayı 1'e göre derecelendirilme yapılmaktadır. Bu optimizasyon işlemi; riskli organları varlığını dikkate almadan hedef hacime homojen doz dağılımı vermeyi sağlamaktadır (25). Durma süreleri değiştikten sonra bilgisayar, doz dağılımını yeniden hesaplayıp doz dağılımı elde edilinceye kadar bu işlem tekrarlanmaktadır.

2.16.2.2. Grafik optimizasyon

Global ve lokal seçenekleri ile doz dağılımlarını izodoz eğrilerinin değiştirilmesi ile yapılan optimizasyon yöntemidir. Manuel ayarlama yapıldıktan sonra algoritma, izodoz dağılımına uygun kaynak durma zamanlarını hesaplamaktadır (26).

2.16.2.3. Geometrik optimizasyon

Tümör içindeki bir noktaya normalizasyon ile aplikatörlerin etrafında uygun doz dağılımı elde etmek için duruş zamanları ayarlanmaktadır (26).

2.16.2.4. Nokta optimizasyon

Bu yöntemde, her bir kaynak durma pozisyonunu tanımlanan uzaklıktaki doz noktalarındaki dozu hesaplamaktadır. Hedef düzensiz bir şekilde ise, hedef tanımlanan doza eşit doz alması mümkün değildir. Optimizasyon işlemi; hedef çevresinde riskli organları dikkate almamaktadır. Bu yüzden; hedef ve kritik organlar için hedef noktası tanımlanmalıdır (25).

2.16.3. Ters planlama

2.16.3.1. Volümetrik optimizasyon

Bu optimizasyon yöntemi anatomiye dayalı ters optimizasyon yöntemidir. Doz sınırlamaları, hedef hacim için minimum ve maksimum, riskli organlar için ise istenen hacimlerdeki doz kriterleri tanımlanabilmektedir. Kaynak durma pozisyonu optimal durma sürelerini hedef hacim ve kritik organların doz sınırlamalarını

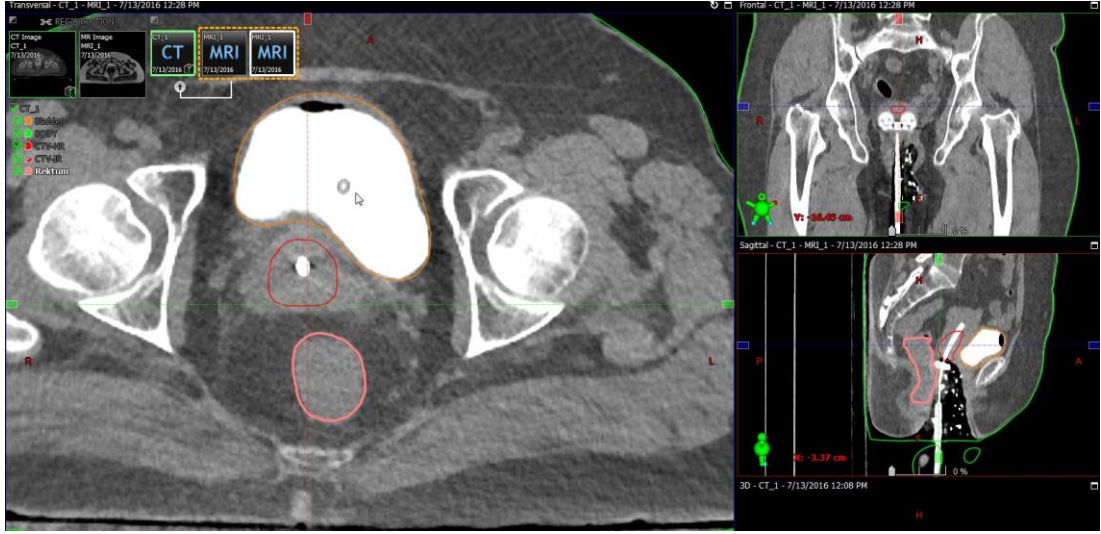
karşılayan durma sürelerini otomatik belirler bu nedenle manuel ayarlama yapılmamaktadır (25, 27, 28).

2.17. Üç Boyutlu Konformal Brakiterapiye Geçiş

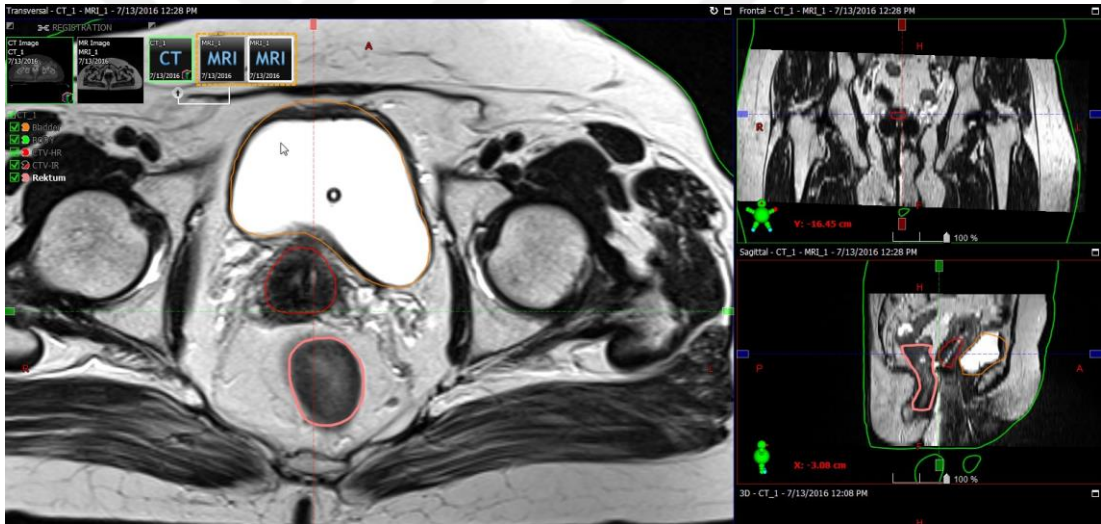
Buraya kadar anlatılan teknik ve yöntemler 3B konformal brakiterapinin yöntemlerinin ortaya çıkması ile önemini kaybetmiştir. 2000 yılından itibaren 3B konformal brakiterapi tedavisi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

3B konformal brakiterapi hastaların tedavisinde kolaylık sağlayan bir yöntemdir. Bilindiği üzere A noktası deneysel bir noktadır ve tümördeki dozu yansıtmayabilir. 3B konformal BRT ise doz dağılımını 3 boyutlu olarak gösterebilmekte ve normal dokuların azami korunmasına olanak sağlamaktadır. 3B BRT ile normal dokulardaki doz azalırken tümörlü dokuya daha yüksek doz verilebilmektedir. Bu teknik temel tedavi öncesi ve tedavi sırasında çekilen MRG'ye dayanır. BT ve diğer görüntüleme tekniklerinin kullanabilir ama bunların kullanımı daha sınırlıdır. Kullanılan aplikatörlerin MRG ve BT uyumlu olma zorunluluğu vardır. Aksi halde hastanın MRG görüntülerinin alınmasının söz konusu olmadığı gibi; BT'de ise metal artefaktları görüntüyü değerlendiremez hale gelmektedir (Şekil 2-11).

MRG görüntüleri fizik muayene ve BT'ye göre tümör boyutu ve yerleşimi hakkında bilgi verdiği gibi anatomik yapıların hacimlerinin saptanmasında yüksek doğruluk getirir (Şekil 2-11 ve 2-12). Ancak yine de evreleme ve BRT uygunluğu için esas değerlendirme anestezi altında yapılan muayenedir. EBRT sonrası çekilen tümörün regresyon derecesi ve uterin yapı değişikliği konusunda bilgi verir. GEC ESTRO tarafından servikste rezidüel tümörü görüntülemeye MRG'nin diğer tekniklerden daha üstün olması nedeni ile serviks kanseri tedavisinde önemli bir yeri olduğunu belirtilmiştir. Tedavi süresince tümör boyutu değiştiğinden GTV ve CTV'de değişir. Bu nedenle hem tanı anında hem EBRT'den sonra mutlaka hedef hacmi değerlendirilmelidir.



Şekil 2-11. BRT uygulanan hastada BT görüntüsü



Şekil 2-12. BRT uygulanan hastada MRG görüntüsü

HR CTV konvansiyonel BRT'deki A noktasından türetilmiştir. Bu alandaki dozlar A noktasında tanımlanan dozlara benzemektedir. DVH'de HR CTV'nin referans dozu aldığı, GTV'nin ise bu dozun yaklaşık bir miktar daha fazla doz aldığı görülmektedir. Kritik organ dozları ise belirtilen doz kriterleri ile uyumludur. MRG ile yapılan planlamada mesane ve rektum hacimleri BT'ye nazaran çok daha kesindir.

Konvansiyonel EBRT’de CTV ve set-up hatalarını ve organ hareketlerini karşılamak için emniyet sınırı verilmektedir. 3B BRT’de emniyet sınırı verilmediği için antero-posterior ve lateralde doz platoya ulaşamaz. Bu alanda emniyet sınırı verilirse BRT’de doz eskalasyonu yapılmış olur. Bu nedenle emniyet sınırı sadece longitudinal yönlerde önerilebilir. EBRT’de alan kenarlarında hızlı doz düşmelerinin olduğu ancak kritik organlara homojen doz dağılımı olduğu kabul edilmektedir. İntrakaviter BRT’de özellikle kaynak yakınındaki organlarda homojen olmayan doz dağılımı elde edilmektedir. İntrakaviter BRT’de çevre organlara lümeni olan mukozal, submukozal tabaka ve kas tabakası olan organlardır. Dolayısıyla bu organların konumu ve doluluğu doz dağılımını etkilemektedir. 3B BRT uygulamalarında, aplikatörler hedef hacim içerisinde iken görüntü alınmaktadır. Aplikatörler, kaynak pozisyonları; GTV, HR-CTV, IR-CTV ve riskli organlarda yüksek kalitede görüntü elde etmektedir. Görüntü kalitesi artırılması; çekilen BT, MRG ve PET-BT gibi farklı görüntüleme tekniklerinin füzyonuyla da yapılabilir.

Aplikasyon sırasında ve aplikasyon sonrasında hem HR CTV hem de kritik organlar değişebilir. Gerek hedef hacminin küçülmesi gerekse de HR CTV ve kritik organlardaki değişiklikler fraksiyonlar arasında anatomik farklılıklar yaratabilir. 3B BRT uygulamalarında her tedavide yeni bir görüntüleme kullanılması gerekmektedir. Hatta her fraksiyon öncesi MRG kullanılması altın standarttır.

GEC ESTRO 2000 yılında kurmuş olduğu farklı merkezlerden doktor ve fizikçilerden oluşan jinekolojik çalışma grubu Gynecological Work Group (GWG) görüntü kılavuzluğunda 3B brakiterapinin tedavi planları ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Çeşitli bilimsel araştırmaların sonucuna dayanarak 3B BRT ile ilgili tavsiyelerde bulunmuştur. Bu tavsiyelerin temel amacı hedef hacime ve HR CTV’ye her hastaya göre bireyselleştirilmiş adaptif doz dağılımını sağlarken, kritik organlara uygulanacak olan dozun en aza indirilmesi arasındaki dengeyi sağlayabilmektir.

Kümülatif doz-hacim histogramları ile HR CTV’deki doz heterojenitesi değerlendirilerek bu bölgelerdeki istenen minimum doz GEC ESTRO’ya önerilerine göre hesaplanmaktadır.

Formül (2.1)'e göre hesaplanan EBRT ve BRT tedavilerinin toplam aldığı EQD₂ değerleri aşağıda verilmiştir.

- HR CTV (HR CTV hacminin %90'nın aldığı doz: D₉₀)=80-90Gy EQD₂
- Rektum (2cc'lik rektum hacminin aldığı doz: D_{2cc})=70-75Gy EQD₂
- Mesane (2cc'lik mesane hacminin aldığı doz: D_{2cc})=90Gy EQD₂
- Sigmoid (2cc'lik sigmoid hacminin aldığı doz: D_{2cc})=70-75Gy EQD₂

$$EQD_2 = D \times \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \quad \begin{array}{ll} D \rightarrow \text{Total doz} & \alpha/\beta \rightarrow 10 \text{ erken yan etkiler için} \\ d \rightarrow \text{Fraksiyon dozu} & \alpha/\beta \rightarrow 3 \text{ geç yan etkiler için} \end{array} \quad (2.1)$$

2.18. Brakiterapide Hesaplama Yöntemi

2.18.1. TG-43 protokolü

1995 yılında Amerikan Medikal Fizikçiler Birliği (AAPM), tek bir radyasyon kaynağından çıkan dozun hesaplanmasında ve brakiterapide kullanılan kaynakların dozimetrisi hakkında, doz hesaplama yöntemlerini de kapsayan TG-43 raporunu hazırladı. 2003 yılında literatür örneklerinin artmasıyla ve teknolojik gelişmeyle birlikte AAPM, TG-43U1 adında TG-43 nolu rapor için güncelleme yapılmıştır. TG-43 protokolünde tavsiye edilen doz dağılımı günümüzde hala çoğu klinikte bu algoritmalar esas alınarak kaynak modellemeleri yapılmaktadır. Güncelle yapılan raporda doz hesaplamaları için bir boyutlu nokta kaynak formalizminden yola çıkılarak türetilen 2 boyutlu silindirik doğrusal kaynak formülü önerilmiştir. Bu formül ile herhangi bir silindirik kaynağın etrafındaki iki boyutlu doz dağılımı hesaplanabilir.

Doz hızı, aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (29).

$$\dot{D}(r, \theta) = \Lambda S_k \frac{G(r, \theta)}{G(1, 0, \frac{\pi}{2})} F(r, \theta) g(r) \quad (2.2)$$

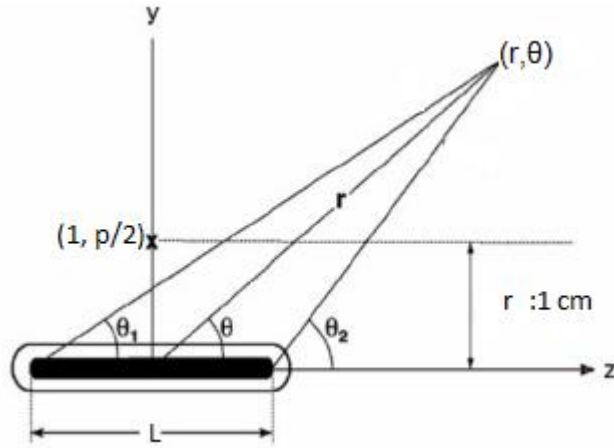
S_k : Hava Kerma Şiddeti (cGycm²/h)

Λ : Doz Hızı Sabiti

$G(r, \theta)$: Geometri Faktörü

$g(r)$: Radyal Doz Fonksiyonu

$F(r, \theta)$: Anizotropi Fonksiyonu



Şekil 2-13.TG-43 doğrusal kaynak yaklaşımı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

Bu çalışma, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde yapılmış olup, Acıbadem Maslak Hastanesi'nde bulunan aşağıdaki cihazlar kullanılmıştır.

1. Sonradan yüklemeli HDR brakiterapi cihazı
2. Brakiterapi cihazı kontrol ünitesi
3. BT ve MRG uyumlu aplikatör
4. Tedavi planlama sistemi (TPS)
5. Bilgisayarlı tomografi (BT)
6. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
7. Siemens ARCADIS Orbic C-arm röntgen cihazı
8. Pozitron emisyon tomografi (PET)
9. IBM SPSS 23 istatistik programı

3.1.1. Sonradan yüklemeli HDR brakiterapi cihazı

Bu çalışmada VariSource™ IX (Varian) HDR sonradan yüklemeli brakiterapi cihazı kullanılmıştır. 20 farklı kanaldan bağlanabilen transfer kablosu yardımıyla kaynak hastaya kontrol ünitesinden yüklenebilmektedir (Şekil 3-1).

