

Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi Radyobiolojisi

Mert SAYNAK, Funda ÇUKURÇAYIR, Ayşenur ARLI, Dilruba OKUMUŞ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Edirne

Giriş

İlk dönemlerde tecrübeye dayalı gelişim gösteren brakiterapi uygulamaları, güncel haline radyobiolojik prensiplere göre şekillenerek gelmiştir. 1972 yılında "Radyoterapinin 4R'sini tanımlayan Withers; "Farmakoloji bir dahiliye uzmanı için ne ise, radyobioloji de bir radyasyon onkoloğu için odur., cümlesi ile radyobiolojinin önemini vurgulamıştır.[1] Gerçekten de düşük doz hızlı ("low dose rate", (LDR)) uygulamalardan yüksek doz hızlı ("high dose rate", (HDR)) uygulamalara geçerken ve daha sonra puls (atımlı) doz hızlı ("pulsed dose rate", (PDR)) uygulamalar geliştirilirken radyobiolojinin brakiterapi için önemi anlaşılmış ve radyobiolojik prensipler bu uygulamaların güncel halini almasında temel dayanak olmuştur.

Brakiterapi uygulamaları başlangıçta ampirik olarak geliştirilmiş, brakiterapide kullanılan dozlar klinik olarak sağlam dokuların tolerans durumu gözlemlenerek belirlenmiştir. Zaman içinde geliştirilen radyobiolojik modeller, tümöre ve çevresindeki normal dokulara verilen dozların biyolojik etkilerinin öngörülmesine olanak tanımıştır. Böylece kür şansı ve toksisite riski için daha doğru tahminler yapılabilmektedir.

Brakiterapinin Eksternal Radyoterapiden Fiziksel ve Biyolojik Farkları

Brakiterapi konformal radyoterapinin ilk formu kabul edilebilir.[2] Radyoaktif kaynaklar kanserli bölgeye ya da çok yakınına yerleştirilirler. Unutulmamalıdır ki, doğru kaynak yerleşimi brakiterapi ile iyi sonuçlar

elde etmek için en önemli faktördür. Kötü geometri bir implant ile radyobiolojik parametreleri değiştirmek klinik sonuçların düzelmesi için yeterli olmaz.[3] Radyoterapinin biyolojik etkileri, ışınlanan hacim, doz dağılımı, doz hızı, fraksiyonasyon ve tedavi süresi ile ilişkilidir. Bu faktörler, eksternal radyoterapi ve brakiterapinin sonuçları üzerine farklı etkilere sahiptir.

Işınlanan Hacim

Normal doku komplikasyon ihtimalini değerlendiren matematik modeller (Lyman-Kutcher-Burman gibi) tedavi protokolünün yanında ışınlanan hacmi de komplikasyon riski ile bağlantılı kabul ederler.[4,5] Aynı CTV için brakiterapideki tedavi hacmi eksternal RT'ye göre belirgin olarak küçüktür. Bunun bir sebebi prensip olarak hedefi sarmak için PTV marjı verilmesidir.

4x4x2 cm (X, Y, Z eksenlerinde) bir CTV düşünelim: Brakiterapi için gerekli hedef hacim 32 cm³ iken, eksternal RT için 0.5 cm PTV marjı ile bu hacim 75 cm³'e ve 1cm marj verildiğindeyse 144 cm³'e genişleyecektir. Bu durum meme boost implantlarında tedavi hacminin, eksternal boost hacmine göre 3 kat küçük olmasına sebep olur (~50 vs 150 cm³).

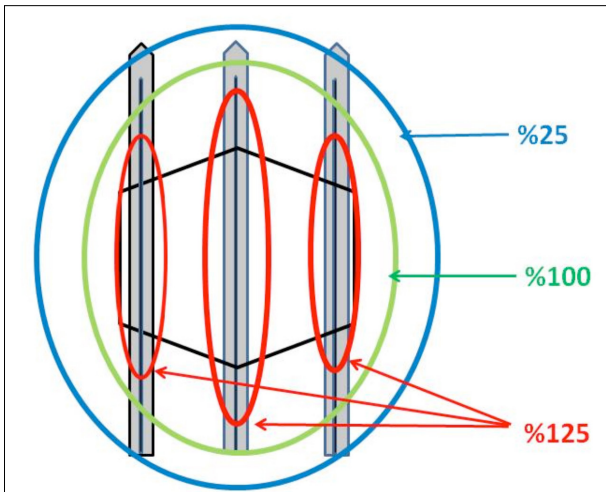
Doz Heterojenitesi

Eksternal RT ile geniş bir hacim nispeten homojen bir doz dağılımı ile tedavi edilir. Dozun verildiği izodod %95-107 aralığındadır yani -%5 ve +%7 aralığındaki

sapmalar kabul edilebilir (“International Commission On Radiation Units And Measurements” (ICRU) 50 (1993), ICRU 62 (1999)). Aksine brakiterapi ile küçük bir hacim son derece heterojen bir doz dağılımı ile tedavi edilir. Doz kaynaklara yakın bölgede hayli yüksekken, periferde doğru hızla (uzaklığın karesi ile ters orantılı olarak) düşer (Şekil 1). Bu, birçok durumda, hacim-etki ilişkisinden dolayı tolere edilebilir. Küçük normal doku hacimleri, nispeten büyük hacimlerin tolere edemeyeceği, çok yüksek dozları tolere edebilir. Seri organize olmuş normal dokular (spinal kord gibi) bu duruma istisna oluşturur. Bununla birlikte, paraspinal çok düşük doz hızlı (“Very Low Dose Rate”: VLDR) brakiterapi ile korda 167.3 Gy kadar yüksek bir doz verilmesinin miyelite neden olmadığı da bildirilmiştir.[6,7]

Bir implanttaki birçok kaynak ya da “dwell” pozisyonu ile oluşturulan doz implant boyunca, dozun verildiği (referans) izodoza göre oldukça farklı olabilir. Bu nedenle “Equivalent Uniform Dose” (Eşdeğer Uniform Doz (EUD)) kavramı geliştirilmiştir. EUD, hedef hacim içindeki eşdeğer ortalama doz hesaplamalarını içerir. Böylece belirli bir hacim içerisindeki homojen olmayan doz, aynı sağkalım ile sonuçlanan homojen bir doza dönüştürülür. Kaynaktan nispeten uzakta bir izodoz seçilirse, EUD yüksek olacaktır. Yine EUD, tek kaynak için ya da “dwell” pozisyon sayısı az ise nispeten yüksektir.[8]

Diğer bir brakiterapi konsepti eksternal radyoterapi planlamasında da kullanılan homojenite indeksidir (DHI). $DHI=(V_{100}-V_{150})/V_{100}$ formülü ile hesaplanır.



Şekil 1. Brakiterapi uygulamalarında kaynaklara yakın bölgede oluşan yüksek doz bölgeleri ve kaynaktan uzaklaştıkça dozun hızla düşüşü (centrifugal doz dağılımı).