Kaynak çıkmadan önce yalancı kaynak tedavi edilecek mesafeye gönderilerek aplikatörlerin bağlantısı denetlenir. Kaynak yerinin doğruluğunun kontrolü için, cihazın içine yerleştirilmiş kamera ve ölçüm sistemi kaynağın yerinin görüntülenmesini sağlamaktadır. Kaynak (80 cm) ve yalancı kaynak (140 cm) olarak bildirilen mesafelere gönderilerek ne kadar hata ile bu mesafelerde durduğu tespit eden özel bir sisteme sahiptir.

Sistem yüksek aktiviteli (10 Ci veya 37000 MBq) Ir-192 radyoaktif kaynak kullanmaktadır. Ir-192 radyoaktif kaynağı olağan kullanım şekli teldir ve %25

İridyum, %75'i Platin şeklinde alaşım olarak üretilmektedir. Küçük silindirik kaynak veya seed şeklinde bulunmaktadır. Kaynağın aktif uzunluğu 3 mm, çapı 0,34 mm (0,9-1,1 mm)'dir. Kapsül içindeki aktif uzunluk telin ucundan 1 mm geriden başlamaktadır (30).



Şekil 3-1.VariSource™ IX (Varian) sonradan yüklemeli brakiterapi cihazı

3.1.2. Brakiterapi cihazı kontrol ünitesi

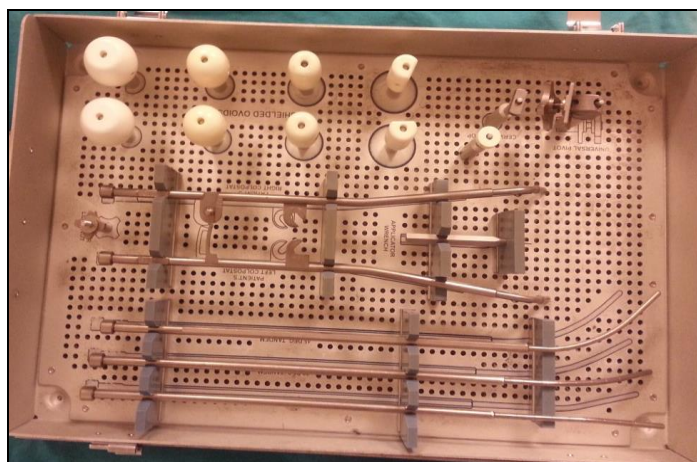
Anahtarlı başlatma konsolu, tedavi cihazı ve başlatma konsolunu kontrol eden bilgisayar sisteminden oluşmaktadır (Şekil 3-2). Tedavi Planlama Sistemi (TPS) Eclipse-Brachyvision'(Varian) da yapılan planlar kontrol ünitesine aktarılır. TPS'den alınan yazılı bilgiler ile aktarılan tedavi bilgileri karşılaştırıp doğrulandıktan sonra sistem tedaviyi başlatmak için gereken şifreyi otomatik olarak yazdırmaktadır. Yazılı çıktı yeniden kontrol edilerek bildirilen şifre sisteme girilir ve tedavi başlatılır. Bir sonraki tedaviye dikey faktörünü otomatik olarak hesaplayabilmektedir. Her bir duruş pozisyonunun yeri ışınlama süresi boyunca kontrol biriminden izlenebilir. Tedavi sonlandığında otomatik olarak tedavi ile ilgili bilgileri yazıcı vermektedir.



Şekil 3-2. Brakiterapi cihazı kontrol ünitesi

3.1.3. BT ve MRG uyumlu aplikatör

Serviks kanseri brakiterapisinde çeşitli aplikatörler kullanılmaktadır. Bunlar farklı uzunlukları ve boyutları olan tandem ve ovoidleri içermektedir. Ovoid tüplerin çapı 2-3 cm intrauterin tüpün uzunluğu 4-6 cm arasındadır (Şekil 3-3). Bu çalışmada, BT ve MRG uyumlu aplikatörler kullanılarak, 3B’lu brakiterapi planlaması yapılmıştır. Kullanılan aplikatörler, bir tandem ve iki ovoid’den oluşmaktadır. Uterus kavitesi içine bir tandem ve yan fornikslere iki ovoid yerleştirilir. Yerleştirildikten sonra radyolojik yöntemlerle pozisyon değerlendirilmesi yapılarak, bilgisayarlı tedavi planlamasıyla doz dağılımına karar verilir.



Şekil 3-3. BT ve MRG uyumlu tandem çift ovoid seti

3.1.4. Tedavi planlama sistemi

Bu çalışmada Varian Eclipse-Brachyvision Versiyon 13 (Varian) tedavi planlama sistemi kullanılmıştır. Bu sistem sayesinde BT, MRG ve PET görüntülerinden faydalanılarak 3B'lu planlama yapılabilir. Sisteme görüntüler DICOM bağlantısı ile aktarılır. Ir-192 kaynağına ait tanımlamalar, Varian, VariSource 0,5 cm High Dose Rate Ir-192 Source, model alınarak tanımlanmıştır. Radyoaktif kaynak modellerinin özellikleri genel parametreler, anisotropi parametreleri ve saçılma fonksiyonu parametreleri olmak üzere sisteme tanımlanmıştır.

3.1.5. Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı Tomografi, vücudu ince dilimler şeklindeki kesitlerle görüntü alma işlemidir. Cihaz hareketli bir gantry üzerine monte edilmiş bir X-ışını tüpüne sahiptir. X-ışını kullanarak gantry; hasta etrafında dönerek vücudu tarar ve BT görüntüleri oluşur.

Görüntüler bilgisayarla elde edilir.

BT kesitinin oluşabilmesi için, kesit düzlemindeki her noktanın X-ışını zayıflatma değeri bilinmelidir. Bundan dolayı, kesit düzleminin her yönünden X-ışını geçirilir. Oluşan görüntüler gri-skala resmi olarak üretilir. Resimdeki değeri açık olanlarda X-ışını tutulumu daha fazla, koyu olanlarda ise X-ışını tutulumu daha azdır.

Bu çalışmada hasta görüntülerini elde etmek için Siemens marka Somatom Force Bt cihazı kullanılmıştır (Şekil 3-4). Cihaz BRT aplikatörleri ile uyumlu olup ilk fraksiyonda elde edilen görüntüler DICOM aracılığı ile radyoterapi bölümüne hasta kritik organları ve hedef hacimlerin çizilmesi için gönderilir (31).



Şekil 3-4 Siemens Somatom Force BT cihazı

3.1.6. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG, kesit alma temeline dayanan BT gibi bir görüntüleme yöntemidir. BT’de gantrinin bir benzerini kullanır, fakat bu gantri hastanın bütün vücudunu içine alacak şekildedir. MRG cihazı radyasyon kullanmadan, görüntüyü manyetik titreşimlerden yola çıkarak oluşturur. Gantrinin içerisinde çok güçlü bir manyetik alan oluşturulur. MRG’nin çalışma prensibi, bu manyetik alan yönüne yönelen atomların belirli bir frekans da salınım yapmalarına dayanır. Bu atomlar üzerine uygulanan radyo dalgaları, belirli bir frekansta bu radyo dalgalarını geri yansıtır. Bu yansıyan dalgalar sayesinde MRG görüntüleri oluşur

MRG cihazı kontrolsüz büyüme eğilimindeki dokuları teşhis etme ve diğer dokulardan kontrast farklarını ayırt edebilir. Bu sebeple diğer teşhis cihazlarına oranla daha iyidir. MRG cihazı diğer görüntüleme cihazlarına göre yumuşak dokuyu daha iyi görüntüler. Sensitivitesi çok daha yüksektir, böylece birçok lezyon ve patolojik doku saptanabilir (32).

Bu çalışmada BT görüntülerine ek olarak daha net bir hacim çizme açısından hastaların ilk fraksiyonlarında MRG görüntüleri de alınmıştır. Çalışmada Siemens Magnetom Avanto MRG cihazı kullanılmıştır (Şekil 3-4).



Şekil 3-5 Siemens Magnetom Avanto MRG cihazı

3.1.7. Siemens ARCADIS Orbic C-arm röntgen cihazı

Siemens C-arm röntgen cihazı; C kol sistemi ve monitör taşıyıcıdan oluşan bir X ışını sistemidir. İzosentrik dizaynı ve 190° orbital hareketi ile Arcadis Orbic, C-Kolu pozisyonlandırma gereksinimini ortadan kaldırmaktadır. Entegre kablolar ve elektromanyetik frenler, kullanımı daha da kolaylaştırır. Gelişmiş güç moduna (23mA'e kadar) ve 1K² çözünürlüklü tamamen dijital görüntüleme zinciri ile en güç klinik uygulamalar bile kolaylıkla gerçekleştirilebilir. Monitör taşıyıcı ise klavye, USB portu, dönebilen iki ekran DVD sürücüsüne sahiptir. Zırhlama 3 mm Al eşdeğeridir. C kollu ile çekilmiş 2 boyutlu görüntüler, yazdırılabilir. Çekim sayısı, tetkik süresi, tetkik dozu gibi bilgileri içeren radyasyon özet raporu otomatik olarak oluşturulur (33).

Bu çalışmada ilk fraksiyon dışında diğer fraksiyonlarda aplikatör yerleşimi kontrolü Siemens ARCADIS Orbic C-arm röntgen cihazı ile yapılmıştır (Şekil 3-6).



Şekil 3-6. Siemens ARCADIS Orbic C-arm röntgen cihazı

3.1.8. Pozitron emisyon tomografi (PET)

PET radyoaktif işaretlenmiş moleküllerin kullanıldığı bir görüntüleme tekniğidir. PET tarama sistemlerinde, hastaya uygulanarak vücut içerisindeki biyodağılımını tamamlayan görüntüleme ajanından kaynaklanan, aralarında 180° açı bulunan 511 KeV'lik gama fotonu çiftlerini tespit etmek üzere farklı sayı ve konfigürasyonlarda detektör halkaları mevcuttur. Birbiri ile 180° açı yapacak şekilde konumlanmış detektör çiftleri, belirlenen zaman limiti içerisinde (nano saniye mertebesinde) tespit edilecek her bir gama foton çiftini sistem bilgisayarında x, y ve z eksen koordinatları ile birlikte, tek bir nokta olarak kaydederler. Bu zaman limiti dışında detektörlere ulaşan fotonlar ise, sayıma dâhil edilmezler. Bu noktalar, radyoaktivitenin yoğun olduğu bölgelerden daha çok, az olduğu bölgelerden ise daha az sayıda kaydedilir. Bu ham veriler sistem bilgisayarı tarafından işlenilerek tomografik PET görüntüleri oluşturulur.

PET çekimleri sırasında 18-fluorodeoksiglukoz (F-FDG veya FDG) adı verilen glikozun radyoaktif hale getirilmiş bir şekli kullanılır. Bu madde hastaya damar yolu ile verilir. Kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha hızlı metabolizmaya sahip olması nedeniyle FDG, bu hücrelerde daha fazla tutulur ve tümör dokusunun yeri görüntülenebilir.

Ancak FDG malign hücreler için spesifik değildir, makrofaj, fibroblast gibi proliferatif ve inflamatuvar hücrelerde ve granülasyon dokularında yüksek FDG tutulumu olabilir.

3.1.9. IBM SPSS 23 istatistik programı

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) istatistiksel analize yönelik bir bilgisayar yazılımıdır. İlk sürümü 1968 yılında çıkmıştır. Çalışmamızda, verilerin istatistiksel analizi için SPSS versiyon 23 kullanılmış olup, “Paired-t, Student-t, Independent-t ve Wilcoxon” testleri uygulanmıştır.



3.2. YÖNTEM

3.2.1. Hastaların belirlenmesi

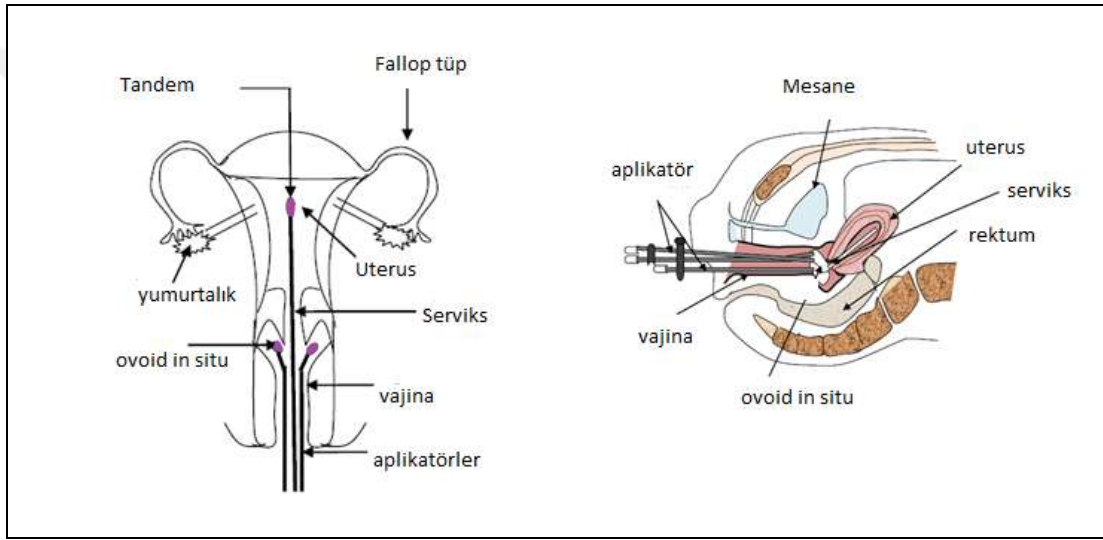
Yapılan çalışmada serviks kanseri tanısı ile eksternal tedavi sonrası intrakaviter brakiterapi görmüş 25 hasta (Evre IB2 3 hasta, evre IIB 16 hasta, evre IIIA 3 hasta, evre IIIB 2 hasta, evre IVA 1 hasta) çalışmaya dahil edildi. Kullanılacak aplikatörün seçimi hastanın anatomisine, tümör lokalizasyonuna ve boyutuna göre belirlendi. Tüm hastaların ilk fraksiyonunda hem BT hem de MRG görüntüleri çekildi. 25 hastanın 17'sinde PET görüntüsü bulunmaktadır. Bütün hastalarda kritik organlar (rektum ve mesane) ve HR CTV GEC ESTRO önerilerine göre konturlandı. Tüm hastalar doz şemaları 4x700cGy olacak şekilde planlandı ancak 1x700cGy üzerinden incelendi. Hastalar için bir 2B konvansiyonel BRT, ek olarak 3B konformal BRT ve 3B volümetrik optimizasyon olmak üzere iki adet 3B planlama yapıldı.

3.2.2. Hastaların tedaviye hazırlanması

Bir serviks kanseri hastası; EBRT tedavi sonrasında BRT randevusuna geldiği zaman doktor ve hemşire tarafından işlem hakkında bilgilendirilir. BRT küçük cerrahi prosedür olarak kabul edilmekte ve anestezi altında yapılması önerilmektedir. Girişim öncesi doktor ve hemşire tarafından steril koşullar uygun şekilde hazırlanır. Setler hemşire tarafından kullanıma hazır hale getirilir. Hasta MRG uyumlu karbon-fiber masa üzerine yatırılır. Aplikasyon masası düzenlenir. Hastaya jinekoloji pozisyonu verilerek perine temizliği yapılır.