Bu formül ile V_{100} ile V_{150} , referans izodoza verilen dozun %100'ünü ve %150'sini alan hacimlerdir. Homojenite indeksinin 0.75'ten yüksek olması önerilir ve 0.85'ten daha büyük değerler idealdir. Yüksek doz bölgelerinin sınırlandırılması için kullanılan bir başka kavram Dose non-uniformity ratio (DNR)'dır. DNR, $(V_{150}/V_{100}) \times 100$ formülü ile hesaplanır. Homojen bir doz dağılımı oluşturmak için, DNR'nun 0.25–0.30'dan küçük bir değer olması istenir.[9]

Peki, brakiterapideki doz heterojenitesi iyi mi yoksa kötü müdür? Bu sorunun cevabı özetle tedavi bölgesine bağlıdır. Bazı durumlarda heterojenite klinisyen tarafından istenir. Aksine bazı durumlarda ise homojenite tercih edilir. Örneğin serviks kanserinin küratif tedavisinin bir parçası olan brakiterapide doz heterojenitesi son derece önemlidir. Yoğunluk ayarlı eksternal radyoterapinin (YART) kullanıldığı planlama çalışmaları göstermiştir ki hedef hacim boyunca homojen doz vermek, bir tandem ve ovoidlerden oluşan implantta olduğu gibi parametrial/paraservikal tümör yükü içeren komşu bölgeye “ultra” yüksek dozlar verilmesini sağlayamaz. Bu nedenle nüks için riskli olan bu bölgeye brakiterapideki eşdeğer biyolojik doz verilemez ve hastalığın kontrolü riske girer. Sağlam doku dozları YART planlarında yüksektir. Bunun uzun dönemde toksisite artışına yol açacağı öngörülmüştür. Buna ek olarak brakiterapi ile otomatik olarak elde edilen doz heterojenitesini YART ile sağlamaya çalışmak çok zor ve zaman kaybettiricidir.[10]

Aksine, interstisyel meme implantlarında, daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilebilmesi, doz homojenitesine bağlıdır ve bu uygulamalarda heterojenite istenmez. Çok-kateterli interstisyel implantların toksisitesi, hedef içindeki homojenite indeksi yüksek olduğunda –ki bu, doz daha homojen demektir- anlamlı olarak daha düşüktür. Toksikite ve kozmetik sonuçlar açısından yüksek doz alan bölgelerin hacmi önemlidir. Postoperatif interstisyel HDR uygulama ile parsiyel meme ışınlanması yapılan hastalarda, verilen dozun %150–200'ünden yüksek doz alan hacimlerin büyük olması artmış yağ nekrozu ve kötü kozmezis ile ilişkili bulunmuştur.[11]

Özetle, brakiterapide yalnızca hedef hacmi saran doz ve doz hızının dikkate alınması çok yanıltıcı olabilir. Homojenite ve inhomojenite indeksleri ve doz volüm histogramı parametreleri (CTV için D_{90} ve D_{98} , riskli organlar için D_{2cc} ve D_{1cc}) ile ilgili hedef ve sınırlamalara uyulmalıdır.[12]

Doz Hızı

Zaman/doz faktörleri de eksternal radyoterapi ve brakiterapi için farklıdır. Eksternal radyoterapi, brakiterapi için farklıdır. Eksternal radyoterapi, brakiterapi için farklıdır.

Tablo 1 Brakiterapide kullanılan radyoaktif izotopların karakteristik özellikleri

Kaynak	Yarı ömür	Foton enerjisi (MV)	Yarı tabaka kalınlığı/Kurşun (mm)	Klinik uygulama
Radyum-226	1626 yıl	0.184–2.45 (Ortalama 0.83)	16	LDR, intrakaviter, interstisyel
Kobalt-60	5.26 yıl	1.17–1.33 (Ortalama 1.25)	11	HDR, intrakaviter
İridyum-192	73.8 gün	0.09–0.884 (Ortalama 0.397)	6	LDR, interstisyel, intrakaviter; HDR, interstisyel, intrakaviter, intravasküler
Sezyum-137	30 yıl	Ortalama 0.662	3.28	LDR, intrakaviter, kalıcı interstisyel
İyot-125	59.4 yıl	Ortalama 0.028	0.025	VLDR, Kalıcı interstisyel
Palladyum-103	17 gün	Ortalama 0.021	0.013	VLDR, Kalıcı interstisyel

LDR: Low dose rate; HDR: High dose rate; VLDR: Very low dose rate.

siyonlar arasında tam iyileşmeye olanak tanımak için genellikle günde bir kere saniyeler ya da birkaç dakika süren uygulamalar şeklinde verilir. Toplam tedavi süresi küratif bir tedavide 6–7 haftayı bulur. Aksine brakiterapide doz, kesintisiz (LDR, MDR) ya da kesintili (PDR, HDR) olarak verilir ve toplam tedavi süresi nispeten kısadır (birkaç saat ya da gün). Brakiterapide kullanılan bazı radyoaktif kaynakların özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Doz hızı radyasyona maruziyet hızının bir ölçüsüdür. ICRU 38, brakiterapi uygulamalarını doz hızına göre 3 kategoriye ayırmıştır:

Düşük Doz Hızlı (Low Dose Rate: LDR): 0.4–2 Gy/saat. Klinik uygulamalarda genellikle 0.4–1 Gy/saat aralığında doz hızları kullanılır. Manuel ya da otomatik afterloading sistemleri ile uyumludur.

Orta Doz Hızlı (Medium Dose Rate: MDR): 2–12 Gy/saat. Manuel ya da otomatik afterloading sistemler ile verilebilir. Bununla birlikte modern uygulamalarda çok nadir kullanılır.

Yüksek Doz Hızlı (High Dose Rate: HDR): ≥ 12 Gy/saat (>20 cGy/dk). Yalnızca uzaktan yükleme ile uygulanır, çünkü kaynak aktivitesi çok yüksektir.

Kalıcı “seed”ler kullanılarak uygulanan brakiterapi, yüksek bir toplam doz, <0.4 Gy/saat gibi çok düşük bir doz hızı ile verildiği için genellikle çok düşük doz hızlı (Very low dose rate: VLDR) brakiterapi olarak adlandırılır.

Düşük Doz Hızlı Brakiterapi

Saatte 0.3–2 Gy ile sürekli ışınlamayı ifade eder.

Geçmişte, kaynak yüklemesi “manuel” olarak yapılırken, daha sonra otomatik “afterloading” sistemleri de geliştirilmiştir. Uygulama amacına göre saatler günler sürer. Bu dönemde -kaynak(lar) yüklü iken- hastanın zırlı bir odada tecridi gerekir.

Klinik çalışmalarda 0.3–1 Gy/h aralığında, doz hızını arttırmanın tümör kontrolünü arttırmadığı görülmüştür.[13,14] Bu doz aralığında geç yan etkilerde artış riski konusunda çelişkili sonuçlar vardır.[13–15] Bu konudaki genel kanı şudur: Doz hızı artışı hastalığın kontrolünden çok geç yan etki ihtimalini etkilediğinden uygulamada 0.3–1 Gy/h aralığında doz hızları kullanılmalıdır. Doz hızı 1 Gy/h’i aşarsa toplam dozun düşürülmesi gerekir. Bu durumda toplam doz “biological effective dose” (BED) konsepti kullanılarak hesaplanabilir.

Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi

Yüksek doz hızlı brakiterapi geliştirilirken, LDR brakiterapiden elde edilen deneyim ve radyobiolojik gelişmelerden yararlanılmıştır.[16] HDR brakiterapide süreç her yönüyle fraksiyone eksternal radyoterapideki gibidir. Yüksek doz hızından dolayı tedavi süresi –her bir fraksiyon için- LDR brakiterapiden çok daha kısadır, bu sebeple tedavi sırasında aplikatör pozisyonunda değişim riski daha azdır. Normal doku üzerine olan radyobiolojik etkide artış nedeni ile LDR brakiterapi ile aynı toplam doz uygulanırsa geç yan etkiler artacağı için toplam doz daha düşük tutulur ve bu doz fraksiyonlara bölünerek uygulanır.