Hastaya brakiterapi odasında sedasyon anestezi yapılır. Mesaneye foley kateter konarak, katater balonu 6cc SF (serum fizyolojik) ve 1cc ürografın ile şişirilir ve mesane 45cc SF, 5 mg kontrast madde ile karıştırılarak doldurulur. Doktor hastayı muayene edip uygun aplikatörleri seçerek hemşirenin yardımıyla aplikasyonu yapar. Her hasta için kendi anatomisine uygun aplikatör seçilmesi çok önemlidir. Aplikasyon sırasında aplikatörün fiksasyonu için rektum ve mesanenin gazlı bez ile aplikatörlerden uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu nedenle yerleştirilen aplikatörler vazelinle ıslatılan gazlı bezle sabitlenir (Şekil 3-7). Kaç adet gazlı bez kullanılmışsa

hasta dosyasına kaydedilir. Aplikasyon sonrası ortogonal filmlerle aplikatörlerin yerleri kontrol edilir. Hasta aplikasyon işleminden sonra planlama amaçlı görüntülerinin alınması için radyolojiye transfer edilir. Pozisyonun sabitliği açısından hasta aplikasyonun da yapıldığı aynı MRG uyumlu düz masada taşınır. Çekimler sonrası MRG ve BT'nin füzyonu, klinik konturlama ve tedavi planlamasının yapılıp onaylanmasından sonra hasta cihaz bağlantıları yapılır. Hastaya tedavi konusunda bilgilendirilir. Aplikasyon sonrası bir süre hastanın genel durum ve kanama kontrolü yapılır. Hastanın derlenme transferi yapılır.



Şekil 3-7. Tandem çift ovoid aplikatör yerleşimi (Koronal pelvis ve lateral pelvis görüntüsü)

3.2.3. Tedavi planlama sistemi (TPS)

Bu çalışmanın amacı 3B konformal BRT planlamaları için çekilen BT ve MRG görüntüleri üzerinden yapılan 2B konvansiyonel planlama ve 3B volümetrik optimizasyon planlamalarının hedef hacim ve kritik organlar üzerinden karşılaştırılmasıdır.

3B konformal planlamalar için Eclipse tedavi planlama sistemine hastanın BT ve MRG görüntüleri aktarıldı. BT kesitleri 2 mm aralıklarla; MRG görüntüsü 1 mm aralıklarla aksiyal T2 sekansı şekilde alındı. Aktarılan görüntülerin füzyonu yapıldı. BT görüntüleri üzerinde hastaların hedef hacim (HR CTV) ile rektum ve mesane

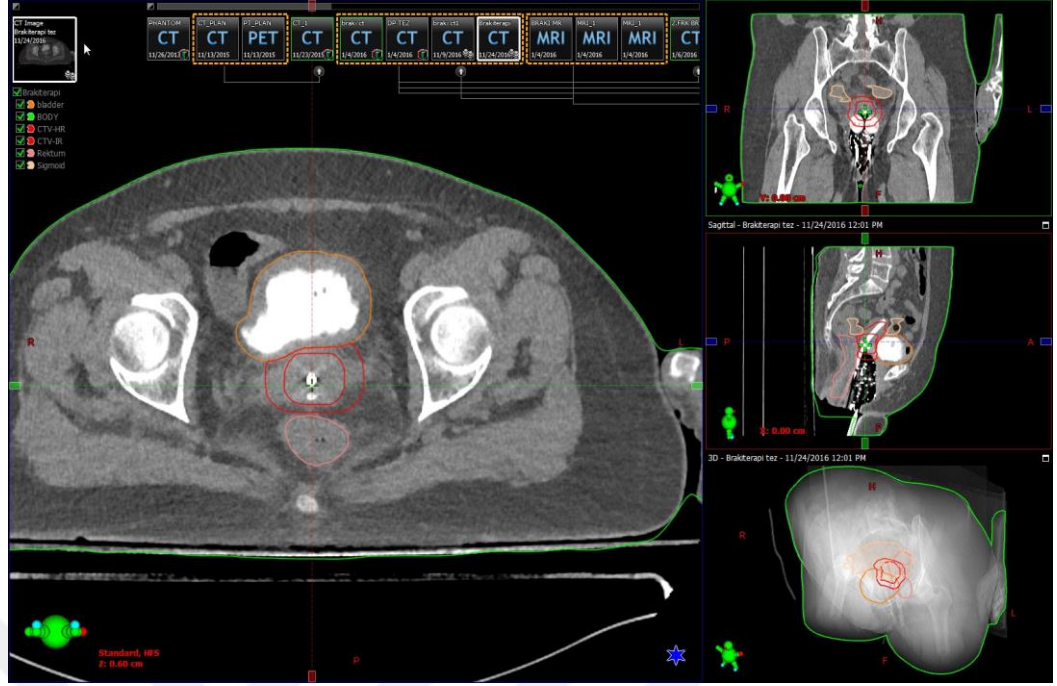
hacimleri GEC ESTRO kriterlerine göre çizildi (Şekil 3-8). Kritik yapılar ve HR CTV konturlandıktan sonra planlama kısmına geçildi. GEC ESTRO kriterlerine göre 3B tedavi planları hazırlanarak HR CTV’de uygun doz sarımı elde edilecek şekilde normalize edildi. 3B planlamalarda D_{90} HR CTV’nin %100 (700cGy) doz alması istenmektedir. Yapılan her planlama için hedef hacmin %90’ının aldığı dozları yüzde tümör dozu (%TD) olarak; rektum ve mesane riskli organlarının 2cc’lik hacimlerinin aldığı dozlar da cGy olarak kaydedildi. GEC ESTRO kriterlerine göre hedef hacim ve kritik organların doz kısıtlamaları aşağıdaki gibidir.

EBRT ve BRT tedavilerinin toplam aldığı EQD₂ değerleri;

- HR CTV (HR CTV hacminin %90’nın aldığı doz: D_{90}) =80-90Gy EQD₂
- Rektum (2cc'lik rektum hacminin aldığı doz: D_{2cc}) =70-75Gy EQD₂
- Mesane (2cc'lik mesane hacminin aldığı doz: D_{2cc}) =90Gy EQD₂

$$EQD_2 = D \times \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \quad \begin{array}{ll} D \rightarrow \text{Total doz} & \alpha/\beta \rightarrow 10 \text{ erken yan etkiler için} \\ d \rightarrow \text{Fraksiyon dozu} & \alpha/\beta \rightarrow 3 \text{ geç yan etkiler için} \end{array} \quad (3.1)$$

Tüm hastaların BRT öncesi eksternal tedavi şeması 25x1,8Gy şeklindedir. Buna göre eksternal tedavilerden gelen EQD₂, hedef için $\alpha/\beta=10$ olarak alındığında 44,25Gy olarak hesaplanır. Eksternal tedavilerden gelen EQD₂, rektum ve mesane için $\alpha/\beta=3$ olarak alındığında 43,2Gy olarak hesaplanır. Benzer şekilde 4x700cGy’lik BRT planlamasından gelen EQD₂ hedef için 39,7Gy’dir. Buna göre HR CTV hedef için toplam EQD₂ 84Gy olacaktır. D_{2cc} rektum ve mesane için BRT’den gelen doz değerleri ideal olarak tek fraksiyonda 4,5-4,7Gy arasında olmalıdır. Ancak çalışmada, plan değerlendirirken öncelik, hedefin yeterli dozu almasıdır.



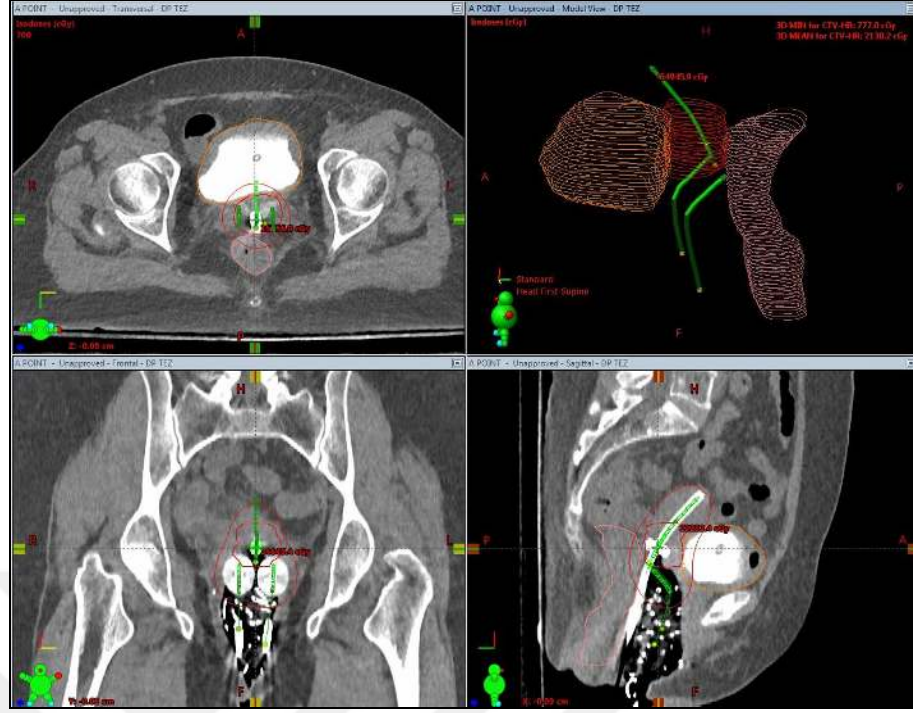
Şekil 3-8. Hasta planlarının konturlanması

3.2.3.1. Üç boyutlu konformal brakiterapi tedavi planlaması

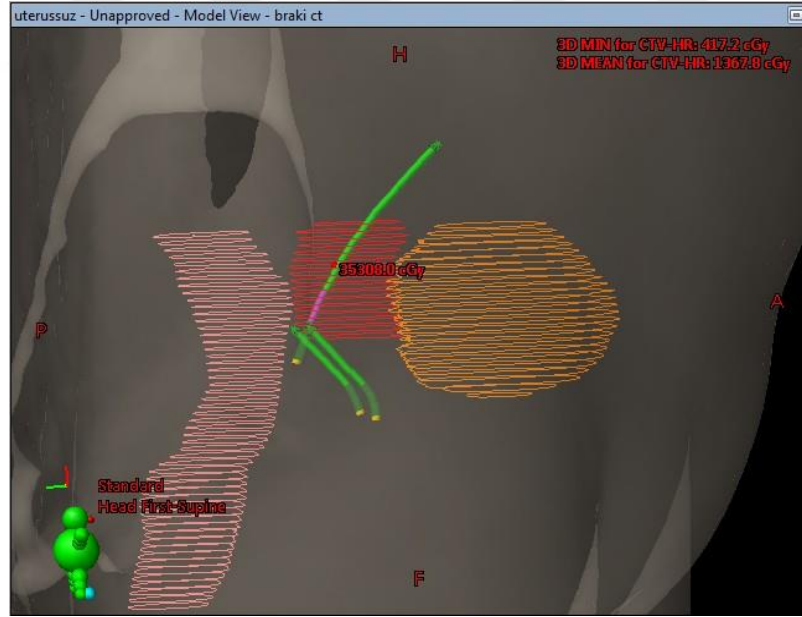
BT kesitlerinde HR CTV, mesane ve rektum konturlanmıştır. Konturlama işlemi bittikten sonra Brachytherapy Planning kısmına geçilip tandem ve ovoidler her hastaya özgü şekilde tanımlanmıştır (Şekil 3-9 ve 3-10). Tandem çift ovoid aplikatörleri BT görüntüsü üzerinden tanımlanmıştır. Tanımlama işleminde 1 no'lu kanal tandem, 2 no'lu kanal sağ ovoid ve 3 no'lu kanal sol ovoid olacak şekilde tanımlama yapılmıştır.

Standart kanal mesafesi 120cm'dir. Tandem aktifleme uzunluğu, histerometrede hekimin verdiği değere 5mm'dir. İlk durma pozisyonu aplikatör uçlarından 2mm mesafede başlamaktadır. Kaynak adım aralıkları 5mm olarak tanımlanmaktadır.

3B konformal planlamalarda her hastada standart olarak D_{90} HR CTV 700cGy ve kritik organlar en az doz alacak şekilde geometrik optimizasyon yapılmıştır. Kritik organlar için 2cc hacimlik değerler kaydedilmiştir. Uygun doz dağılımı farklı durma pozisyonlarındaki durma süreleri manuel değiştirilerek veya izodoz eğrileri üzerinden yine manuel düzeltmeler ile elde edilmiştir. Plan değerlendirmesi DVH üzerinden yapılmıştır.



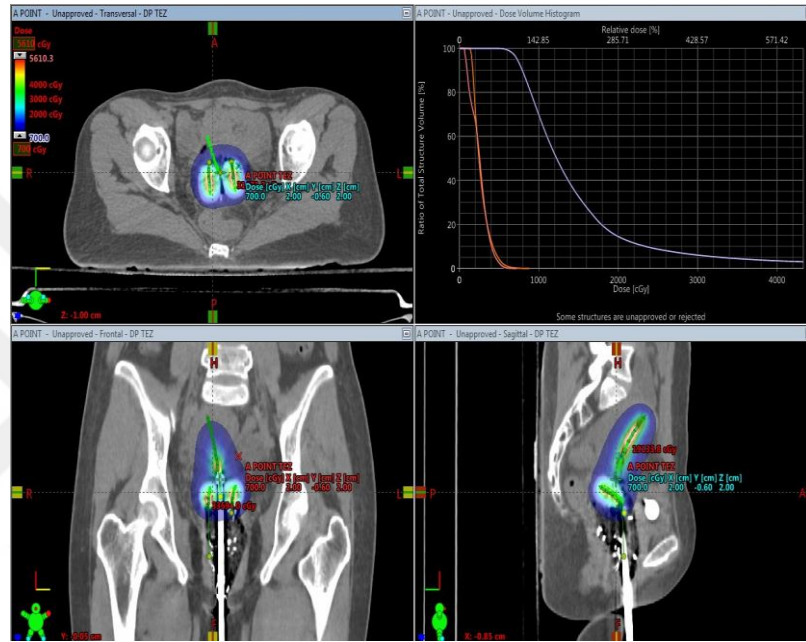
Şekil 3-9. Aplikatörlerin planlamada tanımlanması



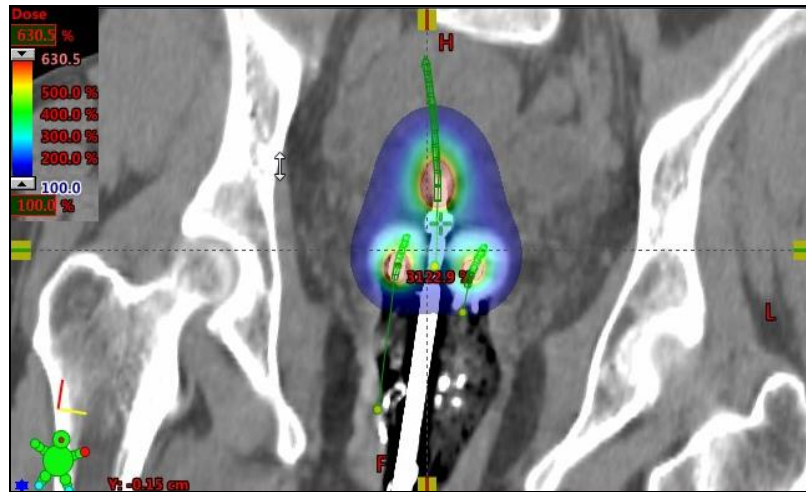
Şekil 3-10. Aplikatör geometrisinin tanımlanması

3.2.3.2. ICRU noktalarının belirlenmesi ve 2 boyutlu planların hazırlanması

A ve B noktaları ICRU 38'e göre belirlendi. Manchester sistemine göre brakiterapi planlamasında BT görüntüsü üzerinde tedavi dozu A noktasına reçetelendirildi (Şekil 3-11). Planlamada aplikasyon geometrisi değiştirilmemiştir. Aynı şekilde aktifleme mesafeleri 3B konformal plan ile aynıdır. 3B konformal planlarla karşılaştırmak üzere HR CTV nin %90'lık hacminin aldığı doza bakıldı.