İridyum-192 (“Iridium-192”, (Ir-192)) ve Kobalt-60

Table 2 İridyum-192 ve Kobalt-60 kaynaklarının özellikleri

Özellik	Ir-192	Co-60
Bölge	Avrupa-ABD	Asya (Japonya)
Yarılanma Ömrü	74 gün (2,4 ay)	5,27 yıl (63,3 ay)
Ortalama Enerji	0,37 MeV	1,25 MeV
Yarı Tabaka Kalınlığı	2,5 mmPb	11 mmPb
Başlangıç Aktivitesi	370 GBq / 10 Ci	74 GBq / 2 Ci

Ir-192: İridyum 192, Co-60: Kobalt 60

(“Cobalt-60”, Co-60) radyoizotopları HDR brakiterapi- de en sık kullanılan kaynaklardır (Tablo 2).[17–19]

HDR brakiterapide halen Ir-192 kaynağı daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Son dönemde, boyutları HDR tedaviye uygun Co-60 kaynakları da üretilmiştir. Yayınlar doz dağılımının benzer olduğunu göstermektedir.[17–19] Nispeten yüksek enerjisinden dolayı Co-60 kaynaklı HDR tedavi için cihaz ve tedavi odasının zırhlanmasında ek tedbirler gerekmektedir. Uzun yarılanma süresi dolayısıyla sık kaynak değişimi gerektirmemesi Co-60 için avantaj teşkil etmektedir.[20] Bununla birlikte HDR brakiterapide Ir-192 ile daha uzun süreli deneyim söz konusudur.

LDR brakiterapiden HDR brakiterapiye geçişte, teorik beklenti tümörde benzer etkiyi sağlarken yani benzer akut etki oluştururken, geç cevap veren normal dokular üzerine olan etkinin artmasıdır. Başka bir deyişle HDR brakiterapi ile geç normal doku toksisitesinde artış beklenir. Bununla birlikte serviks kanserinin küratif tedavisi için eksternal radyoterapiye ek olarak, HDR ve LDR brakiterapiyi karşılaştıran çalışmalar, HDR brakiterapi ile benzer lokal kontrol oranları ile daha az geç toksisite bildirmişlerdir.[21–23] HDR uygulamalarda modern jinekolojik aplikatörlerin kullanılması ve “stepping source”, teknolojisi ile daha iyi doz dağılımları elde edilebilmesi (LDR brakiterapideki sabit geometri ve optimizasyon olanaklarına karşı) bu sonucu ortaya çıkarmış olabilir.

Puls (“Pulsed”) Doz Hızlı Brakiterapi

LDR brakiterapinin teorik avantajı dikkate alınarak biyolojik etkilerini taklit etmek için geliştirilmiştir.[24] ~1 Ci aktiviteli kaynak ile çok sayıda küçük fraksiyon dozları uygulanır. Saatte en az 10’ar dakikalık “pulse”, lar kullanılır. PDR uygulamalarına uygun, hastanın birkaç günlük yatışına olanak sağlayan zırhlı odalar tasarlanmıştır.

Hücre iyileşme parametreleri ile ilgili data yetersizdir. Bu konuda belirsizlikler vardır. Bununla birlikte,

LDR uygulamalar ile aynı toplam sürede, 1 ya da 2 saatte bir 1 Gy/h’ten büyük olmayan pulsar ile uygulandığında terapotik oranda %10’u aşmayan bir kayıp ile LDR brakiterapiye benzer bir etki elde edilmesi amaçlanmaktadır. Daha büyük puls dozları ve daha kısa iyileşme süreleri (kisa puls aralığı) ile özellikle küçük α/β değerine sahip dokulardaki etkileri beklenenden çok daha büyük olabilir.[25,26]

Taklit edilen ve biyolojik etki olarak hedeflenen tedavi LDR brakiterapi olmasına rağmen, PDR brakiterapi aslında pulsar arasında iyileşmenin tam olmadığı bir hiperfraksiyone HDR tedavi, bir bakıma ultrafraksiyone HDR tedavidir. Gece tedaviye ara verilen PDR brakiterapi şemaları için bu durum daha bariz hale gelir.

PDR brakiterapinin uygulandığı -saatte- 10 dakikalık sürede, LDR brakiterapideki doğrusal kaynağın oluşturduğu etkiye benzer bir etki oluşturabilmek için, nokta kaynak birbirini takip eden çok sayıda duruş yapmalıdır. Bu sırada kaynağın durakladığı bölgede -kaynağa yakın- küçük hacimler hücresel düzeyde yüksek dozlar alır. Bu etki, Fowler ve Van Libergen tarafından “Golf Topu Etkisi” olarak adlandırılmıştır. [27] Güncel modellerin bu etkiyi öngörememesi, PDR brakiterapi ile beklenmeyen -yüksek- klinik toksisiteye yol açabilir.[28]

HDR brakiterapi teknolojisinin doz optimizasyonu için sağladığı avantajı ve LDR brakiterapinin radyo-biyolojik avantajını bir arada taşır. PDR brakiterapide de -HDR brakiterapide olduğu gibi- biyolojik etki için doz hızından ziyade fraksiyon büyüklüğü önemli faktördür.[27] Hastaların LDR brakiterapideki gibi zırhlanmış bir odada uzun süreli olarak (genellikle birkaç gün) yatırılması gerekir. Bunun getirdiği -LDR brakiterapideki benzer- tıbbi ve teknik sorunlar burada da geçerlidir. PDR brakiterapinin değerlendirildiği çalışmalar uygulamada bir üstünlük ortaya koymamıştır.

Fraksiyon Büyüklüğü/Toplam Doz

HDR doz aralığında, doz hızından çok fraksiyon dozu önemlidir. Orton ve ark., serviks kanserinin küratif tedavisinin bir parçası olarak uygulanan HDR brakiterapisinde A noktasındaki fraksiyon dozu 7 Gy’i aştığında grade 2–4 toksisite riskinin %7.6’dan %11.2’ye, grade 3–4 toksisite riskinin %1.3’ten %3.4’e çıktığını bildirdiler.[29] Bunu destekleyen çalışmalara rağmen Patel ve ark., normal doku doz-volüm sınırlamalarına uyularak, görüntü kılavuzluğunda brakiterapi uygulandığında, fraksiyon sayısının azaltılıp, fraksiyon dozunun artırılmasının toksisiteyi arttırmadığını bildirdiler.[22]

Eski yayınlarda, uygulanan radyoterapinin birbiri ile kıyaslanması için yalnızca toplam doz dikkate alınmışsa da, bu yaklaşım uygulanan tedavinin biyolojik etkisini ifade etmek için yeterli değildir. Toplam doz üzerinden yapılan karşılaştırma, HDR brakiterapideki fraksiyonasyonun etkisini dikkate almamaktadır.

“Linear-Quadratic Model”

Biyolojik etki için en sık kullanılan radyobiolojik model, dozu ve hücre ölümü oranını dikkate alan “Linear Quadratic (LQ) Model”dir. LQ Model son birkaç dekadddır farklı eksternal radyoterapi şemalarının radyobiolojik etkilerini karşılaştırmak için kullanılmıştır.