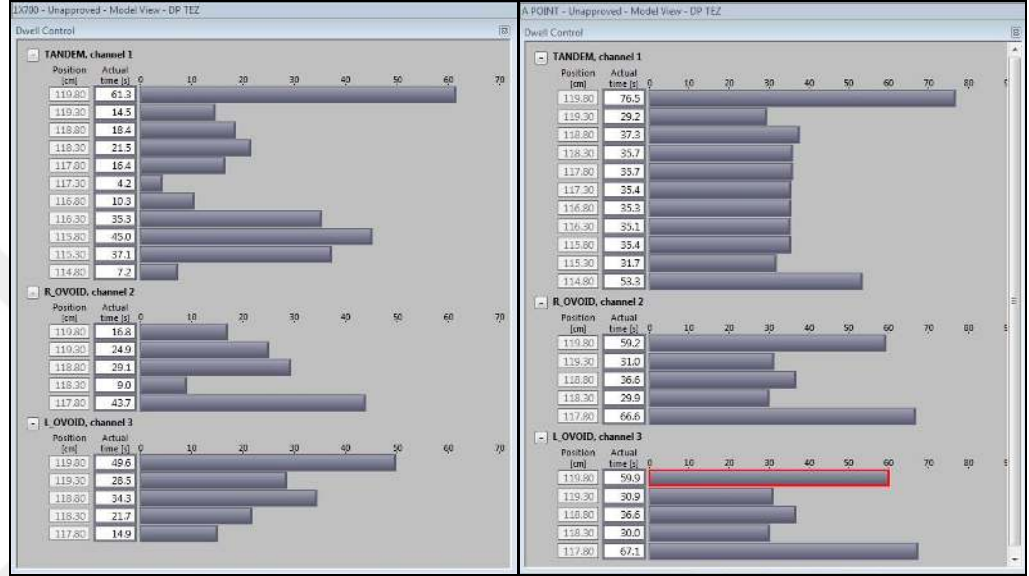


Şekil 3-11. A noktası referans alınarak yapılan planlama



Şekil 3-12. 3B konformal planlamaların doz dağılımı

2B konvansiyonel planlamalarda geometrik nokta olan A noktasına dozun %100'ü verildiği için durma pozisyonlarında durma zamanları 3B konformal planlamalara göre daha yüksektir. Aynı zamanda doz dağılımı konvansiyonel brakiterapide ifade edildiği gibi armut geometrisindedir (Şekil 3-12). Örnek bir hasta için tandem ve çift ovoid için durma süreleri aşağıdaki gibidir (Şekil 3-13).

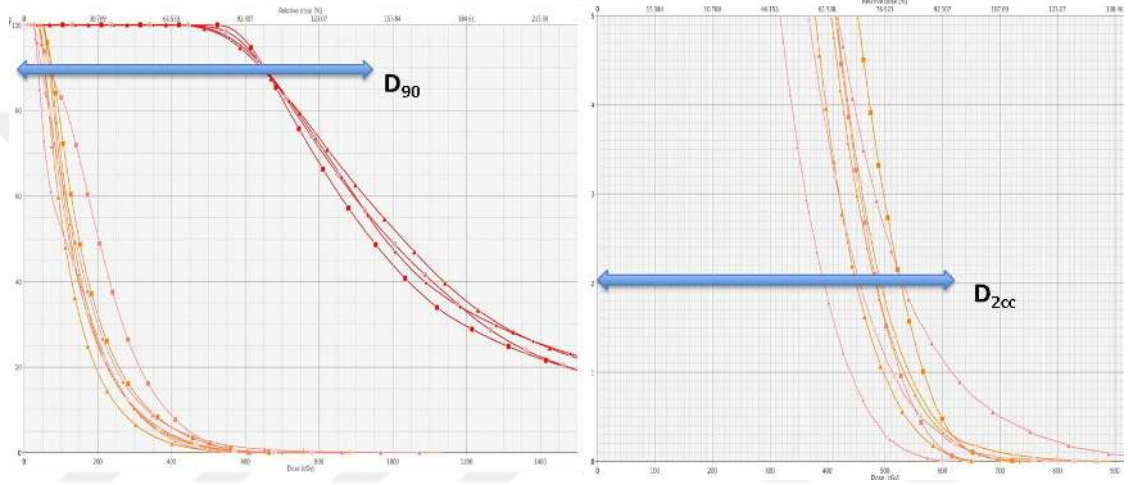


Şekil 3-13. A noktasına göre planlama (Sağda) ile 3B konformal planlamalarda kaynak durma pozisyonları ve sürelerinin dağılımı (Solda)

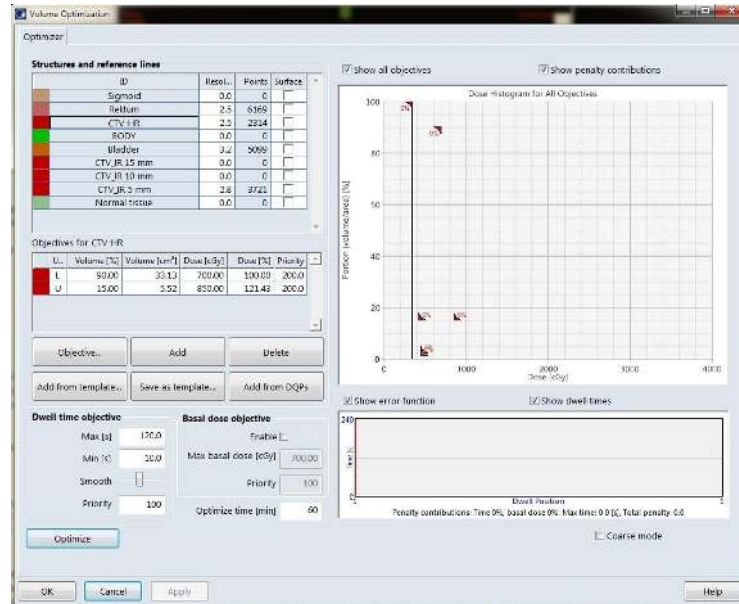
3.2.3.3. 3B volümetrik optimizasyon ile planların hazırlanması

3B volümetrik optimizasyonda, 3B konformal BRT planları konturlamalarında ve aplikasyon tanımlamalarında hiçbir değişiklik yapılmadan kopyalanarak yeni planlar oluşturulmuştur. Bu optimizasyonda, HR CTV için GEC ESTRO'nun önerileri doğrultusunda minimum ve maksimum doz sınırlamaları yapılmıştır. İlk optimizasyon hedefi olarak, HR CTV'nin %90'ının tanımlanan dozun %100'ünü alması amaçlanmıştır (Şekil 3-15). Rektum ve mesanenin 2cc'lik hacminin aldığı dozun mümkün olduğu kadar az olması için gerekli doz sınırlamaları yapıldı. Hedef hacimler ve kritik organlar için belirlenen kriterler sağlanarak en iyi izodoz dağılımı elde edilinceye kadar optimizasyon öncelik değerleri değiştirildi. Bu optimizasyon yönteminde hedef hacim ve kritik organların doz sınırlamalarını karşılayan kaynak

durma süreleri optimizasyon yazılımı ile otomatik olarak belirlenmektedir. Optimizasyonlarda, hedef hacimlerin ve kritik organların aldığı doz dağılımlarının değerlendirilmesi DVH ile yapılmıştır. Hesaplatılan bütün planlarda HR CTV'nin aldığı dozun aynı olması için plan normalizasyonu, HR CTV'nin %90'ının tanımlanan dozun %100'ünü almasına göre yapılmıştır. Buna göre 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında D_{90} HR CTV değerleri aynıdır. 3 boyutlu planlamalar 2cc'lik rektum ve mesane hacimlerinin aldığı dozlar açısından karşılaştırılmıştır (Şekil 3-14).



Şekil 3-14. 3B BRT planlamalarının DVH değerlendirilmesi



Şekil 3-15. 3B volümetrik optimizasyon

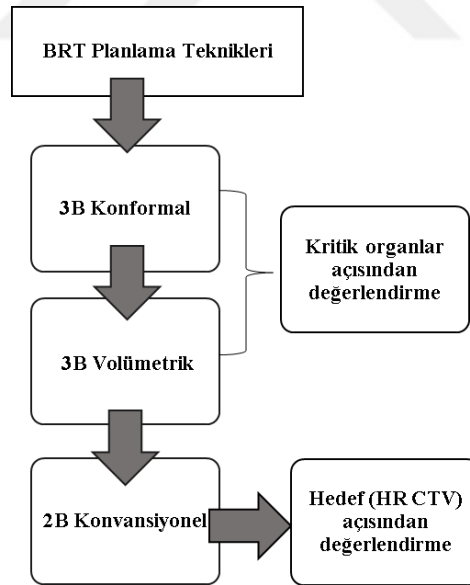
4. BULGULAR

Yapılan çalışmada 25 hastada 2B konvansiyonel ve 3B planlamalar hem hedef hem de kritik organlar açısından değerlendirilmiştir. Karşılaştırmalarda 2 tane 3B (Şekil 4-3) ve 1 tane konvansiyonel (Şekil 4-2) olmak üzere 3 farklı planlama (Şekil 4-1) kullanılmıştır.

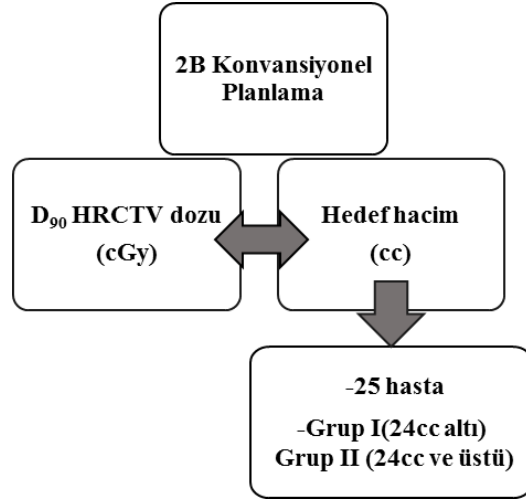
3B planlamalarda GEC ESTRO önerilerine göre hedef hacim için DVH'den D_{90} HR CTV değerine; kritik organlar için ise (rektum ve mesane) D_{2cc} 'lik hacimlerin aldığı dozlar incelenmiştir. 3B planlamalarda D_{90} HR CTV değeri %100 olacak şekilde normalize edilmiştir.

2B konvansiyonel planlamalar ICRU 38 raporuna göre tanımladığımız A noktasına reçetelendirilmiş olup DVH'lerde hedef hacmin D_{90} 'nın aldığı değerler tabloya girilmiştir (Tablo 4-1).

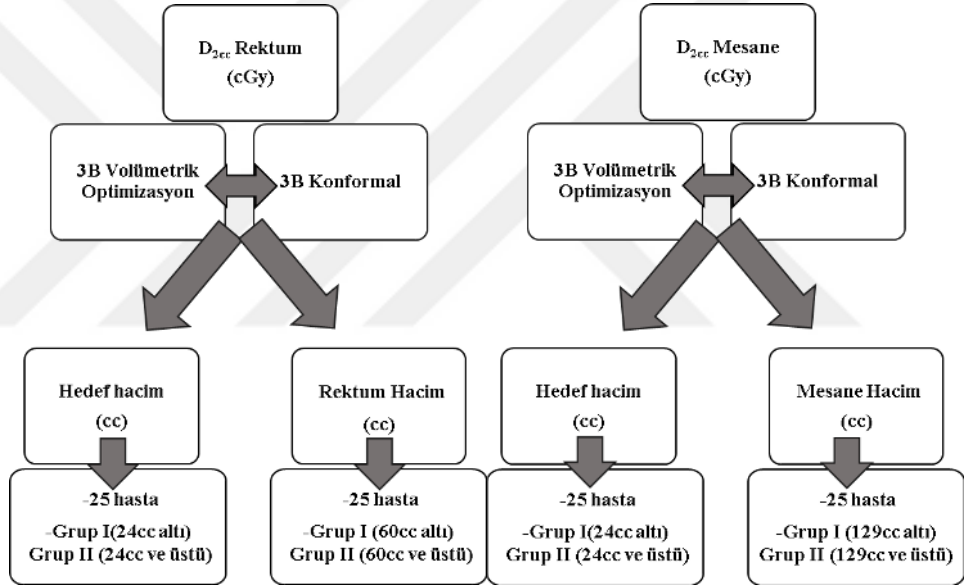
Her 3 planlama için D_{90} HR CTV doz değerleri hem rölatif hem de absolute; kritik organlar ise absolute olarak Tablo 4-1'de verilmiştir.