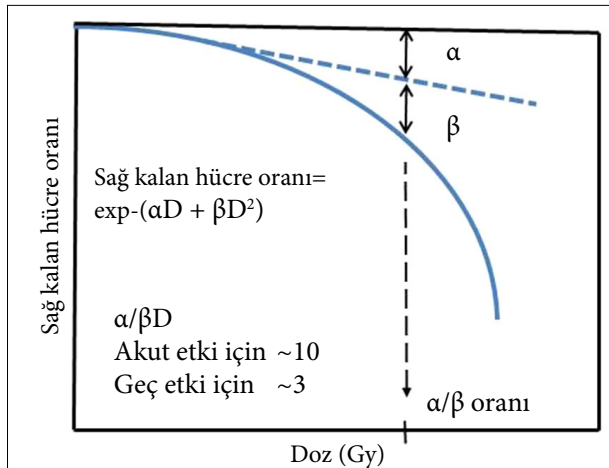
Sağ kalan hücre oranı = $\exp(-\alpha D + \beta D^2)$

α komponenti, hasar oluşturan, tamir edilemez tek iyonizasyon olayını temsil eder. Doz ile lineer olarak artar. Bu nedenle fraksiyonasyondan ziyade toplam dozdan etkilenir. β komponenti iki “sublethal” iyonizasyon olayının sebep olduğu hasarı temsil eder. Bu tür hasar potansiyel olarak tamir edilebilir ve kuadratik şekilde artış gösterir. Fraksiyonasyondan, doz hızından ve toplam dozdan etkilenir.

αD = Tamir edilemez hasar (sağkalım eğrisinin “linear” kısmı)

βD^2 = tamir edilebilir hasar (sağkalım eğrisinin “quadratic” kısmı)

α/β oranı, “sublethal” radyasyon hasarının iyileşme kabiliyetinin nicel karşılığıdır. Omuz bölgesinin şekli ile ilişkilidir ve αD ve βD^2 'nin aynı oranda hücre öldürdüğü doza eşittir (Şekil 2). Böylece, dokunun ya da tümörün toplam doz, fraksiyonasyon ya da doz hızından nasıl etkilendiğinin ölçüsü olarak kullanılır.



Şekil 2. Hücre sağkalım eğrisi. α/β , hücre ölümünün “linear” ve “quadratic” komponentlerinin eşit olduğu doz.

Barsak mukozası gibi erken cevap veren dokular için α/β yüksektir (7–10 gibi). Spinal kord gibi geç cevap veren normal dokular için α/β düşük bir değerdir (1–6 gibi).[30]

Klinik çalışmalarda α/β değerinin sonuçları etkilediği görülmüştür. Nispeten düşük α/β değerine sahip prostat ve meme kanserlerinin hipofraksiyone eksternal radyoterapisini değerlendiren çalışmalar buna örnektir.[31,32] Bu konuda brakiterapi ile ilgili daha az bilgi vardır.

“Biologic effective dose” (biyolojik etkin doz:(BED)) konsepti farklı fraksiyonasyon şemalarının eşdeğer etkinlik sonuçlarını “Linear-Quadratic Model” prensiplerini kullanarak hesaplayan bir metoddur. Bu formül 1989 yılında tarif edildiğinde, toplam tedavi süresi dikkate alınmamıştı.[33]

Biologic effective dose(BED):

$$BED = n \cdot d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

n: fraksiyon sayısı ve d: fraksiyon dozu

Tedavi devam ederken ortaya çıkan proliferasyonu da dikkate alan BED formülleri arasında en sık kullanılanı:

$$BED = (n \cdot d) \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \left(\frac{\gamma(T-T_K)}{\alpha}\right)^{\gamma}$$

T: Toplam tedavi süresi, T_K : Hücre proliferasyonunun başlamasına kadar geçen süre, γ : Hücre proliferasyon hızı.

Dokuların ve tümörün α/β oranları birbirlerinden farklıdır. Bu nedenle, uygulanan tedavinin radyobiolojik etkileri her bir doku tipi için ayrı ayrı hesaplanabilir. Bununla birlikte, “biological effective dose” (BED) bazen yanlışlıkla “biological equivalent dose” olarak kullanılmaktadır.[34] İki kavram arasındaki kafa karışıklığını ortadan kaldırmak için hesaplanan BED değeri alt- indis olarak örneğin α/β 3 alındıysa, Gy_3 olarak ifade edilir (α/β 10 için Gy_{10}).

Eksternal radyoterapi/brakiterapi kombinasyonu için hesaplanan BED_3 değeri hasar riskini öngörmeye eşik değer olarak kullanılabilir. Örneğin serviks kanserinin küratif tedavisinde ciddi rektum komplikasyonu gelişimi için eşik doz $125 Gy_3$ tür ve komplikasyon riski her $1 Gy_3$ için %1 artar.[35]

Equi(valent)- Effective Dose

HDR, PDR ve LDR brakiterapilerinde kullanılan farklı doz hızları ve fraksiyonasyon şema-

larını karşılaştırmak ve eksternal radyoterapiye, brakiterapi dozlarını ekleyebilmeyi mümkün hale getirmek için GEC-ESTRO, ICRU'nun eşdeğer etkin doz ("equi(valent)-effective dose") kavramının kullanımını teşvik etmiştir.[36,37]

Eksternal RT ve brakiterapi şemaları, LQ Modele göre yeniden hesaplanır (PDR ve LDR şemaları için inkomplet tamir dikkate alınır) ve 2 Gy'lik fraksiyonlar ile uygulanmış gibi "equi-effective total dose,, (eşdeğer etkin toplam doz) olarak ifade edilir. Bu, HDR, PDR ve LDR brakiterapi şemalarının karşılaştırılması için çok pratik ve kullanışlı bir ortak dilin oluşmasını sağlar. Pratikte bu amaçla kullanılan formüller:

$$EQD2_{HDR} = D (\alpha/\beta) (\alpha/\beta+2)$$

$$EQD2_{PDR} = D (\alpha/\beta+1+Hm) / (\alpha/\beta+2)$$

$$EQD2_{LDR} = D (\alpha/\beta + 2.9 T_{1/2} \cdot DR) / (\alpha/\beta+2)$$

D: Toplam doz (n.d) EQD2_{PDR} formülünde Hm: Tamamlanmamış tamir faktörü,[38] EQD2LDR formülünde DR: Doz hızı (Gy/h).

EQD2 formülü, linear-quadratic model ve iyileşme kinetiklerine dayanan basit bir formüldür. Formülle ilgili parametreler biliniyorsa her doku ve etki (erken/geç) için hesaplanabilir. Eğer doku ya da tümöre ait α/β ya da $T_{1/2}$ değerleri bilinmiyorsa, bu değerler yerine erken cevap veren dokular ve tümör için 10 Gy ve 1 saat, geç cevap veren dokular için ise 3 Gy ve 1.5 saat ortalama değerlerinin kullanılması önerilmektedir.[36]

Eşdeğer etkin doz hesaplarının LQ Model'e dayandığı dikkate alınarak iki temel uyarı yapmak gerekir. 24–30 saati aşan sürekli ışınlamalarda, doz hızı etkisini araştıran hemen hiçbir invivo data yoktur. Bu nedenle matematik modeller, özellikle "Incomplete Recovery Model" klasik LDR'nin uygulandığı doz hızlarında tam olarak onaylanmamıştır. İkincisi LQ modelin büyük fraksiyon dozlarında geçerliliği tartışmalıdır. Bu modelin biyolojik etkileri 0.5 Gy ila 5–6 Gy doz aralığında doğru şekilde kantite ettiğine inanılmaktadır. 6–10 Gy'in üzerindeki fraksiyon dozlarında LQ formülü biyolojik etkileri olduğundan fazla öngörebilir. Bu durum jinekolojik tümörler, prostat ve meme kanseri gibi günlük pratikte ≥ 6 Gy fraksiyon dozu kullanma eğiliminin olduğu hastalıkların tedavisinde klinisyenlerce dikkate alınmalıdır. Ayrıca eşdeğer etkinlik, α/β ve $T_{1/2}$ değerlerinin değişmesi ile büyük oranda değişir. Bu nedenlerle, LDR ve HDR tedavileri eşitleyen sihirli formül tehlikeli bir illüzyondur. Yani farklı doz hızlarını karşılaştırmak için geliştirilmiş hiçbir formülün güvenilirliği %100 değildir. Klinisyenler, HDR şemalarını seçerken, tümör kontrolü ve özellikle normal doku toksisitesini öngörmeye bunu göz önünde bulundurmalıdır.