Şekil 4-1. BRT planlama teknikleri



Şekil 4-2. 2B konvansiyonel planlama açısından değerlendirme



Şekil 4-3.3B planlama teknikleri arasında D_{2cc} rektum ve mesane açısından değerlendirme

Tablo 4-1. 25 hasta için 2B konvansiyonel 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında hedef ve kritik organların aldığı dozlar

H No	2B Konvansiyonel Planlama (700cGy)				3B Konformal Planlama (700cGy)				3B Optimizasyon Planlama (700cGy)				Hacimler		
	D _{2cc} Rektum (cGy)	D _{2cc} Mesane (cGy)	D ₉₀ Hedef (cGy)	D ₉₀ Hedef (%100)	D _{2cc} Rektum (cGy)	D _{2cc} Mesane (cGy)	D ₉₀ Hedef (cGy)	D ₉₀ Hedef (%100)	D _{2cc} Rektum (cGy)	D _{2cc} Mesane (cGy)	D ₉₀ Hedef (cGy)	D ₉₀ Hedef (%100)	Hedef Hacim (cc)	Mesane Hacim (cc)	Rektum Hacim (cc)
H1	634	840	762,4	109	559	607	700,0	100,0	554	593	700,0	100,0	36	64	143
H2	358	669	819,9	117,4	271	474	700,0	100,0	184	422	700,0	100,0	20	206	56
H3	608	787	906	129,2	368	541	700,0	100,0	442	525	700,0	100,0	25	114	22
H4	404	695	1106	157,9	262	440	700,0	100,0	261	396	700,0	100,0	16	190	28
H5	628	801	907,2	130	488	561	700,0	100,0	480	841	700,0	100,0	22	101	46
H6	397	662	828,2	118,3	302	483	700,0	100,0	376	555	700,0	100,0	31	74	50
H7	632	669	722,7	103,2	466	599	700,0	100,0	444	548	700,0	100,0	40	131	51
H8	454	535	793,1	113,3	386	406	700,0	100,0	385	406	700,0	100,0	45	78	40
H9	490	814	789,1	112,7	439	730	700,0	100,0	439	730	700,0	100,0	28	106	50
H10	446	362	623,6	89	464	372	700,0	100,0	561	486	700,0	100,0	27	80	89
H11	666	999	1086,9	155,1	448	540	700,0	100,0	365	520	700,0	100,0	18	239	28
H12	746	718	686,8	98,1	700	636	700,0	100,0	690	679	700,0	100,0	54	77	52
H13	917	837	1157,3	165,3	419	504	700,0	100,0	494	471	700,0	100,0	17	76	73
H14	698	577	826,8	118	486	470	700,0	100,0	450	431	700,0	100,0	22	79	50
H15	222	495	841,4	120,2	167	401	700,0	100,0	111	420	700,0	100,0	17	142	49
H16	596	774	1023,5	146,2	237	438	700,0	100,0	229	439	700,0	100,0	9	96	42
H17	742	1021	1268,9	180,3	446	410	700,0	100,0	437	452	700,0	100,0	12	153	51
H18	792	826	1389,7	198,5	337	355	700,0	100,0	370	391	700,0	100,0	6	116	86
H19	816	886	1099,6	157,1	498	534	700,0	100,0	475	487	700,0	100,0	25	146	59
H20	556	717	970,1	138,6	421	441	700,0	100,0	461	513	700,0	100,0	22	116	110

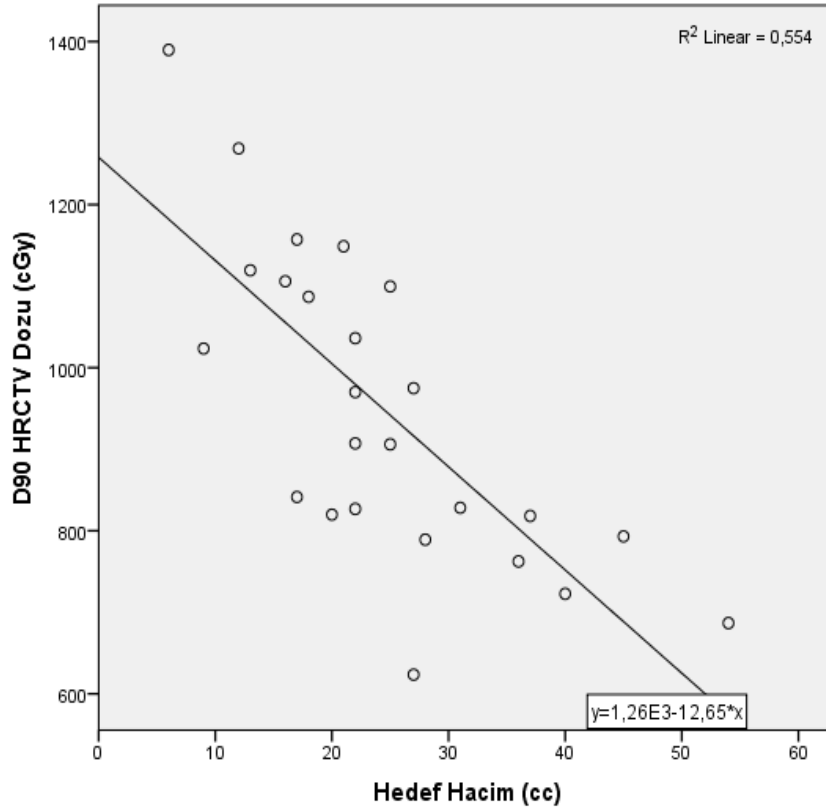
Tablo 4-1. 25 hasta için 2B konvansiyonel 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında hedef ve kritik organların aldığı dozlar
(devamı)

H No	2B Konvansiyonel Planlama (700cGy)				3B Konformal Planlama (700cGy)				3B Optimizasyon Planlama (700cGy)				Hacimler		
	D _{2cc} Rektum (cGy)	D _{2cc} Mesane (cGy)	D ₉₀ Hedef (cGy)	D ₉₀ Hedef (%100)	D _{2cc} Rektum (cGy)	D _{2cc} Mesane (cGy)	D ₉₀ Hedef (cGy)	D ₉₀ Hedef (%100)	D _{2cc} Rektum (cGy)	D _{2cc} Mesane (cGy)	D ₉₀ Hedef (cGy)	D ₉₀ Hedef (%100)	Hedef Hacim (cc)	Mesane Hacim (cc)	Rektum Hacim (cc)
H21	608	582	818,2	116,9	453	516	700,0	100,0	480	478	700,0	100,0	37	163	98
H22	833	725	1119,5	159,9	527	462	700,0	100,0	476	470	700,0	100,0	13	235	53
H23	674	702	974,9	139,3	426	531	700,0	100,0	491	694	700,0	100,0	27	194	68
H24	733	860	1148,9	164,1	432	441	700,0	100,0	562	527	700,0	100,0	21	140	60
H25	756	906	1036,2	148	367	545	700,0	100,0	719	668	700,0	100,0	22	110	51

4.1. Hedef Hacim (HR CTV) Açısından 2B Planların Değerlendirilmesi

Brakiterapi planlamalarında 3B planlamalarda D_{90} HR CTV değeri %100 olacak şekilde sabit tutulup hedef hacim ile 2B konvansiyonel planlamalardaki D_{90} HR CTV'nin aldığı dozlar karşılaştırılmıştır (Şekil 4-4). Karşılaştırmada A noktasına göre reçetelendirilmiş doz rölatif (%) olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda 3B tedavi planlaması ile uygulanan dozların altın standart olduğu kabul edildiğinde, aynı hastalar 2B konvansiyonel planlama ile tedavi edilmiş olsalardı hedef hacimler planlanandan daha yüksek dozlar alacaktır (2/25 hasta). 2B konvansiyonel planlamada, D_{90} HR CTV ile hedef hacim arasındaki ilişki negatif yönde ve istatistiksel anlamlıdır ($r^2=0,554$, $r=-0,743$, $p<0,001$). HR CTV'nin hacmi arttıkça 2B konvansiyonel planlamada D_{90} HR CTV'nin aldığı doz anlamlı derecede düşmüştür veya tam tersi şekilde HR CTV'nin hacmi küçüldükçe 2B konvansiyonel planlamada D_{90} HR CTV'nin aldığı doz anlamlı derecede artmıştır (Şekil 4-4).

2B konvansiyonel planlamalarda; D_{90} HR CTV ortalaması %135 ve standart sapması 27,25 olup; HR CTV hacminin ortalaması 24cc ve standart sapması 11,34'tür.



Şekil 4-4. 2B konvansiyonel planlamalarda D₉₀ HR CTV dozları ile HR CTV hacimlerinin arasındaki ilişki

2B konvansiyonel planlamalar için HR CTV hacim ile D₉₀ HR CTV'nin aldığı doz karşılaştırılması gruplandırma yapılarak incelendiğinde independent-t testi uygulanmıştır.

Gruplandırma yapılırken; hedef hacmin medyanı 21cc olarak alınmıştır. 21cc ve altındaki hedef hacimler grup I; 21cc'den büyük hedef hacimler grup II olarak ayrılmış ve karşılaştırılmıştır. Grup I'de (21cc ve altı) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$). Değerlendirmede grup I ortalama değeri 118,0cGy ve standart sapması 24,13 iken grup II'nin ortalama değeri 151,5cGy ve standart sapması 18,67'dir. Bu sonuçlara göre 21cc altındaki küçük hacimli tümörlerde 3B ve 3B arasındaki doz farkı daha belirgindir. 21 cc üzerindeki tümörlerde ise 2 teknik arasındaki fark azalmaktadır.

Tablo 4-2. 2B konvansiyonel planlama ve 3B konformal planlamalarda D₉₀ HR CTV aldığı doz değerleri

H	Hedef Hacim	2B Konvansiyonel Planlama
	HR CTV (cc)	D ₉₀ HR CTV (%100)
H10	27	89,0
H12	54	98,1
H7	40	103,2
H1	36	109,0
H9	28	112,7
H8	45	113,3
H21	37	116,9
H2	20	117,4
H14	22	118,0
H6	31	118,3
H15	17	120,2
H3	25	129,2
H5	22	130,0
H20	22	138,6
H23	27	139,3
H16	9	146,2
H25	22	148,0
H11	18	155,1
H19	25	157,1
H4	16	157,9
H22	13	159,9
H24	21	164,1
H13	17	165,3
H17	12	180,3
H18	6	198,5

%25'lik kartil değeri

%50'lik kartil değeri

%75'lik kartil değeri

2B konvansiyonel planlarda DVH'den D₉₀ HR CTV'nin karşılık geldiği değerler küçükten büyüğe sıralandırılıp elde edilen serinin kartillerine (%25'lik, %50'lik ve %75'lik yüzdeler) bakılmıştır (Tablo 4-2).

2B konvansiyonel planlarda D₉₀ HR CTV'nin %25'lik kartil değeri %114 ve/veya daha küçük doz değerine sahiptir. Diğer kartil değerler, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler Tablo 4-3'te verilmiştir.

Tablo 4-3. 2B konvansiyonel planlamada D₉₀ HR CTV'nin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri

Planlama		2B Konvansiyonel Planlama
Hasta Sayısı		25
Ortalama (%)		135,17
Standart Sapma		27,25
Minimum(%)		89,95
Maksimum(%)		198,27
Kartiller	%25	114,91
(Yüzdelikler)	%50	130,01
	%75	157,43

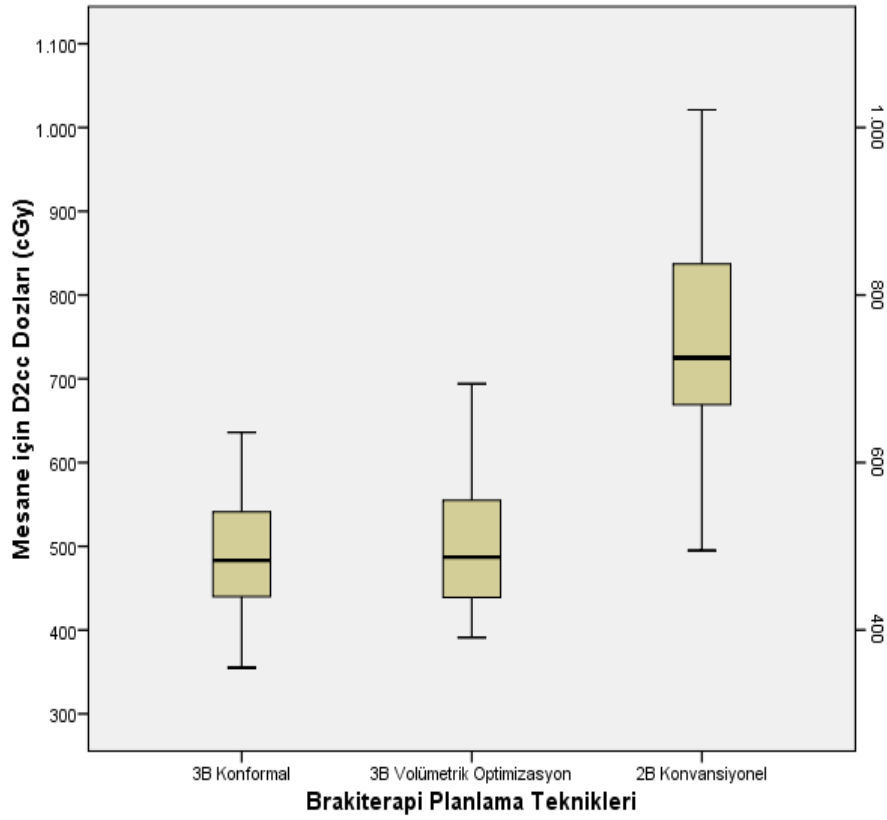
4.2. Kritik Organlar Açısından 3B Planlamaların Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hedef hacim ile kritik organların aldığı dozlar arasındaki ilişki; 3B konformal planlama ve 3B volümetrik optimizasyon planlaması için incelenmiş olup planlamalar arasındaki fark karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmada hedef hacim açısından kritik organların aldığı dozların incelenmesine ek olarak; kritik organ hacminin etkisi de istatiksel olarak incelenmiştir.

3B konformal planlama ve 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında D₉₀ HR CTV %100 olacak şekilde sabit tutulup kritik organların aldığı dozlar değerlendirilmiştir. 3B konformal planlamada; izodoz eğrileri (durma sürelerine göre) zerinden, 3B volümetrik optimizasyon planlamasında ise istenilenilen doz volüm hedefleri ve öncelik değerlerlerine göre ters planlama yöntemiyle optimizasyon yapılmıştır. 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamaları için karşılaştırma yapılırken spearman ve pearson katsayıları kullanılmış olup wilcoxon testi, student-t testi ve paired-t testi uygulanmıştır.

4.2.1. Mesane için D_{2cc} dozlarının değerlendirilmesi

3B konformal planlama ile 3B volümetrik optimizasyonlu planlamalarda mesane D_{2cc} 'nin aldığı dozlar Tablo 4-4'te verilmiştir (Şekil4-5). Mesane için yapılan korelasyonda ($r=0,804$) 3B planlar arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır. 3B konformal planlamada D_{2cc} mesane dozu artarken 3B volümetrik optimizasyon planlamada da D_{2cc} mesane dozu artmaktadır ($p<0,001$).



Şekil 4-5. 2B konvansiyonel, 3B konformal ve volümetrik optimizasyon yapılan BRT planlamalarında D_{2cc} 'lik mesanenin aldığı dozlar

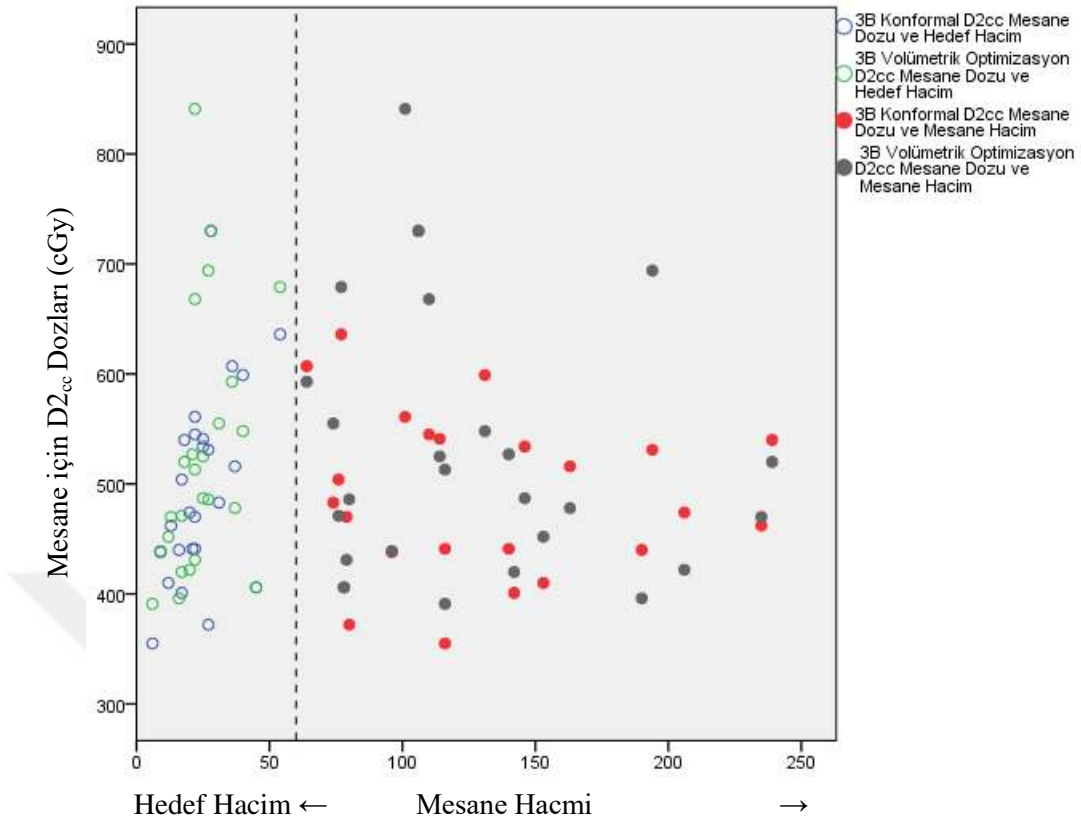
Tablo 4-4. 3B konformal ve volümetrik optimizasyon ile 25 hastaya yapılan BRT planlamalarında D_{2cc} 'lik mesanenin aldığı dozlar

H	3B Konformal Planlama	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama
	D_{2cc} Mesane (cGy)	D_{2cc} Mesane (cGy)
H 1	607	593
H 2	474	422
H 3	541	525
H 4	440	396
H 5	561	841
H 6	483	555
H 7	599	548
H 8	406	406
H 9	730	730
H 10	372	486
H 11	540	520
H 12	636	679
H 13	504	471
H 14	470	431
H 15	401	420
H 16	438	439
H 17	410	452
H 18	355	391
H 19	534	487
H 20	441	513
H 21	516	478
H 22	462	470
H 23	531	694
H 24	441	527
H 25	545	668

4.2.1.1. Mesane dozu ve hedef hacmi arasındaki ilişki

3B konformal planlama ve 3B volümetrik optimizasyon planlamada hedef hacim ile D_{2cc} mesanenin aldığı dozun karşılaştırılmasında paired-t ve student-t testi uygulanmıştır. Hedef hacmin kritik organlardaki etkisinin değerlendirilmesi yapılırken hem gruplandırma yapıp (Grup I, Grup II) hem de gruplandırılma yapılmadan D_{2cc} mesanenin aldığı doz karşılaştırılmıştır.

Yapılan değerlendirmede gruplandırma yapılmadan 25 hastada 3B konformal planlama ile 3B volümetrik optimizasyon planlamaların hedef hacim ile aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,088$) (Şekil 4-6).



Şekil 4-6. 3B planlarında D_{2cc} mesane dozlarının hedef hacim ve mesane hacim ilişkisi

Hedef hacimler küçükten büyüğe sıralandırıldığında ortalaması 24cc'dir. 24cc altı hacimler grup I olarak tanımlanırken; 24cc ve üstü hacimli hastalar grup II olarak tanımlanmıştır.

Tablo 4-5'te gösterildiği gibi hedef hacimler gruplandırılıp student-t testi uygulanmıştır. 3B konformal planlarda hedef hacim büyüklüğüne göre karşılaştırma yapıldığında grup II'nin 3B konformal planlama ortalaması, grup I'e göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,024$). 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında hedef hacim açısından gruplar incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,172$).

Aynı verilere paired-t testi uyguladığımızda hedef hacimler ile 3B konformal planlama ve 3B volümetrik optimizasyon planlaması arasında her iki grup içinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,171$, $p=0,349$).

Tablo 4-5. Grup I ve II planlamalar D_{2cc} mesane dozunun HR CTV hacmi arasındaki ilişki

GRUP I (24cc altı)				
No	H	3B Konformal Planlama	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	HR CTV Hacmi(cc)
		D _{2cc} Mesane (cGy)	D _{2cc} Mesane (cGy)	
1	H 18	355	391	6
2	H 16	438	439	9
3	H 17	410	452	12
4	H 22	462	470	13
5	H 4	440	396	16
6	H 13	504	471	17
7	H 15	401	420	17
8	H 11	540	520	18
9	H 2	474	422	20
10	H 24	441	527	21
11	H 20	441	513	22
12	H 25	545	668	22
13	H 14	470	431	22
14	H 5	561	841	22
GRUP II (24cc ve 24cc üstü)				
No	H	3B Konformal Planlama	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	HR CTV Hacmi(cc)
		D _{2cc} Mesane (cGy)	D _{2cc} Mesane (cGy)	
1	H 3	541	525	25
2	H 19	534	487	25
3	H 23	531	694	27
4	H 10	372	486	27
5	H 9	730	730	28
6	H 6	483	555	31
7	H 1	607	593	36
8	H 21	516	478	37
9	H 7	599	548	40
10	H 8	406	406	45
11	H 12	636	679	54

Tablo 4-6. D_{2cc} mesane dozlarının Grup I ve II için ve 3B planlamalarının karşılaştırılması

Paired-t Testi					
Grup	Planlama	H	Ortalama	Standart Sapma	P
Grup I (24cc altı)	3B Konformal Planlama	14	463	58,66	0,171
	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	14	497	122,03	
Grup II (24cc ve 24cc üstü)	3B Konformal Planlama	11	541	101,66	0,349
	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	11	562	102,28	
Student-t Testi					
Planlama	Grup	H	Ortalama	Standart Sapma	P
3B Konformal Planlama	Grup I	14	463	58,66	0,024
	Grup II	11	541	101,66	
3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	Grup I	14	497	122,03	0,172
	Grup II	11	562	102,28	

4.2.1.2. Mesane dozu ve mesane hacmi arasındaki ilişki

D_{2cc}'lik mesanenin 3B konformal planlama ve 3B volümetrik optimizasyon planlamada aldığı doz mesane hacmi ile karşılaştırılmıştır. 25 hasta hem mesanenin hacmine göre gruplandırılıp (Grup I, Grup II) hem de gruplandırma yapılmadan değerlendirilmiştir. 3B konformal planlamaların ortalaması 483cGy ve 3B volümetrik optimizasyon planlamaların ortalaması 487cGy'dir.

Yapılan değerlendirmede gruplandırma yapılmadan 25 hastada 3B konformal planlama ve 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında mesane hacmi ile D_{2cc} mesane dozu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,231) (Şekil 4-6).

Hastaların mesane hacimleri küçükten büyüğe sıralandırılıp ortalaması 129cc hesaplanmıştır. 129cc altı grup I olarak tanımlanırken; 129cc ve üstü grup II olarak tanımlanmıştır. Tablo 4-7'de gösterildiği gibi mesane hacimleri gruplandırılıp student-t ve wilcoxon testi uygulanmıştır.

D_{2cc} 'lik mesane hacmi etkisi için 3B konformal planlama ile 3B volümetrik optimizasyon planlaması karşılaştırıldığında her iki test ve grup için de anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4-8).

Tablo 4-7. D_{2cc} mesane dozlarının 3 boyutlu planlamalarının mesane hacim ile ilişkisi

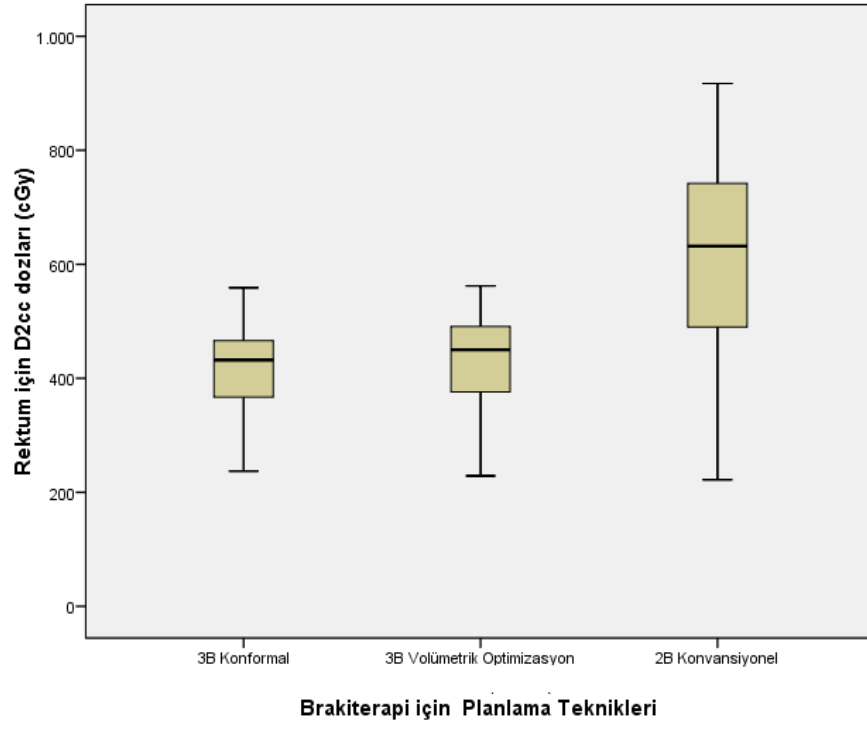
GRUP I (129cc altı)				
No	H	3B Konformal Planlama	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	Mesane Hacmi(cc)
		D_{2cc} mesane (cGy)	D_{2cc} mesane (cGy)	
1	H1	607	593	64
2	H6	483	555	74
3	H13	504	471	76
4	H12	636	679	77
5	H8	406	406	78
6	H14	470	431	79
7	H10	372	486	80
8	H16	438	439	96
9	H5	561	841	101
10	H9	730	730	106
11	H25	545	668	110
12	H3	541	525	114
13	H18	355	391	116
14	H20	441	513	116
GRUP II (129cc ve 129cc üstü)				
No	H	3B Konformal Planlama	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	Mesane Hacmi (cc)
		D_{2cc} mesane (cGy)	D_{2cc} mesane (cGy)	
1	H7	599	548	131
2	H24	441	527	140
3	H15	401	420	142
4	H19	534	487	146
5	H17	410	452	153
6	H21	516	478	163
7	H4	440	396	190
8	H23	531	694	194
9	H2	474	422	206
10	H22	462	470	235
11	H11	540	520	239

Tablo 4-8. D_{2cc} mesane dozlarının Grup I ve II için ve 3B planlamaların karşılaştırılması

Wilcoxon testi					
Grup	Planlama	H	Ortalama	Min.-Maks.	p
Grup I (129cc altı)	3B Konformal Planlama	14	493	355-730	0,074
	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	14	519	391-841	
Grup II (129cc ve 129cc üstü)	3B Konformal Planlama	11	474	401-600	0,722
	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	11	478	396-694	
Student-t Testi					
Planlama	Grup	H	Ortlama	Standart Sapma	p
3B Konformal Planlama	Grup I	14	506	105,48	0,585
	Grup II	11	486	62,22	
3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	Grup I	14	552	134,27	0,208
	Grup II	11	492	82,20	

4.2.2. Rektum için D_{2cc} dozlarının değerlendirilmesi

3B konformal planlama ile 3B volümetrik optimizasyonlu planlamalarda rektum D_{2cc}'nin aldığı dozlar Tablo 4-9'da verilmiştir (Şekil 4-7). Rektum için yapılan korelasyonda (r=0,776) planlar arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır. 3B konformal planlamada D_{2cc} rektum dozu artarken 3B volümetrik optimizasyon planlamada da D_{2cc} rektum dozu artmaktadır (p<0,001).



Şekil 4-7. 2B konvansiyonel, 3B konformal ve volümetrik optimizasyon yapılan BRT planlamalarında D_{2cc}'lik rektumun aldığı dozlar

Tablo 4-9. 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon ile 25 hastaya yapılan BRT planlamalarında D_{2cc}'lik rektumun aldığı dozlar

H	3B Konformal Planlama	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama
	D _{2cc} Rektum (cGy)	D _{2cc} Rektum (cGy)
H 1	559	554
H 2	271	184
H 3	368	442
H 4	262	261
H 5	488	480
H 6	302	376
H 7	466	444
H 8	386	385
H 9	439	439
H 10	464	561
H 11	448	365
H 12	700	690
H 13	419	494
H 14	486	450
H 15	167	111
H 16	237	229
H 17	446	437
H 18	337	370
H 19	498	475
H 20	421	461
H 21	453	480
H 22	527	476
H 23	426	491
H 24	432	562
H 25	367	719

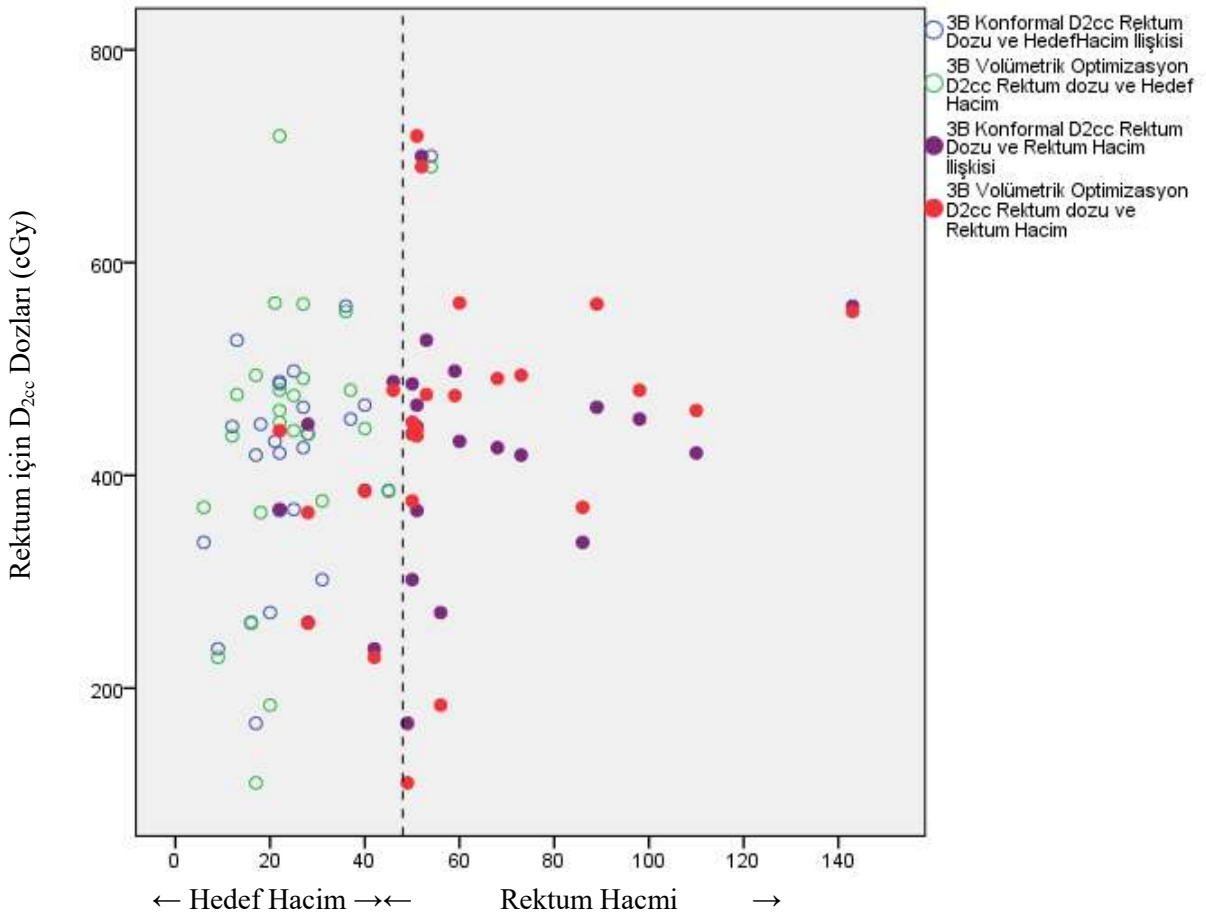
4.2.2.1. Rektum dozu ve hedef hacmi arasındaki ilişki

3B konformal planlama ve 3B volümetrik optimizasyon planlamada hedef hacim ile D_{2cc} rektumun aldığı doz karşılaştırılmasında paired-t ve student-t testi uygulanmıştır. Hedef hacmin kritik organlardaki etkisinin değerlendirilmesi yapılırken hem gruplandırma yapıp (Grup I, Grup II) hem de gruplandırılma yapılmadan D_{2cc} rektumun aldığı doz karşılaştırılmıştır.