Radyoterapinin 5 R'sinin Brakiterapi ile İlişkisi

Radyasyon tedavisine dokunun cevabına katkıda bulunan faktörler radyoterapinin 5R'si olarak adlandırılır.

Radyoduyarlık (Radiosensitivity)

5 R'den biri olan radyoduyarlık dokunun "integra"l özelliğidir. Radyoterapi cevabını değiştirir, fakat değiştirilemez. Brakiterapinin radyoduyarlaştırıcı ilaçlarla birlikte kullanımı kapsamlı şekilde çalışılmamıştır.

Tamir (Repair)

Radyoterapide hücre ölümü için en önemli hedef hücre çekirdeğindeki DNA molekülüdür. 1 Gy'lik doz ile DNA molekülünde yaklaşık olarak 10^5 iyonizasyon, 5000 baz hasarı, 1000 tek zincir kırığı ve 40 çift zincir kırığı oluşur. Hücrelerin oluşan hasara göre çeşitli tamir mekanizmaları vardır. Hücreler yeterince zamana sahip olursa "sublethal" hasarı tamir edebilirler. Eğer hasar tamir edemediği takdirde yeniden radyasyona maruz kalırsa "sublethal" hasar "lethal" hasara dönüşebilir. Düşük doz hızında radyasyona maruz kalan hücrelerin DNA tamir olasılığı daha yüksektir. Radyasyon dozu fraksiyone olarak verildiğinde, normal dokular birçok tümör hücresine göre daha yüksek tamir kapasitesine sahiptir.[39]

LDR uygulamalar, genellikle birkaç gün sürdüğü için "sublethal" hasar tamirine olanak tanır. HDR tedavideki kısa tedavi süresi, ışınlama esnasındaki tamire engeldir. Bununla birlikte HDR fraksiyonları arasında 6 saatten uzun süre bırakılırsa normal dokuların tamiri mümkün olabilir.

HDR brakiterapinin hücre ölümü etkisi için eşdeğer olması için çok sayıda küçük fraksiyon dozları şeklinde uygulanması gerekir. Özü itibarı ile bu tedavi PDR brakiterapidir. Bununla birlikte bu uygulama klinik olarak pratik değildir. Örneğin serviks kanserini tedavi etmek için birçok merkez 4–6 HDR brakiterapi fraksiyonu kullanır. Bu uygulamaya LDR uygulamaya benzer sağkalım ve komplikasyon oranlarına sahiptir.

LDR uygulamalardan HDR uygulamalara geçiş normal doku tamir kapasitesini dikkate alarak fraksiyonasyon gerektirmiştir. Pratik bir kural olarak 50 cGy/h hız ile LDR ışınlama, birçok açıdan 2 Gy/fr HDR ışınlama ile benzerdir. Bununla birlikte, doz hızının iyileşme kabiliyeti üzerine etkisi hem tamir kinetikleri, hem de genel tamir kapasitesine bağlıdır.

Orton ve ark., servikste geç cevap veren normal dokuların tamir yarı süresinin diğer araştırmaların öner-

diğinden farklı olarak 1–1.5 saatten uzun olabileceğini bildirdi.[40] Eğer tamir yarı süresi 1.5 saat ise o zaman 2–3 Gy fraksiyon dozu ile HDR tedavi teorik olarak 0.5 Gy/h LDR uygulamaya eşdeğerdir. Ama tamir yarı süresi 4 saat kadar uzunsa, 5–12 Gy/fr HDR tedavi, 0.5 Gy/h doz hızlı LDR tedavinin karşılığıdır ve bu eşleşme bugünkü pratiğe daha yakındır. Bununla birlikte tamir, zamanla basit bir korelasyon göstermeyebilir, yavaş ve hızlı komponentleri olabilir.[41]

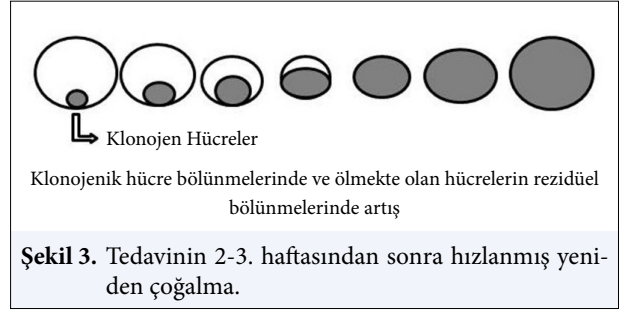
Yeniden Çoğalma (Repopulation)

Prolifere olan normal dokularda tedavi esnasında hızlanmış (akselere) proliferasyon ortaya çıkar.[42] Bu tümör hücreleri için de olasıdır. Yeniden çoğalma, tedavinin başlamasını takiben 2–3 hafta içinde başlar ve böylece normal dokuların radyasyona toleransı artar.[43] Aynı şekilde birçok tümörde (özellikle hızlı büyüyen tümörlerde) tümör yeniden çoğalması (ya da “accelarated repopulation”) birkaç hafta içinde başlar. Bu nedenle, toplam tedavi süresi tümör kontrolü için önemlidir. Tedaviye planlanmamış aralar verilmesi nedeni ile toplam tedavi süresinin uzaması, toplam dozun arttırılması gereğini ortaya çıkarabilir.

Çalışmalar serviks kanserinde küratif amaçla uygulanan radyoterapi, daha kısa toplam sürede uygulanırsa tümör kontrolü ve sağkalımın daha iyi olduğunu göstermiştir. Bunun sebebi toplam tedavi süresi kısa olduğunda yeniden çoğalma için daha az süre kalmasıdır.

Çalışmalar, HDR uygulamalar, eksternal RT bitimini bırakıldığında –LDR uygulamalara göre– tedavi süresinin uzayacağını göstermiştir. Okkan ve ark., eksternal radyoterapi ve brakiterapi ardışık uygulandığında, toplam tedavi süresinin HDR uygulama ile medyan 70 gün, LDR uygulamalar ile 57 gün olduğunu göstermiştir.[44] Chen ve ark., lokal ileri serviks kanserli hastalar, eksternal radyoterapiye ek olarak HDR brakiterapi ile tedavi edilirken, tedavi süresi 63 günü aşarsa hastalısız sağkalım oranının %83’ten %65’e ($p=0.004$) ve lokal kontrol ihtimalinin %93’ten %83’e ($p=0.002$) düştüğünü bildirmiştir. Önemli bir nokta, 63 günden kısa sürede tedavi edilen grupta geç komplikasyon riskinde artış olmamasıdır. Yani tedavinin gerekenden uzun sürmesi morbidite açısından bir avantaj da sağlamıyor.[45] Bununla birlikte daha güncel seriler, 63 günlük RT süresinin de uzun olduğunu gösteriyor. Daha kısa eşik süreler bildirilse de toplam tedavi süresinin 55 günü geçmemesi gerektiği genel kabul görmektedir.[46]

HDR brakiterapinin fraksiyone uygulanması, brakiterapinin eksternal radyoterapi içerisine entegre edilmesine olanak tanımakta ve bu da toplam tedavi



süresinin kısaltılmasını mümkün hale getirmektedir. Eksternal radyoterapi, birçok vakada tümörün küçülmesini sağlar. Bir retrospektif çalışma, bulky serviks tümürlü hastalarda haftada bir yapılan HDR brakiterapi, eksternal radyoterapinin 1. haftasında başlatılırsa lokal hastalık kontrolü şansının azaldığını göstermiştir.[47] Bunun yanında, brakiterapi tümörün başlangıçtaki büyük haline uygulanırsa riskli organ hacimleri kaçınılmaz olarak tedavi hacmi içine gireceği için, normal doku toksisitesinin artması beklenir. Bu nedenle nispeten küçük serviks tümörlerinin tedavisinde brakiterapi, eksternal radyoterapinin ilk 2 haftasında başlatılabilir. Lokal ileri hastalıkta ise brakiterapiye eksternal radyoterapinin bitmesine yakın ya da bittikten sonra başlanır.