Değerlendirmede gruplandırma yapılmadan 25 hastada 3B konformal planlama ile 3B volümetrik optimizasyon planlamalarının hedef hacim ile aralarında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,209) (Şekil 4-8).

Hedef hacimler küçükten büyüğe sıralandırıldığında ortalaması 24cc'dir. 24cc altı hacimler grup I olarak tanımlanırken; 24cc ve üstü hacimli hastalar grup II olarak tanımlanmıştır.

Tablo 4-10'da gösterildiği gibi hedef hacimler gruplandırılıp student-t testi uygulanmıştır. 3B konformal planlarda hedef hacim büyüklüğüne göre karşılaştırma yapıldığında grup II'nin 3B konformal planlama ortalaması, grup I'e göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,05$). 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında hedef hacim açısından gruplar incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,129$) Aynı verilere paired-t testi uyguladığımızda hedef hacimler ile 3B konformal planlama ve 3B volümetrik optimizasyon planlaması arasında her iki grup için anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,504$, $p=0,089$).



Şekil 4-8. D_{2cc} rektum dozlarının 3B planlarının hedef hacim ve rektum hacim ile ilişkisi

Tablo 4-10. Grup I ve II planlamalarda D_{2cc} rektum ile HR CTV arasındaki ilişki

GRUP I (24cc altı)				
No	H	3B Konformal Planlama	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	HR CTV Hacim (cc)
		D _{2cc} Rektum (cGy)	D _{2cc} Rektum (cGy)	
1	H 18	337	370	6
2	H 16	237	229	9
3	H 17	446	437	12
4	H 22	527	476	13
5	H 4	262	261	16
6	H 13	419	494	17
7	H 15	167	111	17
8	H 11	448	365	18
9	H 2	271	184	20
10	H 24	432	562	21
11	H 20	421	461	22
12	H 25	367	719	22
13	H 14	486	450	22
14	H 5	488	480	22
GRUP II (24cc ve 24cc üstü)				
No	H	3B Konformal Planlama	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	HR CTV Hacim (cc)
		D _{2cc} Rektum (cGy)	D _{2cc} Rektum (cGy)	
1	H 3	368	442	25
2	H 19	498	475	25
3	H 23	426	491	27
4	H 10	464	561	27
5	H 9	439	439	28
6	H 6	302	376	31
7	H 1	559	554	36
8	H 21	453	480	37
9	H 7	466	444	40
10	H 8	386	385	45
11	H 12	700	690	54

Tablo 4-11. D_{2cc} rektum dozlarının hedef hacmi açısından karşılaştırılması

Paired-t Testi					
Grup	Planlama	H	Ortalama	Standart Sapma	p
Grup I (24cc altı)	3B Konformal Planlama	14	379	108,47	0,504
	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	14	400	160,98	
Grup II (24cc ve 24cc üstü)	3B Konformal Planlama	11	460	104,71	0,089
	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	11	485	89,50	

Tablo 4-11. D_{2cc} rektum dozlarının hedef hacmi açısından karşılaştırılması (devamı)

Student-t Testi					
Planlama	Grup	H	Ortalama	Standart Sapma	p
3B Konformal Planlama	Grup I	14	379	108,47	0,05
	Grup II	11	460	104,71	
3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	Grup I	14	400	160,98	0,129
	Grup II	11	485	89,50	

4.2.2.2. Rektum dozu ve rektum hacmi arasındaki ilişki

D_{2cc}'lik rektumun 3B konformal planlama ve 3B volümetrik optimizasyon planlama için aldığı doz rektum hacmi ile karşılaştırılmıştır. 25 hasta hem rektum hacmine göre gruplandırılıp (Grup I, Grup II) hem de gruplandırma yapılmadan değerlendirilmiştir. 3B konformal planlamaların ortalaması 432cGy ve 3B volümetrik optimizasyon planlamaların ortalaması 450cGy'dir.

Yapılan değerlendirmede gruplandırma yapılmadan 25 hastada 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında rektum hacmi ile D_{2cc} rektum dozu arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,581) (Şekil 4-8).

Hastaların rektum hacimleri küçükten büyüğe sıralandırılıp ortalaması 60cc hesaplanmıştır. 60cc altı grup I olarak tanımlanırken; 60cc ve üstü grup II olarak tanımlanmıştır.

D_{2cc} rektum hacimleri 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamaları karşılaştırıldığında Grup II'de anlamlı bir fark çıkmıştır (p=0,007). 60cc ve üstü rektum hacimli planlamalarda 3B konformal planlamada D_{2cc} rektum dozları daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 4-13). Tablo 4-12'de gösterildiği gibi rektum hacimleri gruplandırılıp student t, paired-t ve wilcoxon testleri uygulanmıştır. Grup I'de 3B konformal ve volümetrik optimizasyon planlamaları arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,124).

3B konformal planlamalar arasında D_{2cc} rektum dozları ile rektum hacim ilişkisi grup I ve grup II olarak incelenmiş olup istatistik açıdan bir fark bulunmamıştır ($p=0,365$). 3B volümetrik optimizasyon planlamalar arasında D_{2cc} rektum dozları ile rektum hacim ilişkisi grup I ve grup II olarak incelenmiş ve istatistik açıdan bir fark bulunmamıştır ($p=0,147$).

Tablo 4-12. 3B planlamalarda D_{2cc} rektum dozlarının rektum hacmi ile ilişkisi

GRUP I (60cc altı)				
No	H	3B Konformal Planlama	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	Rektum Hacim (cc)
		D_{2cc} Rektum (cGy)	D_{2cc} Rektum (cGy)	
1	H3	368	442	22
2	H11	448	365	28
3	H4	262	261	28
4	H8	386	385	40
5	H16	237	229	42
6	H5	488	480	46
7	H15	167	111	49
8	H9	439	439	50
9	H14	486	450	50
10	H6	302	376	50
11	H17	446	437	51
12	H25	367	719	51
13	H7	466	444	51
14	H12	700	690	52
15	H22	527	476	53
16	H2	271	184	56
17	H19	498	475	59
GRUP II (60cc ve 60cc üstü)				
No	H	3B Konformal Planlama	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	Rektum Hacim (cc)
		D_{2cc} Rektum (cGy)	D_{2cc} Rektum (cGy)	
1	H24	432	562	60
2	H23	426	491	68
3	H13	419	494	73
4	H18	337	370	86
5	H10	464	561	89
6	H21	453	480	98
7	H20	421	461	110
8	H1	559	554	143

Tablo 4-13. D_{2cc} rektum dozlarının Grup I ve II için ve 3B planlamaların karşılaştırılması

Paired-t ve Wilcoxon Testi					
Grup	Planlama	H	Ortalama	Standart Sapma	P
Grup I (60cc altı)	3B Konformal Planlama	17	439	167-700	0,124
	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	17	439	111-719	
Grup II (60cc ve 60cc üstü)	3B Konformal Planlama	8	438	61,77	0,007
	3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	8	497	64,78	
Student-t Testi					
Planlama	Grup	H	Ortalama	Standart Sapma	P
3B Konformal Planlama	Grup I	17	403	129,76	0,365
	Grup II	8	439	61,77	
3B Volümetrik Optimizasyon Planlama	Grup I	17	410	156,43	0,147
	Grup II	8	497	64,78	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

BRT’de; hedefe yüksek doz uygulanabilirken kullandığımız radyoaktif kaynağın kısa mesafede hızlı doz düşüşüyle, kritik organlar rahatlıkla korunabilmektedir. Bu sayede yalnız EBRT ile kritik organların korunarak verilmesi mümkün olmayan paraservikal bölgeye BRT ek dozu ile 80-90Gy EQD₂ doz verilebilmektedir. BRT’de farklı tedavi planlama şekilleri bulunmaktadır. 2B konvansiyonel planlamalarda doz tanımı A noktasına reçetelendirilirken; günümüzde 3B görüntüleme uygulanmasıyla hedef hacim ve kritik organların aldığı dozlar DVH’de net bir şekilde değerlendirilebilmektedir.

3B BRT planlamalarda BT görüntüsüyle yapılan planlamalar daha yaygın kullanılmakta, rektum ve mesane açısından görüntü iyi, aplikatör rekonstrüksiyonu kolay olmasına rağmen HR CTV boyutu net değerlendirilememektedir ve MRG’ye göre HR CTV daha büyük konturlanmaktadır. Sadece MRG bazlı planlamalar altın standart olup T2 aksiyal görüntü kalitesi, yumuşak doku rezolüsyonu iyi, uterus, para-uterin ayrımı ve tümör çok daha kolay değerlendirilmektedir (39).

Yapılan çalışmada MRG/BT füzyonu kullanılarak serviks kanseri tanısı konmuş 25 hastada EBRT sonrası brakiterapi uygulanarak, 2B ve 3B BRT tedavi planlamaları yapılmış, hedef hacim ve kritik organ dozları istatistiksel açıdan karşılaştırılmıştır.

Kliniğimizde gerçekleştirdiğimiz çalışmada dozun A noktasına reçetelendirildiği BRT planlamalarında D₉₀ HR CTV değerleri %89-%198 arasında değişmiştir (Tablo 4-2). 2B konvansiyonel planlamalarda DVH’den D₉₀ HR CTV’nin karşılık geldiği değerler küçükten büyüğe sıralandırılıp elde edilen serinin kartillerine (%25’lik, %50’lik ve %75’lik) bakılmıştır (Tablo 4-2). Örnek olarak 2B konvansiyonel planlarda D₉₀ HR CTV’nin %50’lik kartil değeri %130 ve/veya daha küçük doz değerine sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4-3). Buna göre, A noktasına göre planlama klinik hedef hacminin istenilenden daha fazla doz almasına neden olmaktadır. Organın dozunu hacmine göre belirlemek organı temsil eden herhangi bir noktadaki (A noktası) doza göre tahminde bulunmaktan daha doğrudur. Bu nedenle, 3B BRT planlamalarının en büyük avantajı 2B konvansiyonel planlamadan farklı

olarak nokta doz hesapları yerine tüm tedavi hacminde doz-hacim parametrelerini belirleyebilmesidir. A noktasına göre planlama yapmak farklı hastalar arasındaki farkı doğru ifade edemeyip hepsi için standart doz dağılımı sağlar. Hedef hacim bu kadar fazla doz alırken kritik organların da D_{2cc} 'lik dozlarını yükseltmekte ve komplikasyon riskini artırmaktadır. Ayrıca her hastada aynı geometrik doz dağılımını oluşturmak hedef hacim farklılıklarına bağlı olarak tedavinin yanıtlarının değerlendirilmesinde bir belirsizlik yaratabilir. Benzer şekilde 2B planlamada rektum ve mesane dozları da noktalar üzerinden değerlendirildiğinden kişiden kişiye değişen organ hacimlerine bağlı olarak yan etki değerlendirmesinde de belirsizlik yaratabilir.

Yapılan çalışmada 2B konvansiyonel planlamada D_{90} HR CTV'nin aldığı doz ile hedef hacim arasındaki ilişki hem gruplandırılma yapılarak hem de gruplandırma yapılmaksızın istatistiksel olarak incelenmiştir. Gruplandırılma yapılmadan hedef hacim ile D_{90} HR CTV hacminin aldığı doz değerlendirildiğinde aralarında negatif yönde anlamlı bir fark bulunmuştur ($r=-0,743$, $p=0,001$). HR CTV'nin hacmi arttıkça 2B konvansiyonel planlarda D_{90} HR CTV'nin anlamlı derecede düştüğü veya tam tersi gözlemlenmiştir. Çalışmamızda hedef hacimlerin medyanı alınıp grup I (21cc ve altı) ve grup II (21cc üstü) olarak inceleme yapıldığında grup I'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$). Tanderup ve arkadaşları yaptığı çalışmada, 2B ile 3B boyutlu planlamalarını 72 serviks kanseri hastasında incelemişlerdir. Özellikle küçük tümörlerde ($<31cc$) HR CTV, A noktasına normalize edilerek yapılan planlarda hastaların %94'ünde dozu iyi sardığı saptanmıştır. (34). Gao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 3B planlamaların DVH parametrelerini kullanarak 2B radyografik planlamaları 8 hasta üzerinde incelemiştir. HR CTV hacmi 12cc'den 39cc'ye artarken D_{90} HR CTV dozları 7,1Gy'den 4,2Gy'e (%96'dan %60'a) düştüğü ve aralarında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır. (35). Önal ve arkadaşları yaptığı çalışmada, konvansiyonel ve BT tabanlı planlamaları hedef hacim açısından 29 hastada karşılaştırmıştır. A noktasına normalize edilen konvansiyonel planlamalarda HR CTV hacminin %95'den küçük ve %95'den büyük izodozları kapsadığı 2 farklı grup incelenmiştir. 7Gy'lik doza göre yapılan planlarda %95'ten küçük izodozların kapsadığı HR CTV dozu ortalaması %88,2 olduğunu gözlemlemiştir (22). Jamema S.V. ve arkadaşları yaptığı çalışmada; HDR BRT'de MRG'a dayalı 28 serviks kanseri hastada 2B konvansiyonel, 3B konformal ve 3B

volümetrik optimizasyonlu planlama tekniklerini kullanarak DVH parametrelerini incelemiştir. 2B konvansiyonel planlarda HR CTV hacmi (<35cc) azaldıkça D₉₀ HR CTV dozunun arttığını gözlemlemiştir (36). Yapmış olduğumuz çalışmadaki sonuçlar ile literatürdeki sonuçlar benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda grup I'de A noktasına göre planlamada HR CTV'ye gereğinden fazla doz verildiği görülmüştür. HR CTV'nin yüksek doz almasının sebebi A noktasının özellikle küçük hacimle hedeflerde HR CTV'nin oldukça dışında olmasından kaynaklanmaktadır. Hedef hacmin büyüklüğü ile A noktasını benzer olarak ilişkilendiren değer 20-30cc aralığıdır. Ancak bu aralıktaki hedef hacimlerinde bile 2B planlama ile hedef hacmin fazla doz sarımı oluşmaktadır. Bunun nedeni hedef hacminin düzensiz geometrisi veya aplikasyon merkezine göre asimetric konumlanması olabilir. Bulgulardan da anlaşılabileceği gibi 2B planlamada, hedef hacimle D₉₀ HR CTV arasında zayıf bir korelasyon ilişkisi vardır ($R^2=0,554$). Benzer şekilde, 3B planlamalarda doz dağılımının klasik planlamalar için ifade edilen "armut" şeklinde olmadığı gözlemlenmiştir. Her hastaya özgü hedef hacme göre 3B planlama yapılması kritik organlar açısından da daha avantajlıdır.

Yapılan çalışmada 3B konformal ile 3B volümetrik optimizasyon planlarında D₉₀ HR CTV'nin doz sarımı sabit tutulmuştur. Rektum ve mesane için D_{2cc}'lik dozlar; 3B planlama tekniği, hedef hacim ve kritik organların kendi hacimlerine göre incelenmiştir. D_{2cc} için rektum ve mesane dozları her iki planlama tekniğinde benzer sonuçlar vermiştir. ($p<0,001$, $p<0,001$), (Tablo 4-4, Tablo 4-9). Yapılan çalışmada 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamaları D_{2cc} rektum ve mesane için hedef hacme göre hem gruplandırma yapılmaksızın ($p=0,209$, $p=0,088$) hem de gruplandırılma yapılarak ($p=0,504$, $p=0,089$, $p=0,171$, $p=0,349$) karşılaştırılmıştır. Buna göre hedef hacim büyüklüğünün rektum ve mesane dozunu etkileyen bir parametre olmadığı gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada 3B konformal planlamalar arasında D_{2cc} için rektum ve mesane dozları ile hedef hacim ilişkisi grup I ve grup II olarak incelenmiştir. Grup I (24cc altı) hedef hacimlerinde 3B konformal planlama tekniğinde D_{2cc} için rektum ve mesane dozları grup II'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,05$, $p=0,024$). Optimizasyon yapıldığında ise hedef hacmin büyüklüğüne bağlı bir fark oluşmamıştır. Jamema S.V. ve arkadaşları yaptığı çalışmada, 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında D_{2cc} için

rektum ve mesane dozlarını karşılaştırmıştır. 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında 3B konformal planlamaya göre D_{2cc} mesane dozunda düşüş gözlemlenmiş olup, diğer planlamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmadığını göstermiştir (36). Çalışmanın bizim sonuçlarımızdan farklı çıkmasının primer nedenlerinden birisi farklı tekniklerin hedefi kapsama değerlerinin farklı olmasıdır. Trnkova P. ve arkadaşları yaptığı çalışmada; 20 hastada 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamalarını kendi protokollerine göre karşılaştırmıştır ve D_{2cc} mesane ve D_{2cc} rektum dozlarını incelemişlerdir. D_{2cc} için rektum dozu 3B volümetrik optimizasyon planlamada daha düşük olduğu gözlenmiş olup, diğer planlamalarda istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığını göstermiştir. (38). Yapmış olduğumuz çalışmada hedefe istenilen doz verilirken kritik organların aldığı doz sınırları sağlanmıştır ancak yöntemler arasında bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda teknikler arasında mesane veya rektum dozu açısından fark oluşmama nedeni optimizasyon aşamasında hedef ve kritik organlar için seçilen doz ve öncelik değerleri olabilir.

Yapılan çalışmada 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamalarında D_{2cc} mesane dozları ile mesane hacminin ilişkisi değerlendirilmiştir. Mesane hacminin mesane dozlarına etkisinin değerlendirilmesi yapılırken gruplandırılma yapılmadan istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,231$). Mesane hacimleri grup I (129cc altı) ve grup II (129cc ve üstü) olarak incelendiğinde 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlamaları arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,074$, $p=0,722$). Çalışmada 3B konformal planlamalar arasında D_{2cc} mesane dozları ile mesane hacim ilişkisi grup I ve grup II olarak incelenmiştir. ($p=0,585$) Aynı çalışmada 3B volümetrik optimizasyon planlamalar arasında D_{2cc} mesane dozları ile mesane hacim ilişkisi grup I ve grup II olarak incelenmiş olup ($p=0,68$) mesane hacminin planlama tekniğinden bağımsız olarak mesane dozunu etkileyen bir parametre olmadığı gözlemlenmiştir.

D_{2cc} rektum dozları ile rektum hacmi karşılaştırılmasında, rektum hacminin rektum dozuna etkisinin değerlendirilmesi yapılırken gruplandırma yapılmadan istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,581$). Rektum hacimleri grup I (60cc altı) ve grup II (60cc ve üstü) olarak incelendiğinde 3B konformal ve 3B

volümetrik optimizasyon planlamaları arasında büyük rektum hacimlerinde istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,124$, $p=0,007$). 3B konformal planlamalarda büyük hacimli rektumun korunması optimizasyon kullanılan yöntemeye göre daha başarılıdır. Çalışmada 3B konformal planlamalar arasında D_{2cc} rektum dozları ile rektum hacim ilişkisi grup I ve grup II olarak incelenmiştir. ($p=0,365$) Aynı çalışmada 3B volümetrik optimizasyon planlamalar arasında D_{2cc} rektum dozları ile rektum hacim ilişkisi grup I ve grup II olarak incelenmiştir ($p=0,147$). Palmqvist T. ve arkadaşları yaptığı çalışmada, 18 serviks kanseri hastada 3B konformal ve 3B volümetrik optimizasyon planlama yöntemlerini karşılaştırmıştır. 3B volümetrik optimizasyon planlamalarda D_{2cc} kritik organ dozlarının 3B konformal planlamaya göre bizim çalışmamızdan farklı şekilde daha düşük olduğunu gözlemlemiştir (37). Bu farklılığın nedeni optimizasyon aşamasında hedef ve kritik organlar için seçilen doz ve öncelik değerleri olabilir.

Sonuç olarak; geçmişten günümüze intrakaviter brakiterapi yöntemlerinde farklı planlama teknikleri kullanılmaktadır. Klasik 2B yöntemde direkt grafipler üzerinden tandem ve ovoidlerin rekonstrüksiyonu ve A doz noktası tanımlaması yapılırken; günümüzde MRG, BT veya PET gibi 3B görüntüleme teknikleri yardımıyla hedef hacim, kritik organlar ve aplikatörler net bir şekilde tanımlanabilmektedir. Çalışmamızdan elde edilen bilgiler ışığında, teknikler arasındaki tanımlama farklılıklarına bağlı olarak geometrik veya volümetrik değerlendirme yapılmaktadır. Hem hedef hacmin hem de kritik organların aldıkları dozların daha detaylı ve hastaya özgü değerlendirilmesi açısından 3B yöntemlerin kullanılması 2B yöntemeye göre daha avantajlıdır.

6. KAYNAKLAR

1. "AAPM, Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM radiation therapy committee task group no:56". Med. Phys.24(10), 1557-1598, 1997.
2. Pierquin P, Wilson JF, Chassagne D. "Modern brachytherapy". USA,1987.
3. Petreit DG. "HDR brachytherapy in the treatment of cervical cancer, National Institute of Health Consensus Development Conference on Cervical Cancer". Bethesda, Maryland, April 1-3, 1996.
4. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Limbergan EV. "The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy" Bölüm 14: 301-364,2002
5. Dokuz Eylül Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr. Çağnur U, Serviks Kanseri.
6. Arvas M, Çorakçı A. "İleri Evre Serviks Kanseri Tedavisi". Jinekolojik Onkoloji, Bölüm 45: 377-385,2013.
7. Choi, Roh JW, Seo SS, Lee S, Kim JY, Kim SK. "Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission on tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma". Cancer 106: 914-922, 2006.
8. Rockall AG, Sohaib SA, Harrisinghani MG, Babar SA, Sing N, Jeyarajah AR. "Diagnostic performance of nanoparticle-enhance magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer". J Clin. Oncol 23: 2813-2821, 2005.
9. Lai CH, Yen TC, Chang TC. "Pet imaging for gynecologic malignancy." Curr Opin Obstet Gynecology 19: 37-41,2007.
10. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ. "Preoperativ lymph node staging of early stage cervical carcinoma by (18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET". Cancer, 104:2484-2491, 2005.
11. Chou HH, Chang TC, Yen TC. "Low value of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer prior to radical hysterectomy". J. Clin Oncol 24: 123-128,2006.
12. "National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 1.2016". Panel Members Cervical Cancer. ST-1.

- 13.** Akine Y, Arimoto H, Ogino T, et al. "High dose rate intracavitary irradiation in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: whole pelvis irradiation and intracavitary radium". *Int. J. Radiation Oncology Biology Physics* (9): 367-71, 1983.
- 14.** Dietmar G, Petra G, Martin H, et al. "Assessment of improved organ at risk sparing for advanced cervix utilizing precision radiotherapy techniques". *Strahlender Oncology* (184): 586-91, 2008.
- 15.** Chauvergne J, Rohart J, Heron JF et al. "Randomised trial of initial chemotherapy in 151 locally advanced carcinoma of the cervix (T2B-N1, T3B, M0)". *Bull Cancer*. 77: 1007-24, 1990.
- 16.** Perez C.A., Grigsby P.W., 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 Radiation Oncology Biology Physics* (32): 1275-1288, 1995.
- 17.** Petereit DG, Sarkaria JN, Hartmann TJ et al. "Adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma". *Int J Radiation Oncology Biology Pyhsics* 1995; 32: 1301-1307.
- 18.** Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. "The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix". *Int J Radiation Oncology Biology physics*" (48): 201-211, 2000.
- 19.** "Dose and volume specifications for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report 38(International Commission on Radiation Units and Measurements)". Bethesda, 1985.
- 20.** Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J. "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 imagebased anatomy, radiation physics, radiobiology". *Radiation and Oncology* 78: 67-77, 2006.
- 21.** Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Paulsen Hellebust T, Kirisits C, Lang S, Muschitz S, Nevinson J, Nulens A, Petrow P, Wachter-Gerstner N "Recommendations from Gynaecological (GYN)

GWG (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV". Radiation and Oncology 74: 235-245, 2005.

22. Onal C, Arslan G, Topkan E, Pehlivan B, Yavuz M, Oymak E, Yavuz A. "Comparison of conventional and CT-based planning for intracavitary brachytherapy for cervical cancer: target volume coverage and organs at risk doses". Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 28:95, 2009.

23. Kirisits C, Pötter R, Lang S. "Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer". Int J Radiation Oncology Biol Phys. 62 (3): 901-911, 2005.

24. Lang S, Kirisits C. "Treatment planning for MRI assisted brachytherapy of gynecologic malignancies based on total dose constraints". Int J Radiation Oncology Biology Phys. 69 (2):619-627,2007.

25. Trnkova P, Pötter R, Baltas D, Karabis A. "New inverse planning technology for imageguided cervical cancer brachytherapy: Description and evaluation with in a clinical frame". Radiation and Oncology. (93): 331-340, 2009.

26. Jamema SV, Kirisits C, Mahantshetty U, Trnkova P, Deshpande DD. "Comparison of DVH parameters and loading patterns of standard loading, manual and inverse optimization for intracavitary brachytherapy on a subset of tandem/ovoid cases". Radiother Oncology 97 (3): 501-506,2010.

27. Chajon E, Dumas I, Touleimat M. "Inverse planning approach for 3D MRI-based PDR intracavitary brachytherapy in cervix cancer". Int J Radiation Oncology Biol Phys. 69 (3): 955-961,2007.

28. Jamema SV, Kirisits C, Mahantshetty U, Trnkova P, Deshpande DD. "Comparison of DVH parameters and loading patterns of standard loading, manual and inverse optimization for intracavitary brachytherapy on a subset of tandem/ovoid cases". Radiother Oncol. 97 (3):501-506,2010.

29. "Brachyvision reference guide-appendix d radioactive source models for TG-43 dose calculation". Varian Medical System, 222-228.

30. Venselaar J, Calatayud JP. "A practical guide to quality control of brachytherapy equipment. Brüksel". Mouierlean (20-23):155-156,188-190, 2004.

31. Somatom Force klinik kullanım kitabı (elektronik kaynak).

<https://www.healthcare.siemens.com.tr/bilgisayarli-tomografi/dual-source-ct/somatom-force/use>

32. Magnetom avanto, the landmark in 1.5t imaging klinik kullanım kitabı (elektronik kaynak).

<https://www.healthcare.siemens.com/magnetic-resonance-imaging/0-35-to-1-5t-mri-scanner/magnetom-avanto>

33. Arcadis Orbic 3D, Enhanced Precision in the OR klinik kullanım kitabı (elektronik kaynak).

<https://www.healthcare.siemens.com/surgical-c-arms-and-navigation/mobile-c-arms/arcadis-orbic-3d>

34. Tanderup K, Nielsen SK, Nyvang GB, Pedersen EM, Rohl L, Aagard T et. al. “From point A to the sculpted pear: MR image guidance significantly improves 58 tumour dose and sparing of organ at risk in brachytherapy of cervical cancer.” Radiotherapy and Oncology 94 (2); 173, 2010.

35. Mingcheng G, Kevin A, Alex C, Iris R. “3D CT-based volumetric dose assessment of 2D plans using GEC-ESTRO guidelines for cervical cancer brachytherapy”. Department of Radiation Oncology, Loyola University Medical Center, Maywood, IL; 15 May 2009.

36. Swamidas V, Jamema Christian K, Umesh M, Petra T, Deepak D, Deshpande Shyam K, Shrivastava, Richard P. “Comparison of DVH parameters and loading patterns of standard loading, manual and inverse optimization for intracavitary brachytherapy on a subset of tandem/ovoid cases”. Department of Medical Physics, Tata Memorial Hospital, Mumbai, India; Department of Radiotherapy, Medical University of Vienna, Austria; Department of Radiation Oncology, Tata Memorial Hospital, Mumbai, India.

37. Tomas P, Anne Dybdahl W, Anne Beate L, Marthinsen, Marit S, Ingrid L, Signe D & Iuliana T.D. “Dosimetric evaluation of manually and inversely optimized treatment planning for high dose rate brachytherapy of cervical cancer”. Department of Medical Physics, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, Department of Oncology, St. Olav’s Hospital, Trondheim, Norway, Department of Gynaecological Oncology, St. Olav’s Hospital, Trondheim, Norway, Medical Radiation Physics, Department of Physics, Stockholm University, Sweden and

Medical Radiation Physics, Department of Oncology and Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

38. Petra T PhD, Dimos B Prof, Andreas K PhD, Markus S PhD, Johannes D MD, Dietmar G DSc, Richard P, Prof, Christian K DS. “A detailed dosimetric comparison between manual and inverse plans in HDR intracavitary/interstitial cervical cancer brachytherapy”. Department of Radiotherapy, Medical University of Vienna, Austria, Department of Medical Physics & Engineering, Strahlenklinik, Klinikum Offenbach GmbH, Germany, Nuclear and Particle Physics Section, Physics Department, University of Athens, Athens, Greece, Pi-Medical Ltd., Athens, Greece.

39. Akila V. “Advances in cervical cancer management”. Associate Professor of Radiation Oncology BWH/Dana-Farber Cancer Institute Harvard Medical School. April 14, 2012.

40. Dimopoulos JCA, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, Erik MP, Limbergen EV, Haie-Meder C, Pötter R, “Recommendations from Gynaecological (GYN) GWG (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy”. Radiation and Oncology 103: 113-122, 2012.

41. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, Pérez-Calatayud J, Brabandere MD, Leeuw AD, Dumas I, Hudej R, Lowe G, Wills R, Tanderup K. “Recommendations from Gynaecological (GYN) GWG: Considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy” Radiation and Oncology 96: 153-160, 2010.

42 “Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix”. The International commission on radiation units and measurements prepared in collaboration with GEC-ESTRO, journal of the ICRU Volume 13 No (1–2), 2016.

7. EKLER

7.EK 1. Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler

Ad	Damla	Soyad	POYRAZ
Doğum yeri	Şişli	Doğum tarihi	26/07/1990
Uyruğu	T.C	Telefon	0536 218 08 98
E-mail	damlapoyrazz@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun olduğu kurumun adı	Mezuniyet yılı
Yüksek lisans	Acıbadem Üniversitesi	2017
Lisans	Kocaeli Üniversitesi	2012
Lise	Bingöl Erdem Lisesi (Y.D.A.)	2008

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre
1	İzmir Yöresi Usta Öğretici Halk Oyunları Öğretmeni	MEB	2013-Günümüz
2	Beşiktaş Belediyesi Oyun Gençlik ve Spor Kulübü Derneği-Dansçı	Beşiktaş Belediyesi	2004-Günümüz
3	İnsan Kaynakları Asistanı	İstanbul Florence Nightingale Hastanesi	Kasım 2012-Haziran 2014

Yabancı dil

Yabancı dil	Okuduğunu anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Bilgisayar bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Eclipse Tedavi Planlama Sistemi	İyi
Microsoft Office	Çok İyi
C++	İyi