Yeniden Oksijenlenme (Reoksijenasyon)

Yeniden oksijenlenme, hipoksik hücrelerin ışınlanmasını takiben oksijene hale gelmesidir. Ortamda oksijen molekülünün yeterince bulunması, gamma ışınlarının biyolojik etkisini arttırır.[48] Tümörü oluşturan hücrelerin yaklaşık %15’i (%0–50) hipoksik hücrelerden oluşur.[49] Hücre düzeyinde iki tür hipoksi vardır. Akut hipoksi; kapillerlerin kontraksiyonuna bağlıdır ve düzelmesi için yaklaşık 8 saat süre gerekir. Kronik hipoksi tümörün hızlı büyümesi nedeniyle yeni damar oluşumunun yetersiz kalması nedeniyle olur. Fraksiyone radyoterapi sırasında damarlara yakın, oksijene hücreler öldükçe hipoksik hücreler bu hücrelerin yerini alır ve oksijene olur. Bu şekilde hipoksinin düzelmesi günler, haftalar alır.[50]

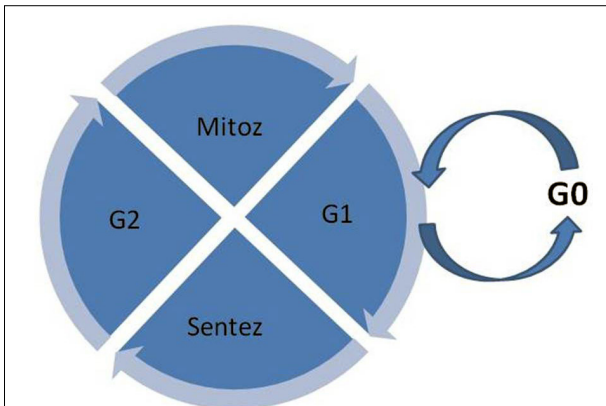
LDR/PDR uygulamalar genellikle birkaç gün sürdüğü için tedavi sürecinde akut hipoksi düzelebilir. HDR brakiterapi, fraksiyone uygulandığından tümör fraksiyonlar arasında küçülebilir. Bu durum hipoksi alanlarının yeniden oksijenlenmesine olmasına olanak sağlar. Oksijene hücreler radyasyona hipoksik hücrelerden daha duyarlıdır. Bu etkiyi formüle eden “Oxygen Enhancement Ratio” (OER), oksijen yokluğu ya

da varlığında aynı etkiyi oluşturan doz oranını ifade eder. Yeniden oksijenlenme, nispeten yavaş bir süreçtir. Bu LDR ışınlama için dezavantaj olabilir. LDR brakiterapi, HDR brakiterapiden daha düşük OER'ya sahiptir. HDR brakiterapi için OER gamma ışını ile yapılan fraksiyone eksternal radyoterapideki gibidir (2.5–3). LDR uygulamalar için OER 1.6–1.7 gibi göreceli olarak düşük bir değer olarak tahmin edilmektedir.[51,52]

Radyoterapi ile tedavi edilen serviks kanserli hastalarda hipoksinin sonuçlar üzerine etkisi, düşük hemoglobin seviyesine sahip hastalarda tedavi sonuçlarının daha kötü bulunması ile dökümanite edilmiştir.[53]

Yeniden Dağılım (Reassortment)

Hücre kültüründe yapılan çalışmalar, mitotik siklusun farklı safhalarındaki hücrelerin radyasyona farklı duyarlılığa sahip olduğunu gösteriyor. Şekil 4'te, hücre siklusunun fazları şematik olarak görülmektedir. S (sentez) ve G1 (gap 1) fazlarının erken dönemindeki hücreler radyasyona daha dirençli iken; G2 (gap 2) ve M (mitoz) fazındaki hücreler radyasyona daha duyarlıdır.[54] G1 fazındaki hücreler orta dereceli duyarlıdır. G1 fazı, süresi en değişken olan fazdır. Uzun G1 fazına sahip hücreler bu fazın geç döneminde radyasyona oldukça duyarlı olmaktadır. Hücrelerin bulunduğu faz açısından senkronize olmayan bir hücre topluluğu, brakiterapi kaynaklarının oluşturduğu gamma ışını gibi bir çeşit iyonizan radyasyona maruz kaldığında sağkalan hücrelerin çoğu radyodirençli S fazında olacak ve bu nedenle fraksiyone radyoterapide bir sonraki fraksiyona kadar hücreler radyoduyarlı fazlara ilerleyeceği için etkide artış (tek büyük doz uygulamaya kıyasla) olacaktır. Bu durum, LDR brakiterapi için teorik bir avantaj ortaya koymaktadır. Ne var ki klinik uygulamalar



Şekil 4. Hücre siklusunun fazları.

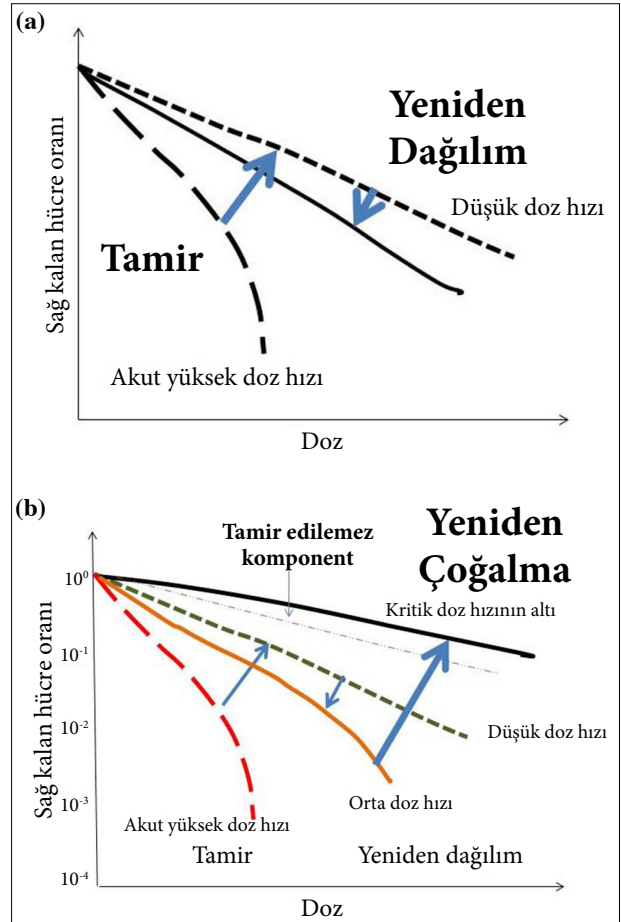
larda yeniden dağılımın rolü hücre kültüründeki kadar etkin olmamaktadır.

Işınlanan hücrelerin "sublethal" hasar tamiri, yeniden dağılımı ve repopülasyonu, doz hızı değişiminden etkilenir. Doz hızı azaldıkça sağkalım eğrisi daha düz hale gelir; çünkü daha çok sublethal hasar tamiri olur. Doz hızı biraz daha düşerse, hücrelerin siklusta daha duyarlı fazlara doğru dağılımı nedeniyle sağkalan hücre oranı azalır (hücre ölümü artar). Doz hızı bir eşik sınırın altında ise ($\sim <10\text{cGy/h}$) hücre proliferasyonu nedeniyle sağkalım eğrisinin eğimi daha da azalır (Şekil 5a, b).

Brakiterapinin Hedef Dışı Etkileri

Bystander Etki

Radyasyona maruz kalan hücrelerde ortaya çıkan moleküler sinyaller vasıtası ile radyasyona maruz kal-



Şekil 5. (a, b) Tamir, yeniden dağılım ve yeniden çoğalma prensiplerinin doz hızına göre hücre sağkalım oranına etkisi.

mayan komşu hücrelerde ortaya çıkan biyolojik etkilere “bystander” etki denilmektedir. Özellikle son 30 yılda yapılan çalışmalarda DNA’sı direkt olarak radyasyona maruz kalmamış hücrelerde de benzer DNA hasarlarının görüldüğü saptanmıştır.[55]

Radyoterapi (ya da brakiterapi) esnasında ışınlanan alana komşu tümör hücrelerinin hasarı tedavi için faydalı ve istenen bir etkidir. Bununla birlikte, normal doku hücrelerinin hasarı ve bu hücrelerde ortaya çıkan genetik instabilite nedeni ile uzun dönemde ikincil kanserlerin oluşumu da ihtimal dahilindedir. Hücre kültüründe yapılan çalışmalar, “bystander” etkiler açısından düşük ve yüksek dozlar arasında fark olmadığını göstermiştir.[56] Diğer bir deyişle, göreceli olarak düşük dozlarda bystander etkiler olabilmekte ve dozun artırılması bu etkinin artmasına sebep olmamaktadır. [55] Bugün için tedavi planını etkileyen bir faktör değildir.

“Abscopal” Etki

Geçmişte bir lokal tedavi olarak sistemik etkilerinin olmayacağı düşünülürken, son birkaç dekada radyoterapinin immün sistemi aktive ederek sistemik etkilere de sebep olduğu görülmüş ve bu etkinin basamakları giderek aydınlatılmıştır. Preklinik ve son dönemde ortaya çıkan klinik veriler lokal ışınlamanın kompleks bir doku cevabını tetiklediği ve -tümör hücreleri üzerine-sistemik etkiler sağlayabileceğini göstermiştir. Lenfositler radyasyon dozlarına son derece duyarlı olduğundan konvansiyonel fraksiyonasyon şemalarındaki, tekrarlayan (1.8–2 Gy’lik) fraksiyonlar “abscopal” etkinin ortaya çıkmasını sağlayan immün efektör hücrelerin göçünü engelleyebilir. Yüksek fraksiyon dozları ile yapılan -stereotaksik vücut radyoterapisinde- hipofraksiyone radyoterapi, efektör hücreleri ortadan kaldırmadığı için tümörosidal immün cevap ortaya çıkarma ihtimali daha yüksektir.[57] HDR brakiterapideki yüksek fraksiyon dozları aynı potansiyeli taşımaktadır. Bu etkinin görüldüğü vaka sunumları vardır.[58] Son dönemde, radyoterapinin abscopal etkisiden faydalanmak için immünoterapi ile kombine kullanılması, daha iyi sonuçlar için umut olmuştur.[59] Brakiterapi-immünoterapi kombinasyonu için henüz yeterli gelişme yoktur.

Sonuç

Brakiterapi, eksternal radyoterapiden ışınlanan hacim, doz dağılımı, doz hızı, fraksiyonasyon ve tedavi süresi açısından farklılık gösterir. MDR doz hızı aralığında, değişen doz hızı, biyolojik etkide belirgin de-

ğişikliklere yol açar. Hücre ölümü üzerine doz hızı değişiminin etkisi daha çok “sublethal” hasar tamirinden etkilenirken, toplam tedavi süresi uzadıkça hücre proliferasyonunun etkisi artar. Yeniden çoğalmanın tedavi sonuçları üzerine olan olumsuz etkisi dikkate alınarak toplam tedavi süresinin uzamasından kaçınılmalıdır.

Radyobiolojik dezavantajlarına rağmen jinekolojik tümörlere yönelik HDR uygulamalar ile doz dağılımı optimizasyonu ve modern aplikatörlerin kullanımı sayesinde geçmişteki LDR uygulamalara kıyasla geç toksisitede (geç normal doku etkilerinde) artış olmaktadır. Bu nedenle HDR brakiterapi uygulamaları giderek yaygınlaşmıştır.

LDR uygulamalardan HDR uygulamalara geçiş, normal doku tamir kapasitesi dikkate alınarak fraksiyone şemalar uygulanmasını gerektirmiştir. “Linear Quadretic Model”, brakiterapideki farklı doz hızı uygulamalarının etkilerini öngörmek, birbiri ile ve eksternal radyoterapi şemaları ile karşılaştırmak için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu kıyaslamayı yapmak için mükemmel bir radyobiolojik model yoktur. Klinisyenler tedavi planını yaparken radyobiolojik belirsizlikleri dikkate almalıdır.

Kaynaklar

1. Brie I. ESTRO Basic Clinical Radiobiology Course. Radioter Oncol Med 2007;1:88–91
2. Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. Br J Radiol 1998;71(845):465–83.
3. Supe SS, Ganesh KM, Vaithianathan H, Sankar BN. Radiobiological quality of high dose rate interstitial brachytherapy treatments of carcinoma of the cervix. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy 2006;11(1):13–22.
4. Zaider M, Hanin L. Tumor control probability in radiation treatment. Med Phys 2011;38(2):574–83.
5. Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16(6):1623–30.
6. Rogers CL, Theodore N, Dickman CA, Sonntag VK, Thomas T, Lam S, et al. Surgery and permanent 125I seed paraspinal brachytherapy for malignant tumors with spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54(2):505–13.
7. Armstrong JG, Fass DE, Bains M, Mychalczak B, Nori D, Arbit E, et al. Paraspinal tumors: techniques and results of brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20(4):787–90.
8. Stewart AJ, Hepel JT, O’Farrell DA, Devlin PM, Price

- LL, Dale RG, et al. Equivalent uniform dose for accelerated partial breast irradiation using the MammoSite applicator. *Radiother Oncol* 2013;108(2):232–5.
9. Saw CB, Suntharalingam N. Quantitative assessment of interstitial implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(1):135–9.
 10. Georg D, Kirisits C, Hillbrand M, Dimopoulos J, Pötter R. Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1272–8.
 11. Wazer DE, Kaufman S, Cuttino L, DiPetrillo T, Arthur DW. Accelerated partial breast irradiation: an analysis of variables associated with late toxicity and long-term cosmetic outcome after high-dose-rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):489–95.
 12. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78(1):67–77.
 13. Lambin P, Gerbaulet A, Kramar A, Scalliet P, Haie-Meder C, Malaise EP, et al. Phase III trial comparing two low dose rates in brachytherapy of cervix carcinoma: report at two years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(3):405–12.
 14. Haie-Meder C, Kramar A, Lambin P, Lancar R, Scalliet P, Bouzy J, et al. Analysis of complications in a prospective randomized trial comparing two brachytherapy low dose rates in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(5):953–60.
 15. Pierquin B, Chassagne D, Baillet F, Paine CH. Clinical observations on the time factor in interstitial radiotherapy using iridium-192. *Clin Radiol* 1973;24(4):506–9.
 16. Visser AG, van den Aardweg GJ, Levendag PC. Pulsed dose rate and fractionated high dose rate brachytherapy: choice of brachytherapy schedules to replace low dose rate treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(2):497–505.
 17. Islam MA, Akramuzzaman MM, Zakaria GA. Dosimetric comparison between the microSelectron HDR (192)Ir v2 source and the BEBIG (60)Co source for HDR brachytherapy using the EGSnrc Monte Carlo transport code. *J Med Phys* 2012;37(4):219–25.
 18. Richter J, Baier K, Flentje M. Comparison of 60cobalt and 192iridium sources in high dose rate afterloading brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 2008;184(4):187–92.
 19. Park DW, Kim YS, Park SH, Choi EK, Ahn SD, Lee SW, et al. A comparison of dose distributions of HDR intracavitary brachytherapy using different sources and treatment planning systems. *Appl Radiat Isot* 2009;67(7-8):1426–31.
 20. Strohmaier S, Zwierzchowski G. Comparison of (60)Co and (192)Ir sources in HDR brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2011;3(4):199–208.
 21. Orton CG. Fractionated high dose rate versus low dose rate cervix cancer regimens. *Br J Radiol* 1991;64(768):1165–6.
 22. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, Ghoshal S, Gupta BD. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(2):335–41.
 23. Shigematsu Y, Nishiyama K, Masaki N, Inoue T, Miyata Y, Ikeda H, et al. Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high-dose rate: a comparative study with a low-dose rate system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(3):351–6.
 24. Brenner DJ, Hall EJ. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(1):181–90.
 25. Brenner DJ, Hall EJ, Huang Y, Sachs RK. Potential reduced late effects for pulsed brachytherapy compared with conventional LDR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(1):201–2.
 26. Fowler J, Mount M. Pulsed brachytherapy: the conditions for no significant loss of therapeutic ratio compared with traditional low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(3):661–9.
 27. Fowler JE, Van Limbergen EF. Biological effect of pulsed dose rate brachytherapy with stepping sources if short half-times of repair are present in tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):877–83.
 28. Roed H, Engelholm SA, Svendsen LB, Rosendal F, Olsen KJ. Pulsed dose rate (PDR) brachytherapy of anal carcinoma. *Radiother Oncol* 1996;41(2):131–4.
 29. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(6):1425–34.
 30. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S42–9.
 31. Start Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098–107.

32. Shaffer R, Pickles T, Lee R, Moiseenko V. Deriving prostate alpha-beta ratio using carefully matched groups, long follow-up and the phoenix definition of biochemical failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):1029–36.
33. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62(740):679–94.
34. Fowler JF, Dale RG. When Is a “BED” not a “BED”?—When it is an EQD2: In regard to Buyyounouski et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1297-1304). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):640–1.
35. Clark BG, Souhami L, Roman TN, Chappell R, Evans MD, Fowler JF. The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):989–93.
36. Van Limbergen E, Joiner M, Van der Kogel A, Dörr W. Part I: The Basics of Brachytherapy. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. 2nd ed. Version 1;2015.
37. Bentzen SM, Dörr W, Gahbauer R, Howell RW, Joiner MC, Jones B, et al. Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology—terminology, quantities and units. *Radiother Oncol* 2012;105(2):266–8.
38. Thames HD. An ‘incomplete-repair’ model for survival after fractionated and continuous irradiations. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1985;47(3):319–39.
39. Wouters BG, Begg AC. Irradiation-induced damage and the DNA damage response. In: Joiner M, van der Kogel A., editors. *Basic Clinical Radiobiology*. 4th ed. London: Hodder Arnold;2009: p. 11–26.
40. Orton CG. High-dose-rate brachytherapy may be radiobiologically superior to low-dose rate due to slow repair of late-responding normal tissue cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(1):183–9.
41. Fowler JF. Is repair of DNA strand break damage from ionizing radiation second-order rather than first-order? A simpler explanation of apparently multiexponential repair. *Radiat Res* 1999;152(2):124–36.
42. Dörr W. Modulation of repopulation processes in oral mucosa: experimental results. *Int J Radiat Biol* 2003;79(7):531–7.
43. Bentzen SM, Thames HD. Clinical evidence for tumor clonogen regeneration: interpretations of the data. *Radiother Oncol* 1991;22(3):161–6.
44. Okkan S, Atkovar G, Sahinler I, Oner Dinçbaşı F, Koca A, Köksal S, et al. Results and complications of high dose rate and low dose rate brachytherapy in carcinoma of the cervix: Cerrahpaşa experience. *Radiother Oncol* 2003;67(1):97–105.
45. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Ko HL, Lin FJ. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2003;67(1):69–76.
46. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1275–88.
47. Petereit DG, Sarkaria JN, Potter DM, Schink JC. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence—the University of Wisconsin experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(5):1267–74.
48. Wright EA, Howard-Flanders P. The influence of oxygen on the radiosensitivity of mammalian tissues. *Acta radiol* 1957;48(1):26–32.
49. Moulder JE, Rockwell S. Hypoxic fractions of solid tumors: experimental techniques, methods of analysis, and a survey of existing data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(5):695–712.
50. Kallman RF. The phenomenon of reoxygenation and its implications for fractionated radiotherapy. *Radiology* 1972;105(1):135–42.
51. Lee SW, Suh CO, Chung EJ, Kim GE. Dose optimization of fractionated external radiation and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for FIGO stage IB uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1338–44.
52. Bedford JS, Hall EJ. Threshold hypoxia: its effect on the survival of mammalian cells irradiated at high and low dose-rates. *Br J Radiol* 1966;39(468):896–900.
53. Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J, Campana F, Cosset JM, Petit C, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):37–42.
54. Elkind MM, Sutton H. Radiation response of mammalian cells grown in culture. 1. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiat Res* 1960;13:556–93.
55. Lara PC, López-Peñalver JJ, Farias Vde A, Ruiz-Ruiz MC, Oliver FJ, Ruiz de Almodóvar JM. Direct and bystander radiation effects: a biophysical model and clinical perspectives. *Cancer Lett* 2015;356(1):5–16.
56. Gómez-Millán J, Katz IS, Farias Vde A, Linares-Fernández JL, López-Peñalver J, Ortiz-Ferrón G, et al. The importance of bystander effects in radiation therapy in melanoma skin-cancer cells and umbilical-cord stromal stem cells. *Radiother Oncol* 2012;102(3):450–8.
57. Camphausen K, Moses MA, Ménard C, Sproull M,

- Beecken WD, Folkman J, et al. Radiation abscopal antitumor effect is mediated through p53. *Cancer Res* 2003;63(8):1990–3.
58. Takaya M, Niibe Y, Tsunoda S, Jobo T, Imai M, Kotani S, et al. Abscopal effect of radiation on toruliform para-aortic lymph node metastases of advanced uterine cervical carcinoma—a case report. *Anticancer Res* 2007;27(1B):499–503.
59. Demaria S, Bhardwaj N, McBride WH, Formenti SC. Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived partnership. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):655–66.