

# İNTRAKAVİTER BRAKİTERAPİDE A NOKTASI KULLANIMI, YÜKSEK BİYOLOJİK EFEKTİF DOZ DEĞERİ VE REKTAL KOMPLİKASYON İLE İLİŞKİSİ

Sevgi ÖZDEN, Alpaslan MAYADAĞLI, Zerrin ÖZGEN, Hazan BAYRAKTAR,  
Berrin YILMAZ, Nural ÖZTÜRK, Makbule EREN

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

İntrakaviter brakiterapi serviks kanseri tedavisinin standart bir parçasıdır. Ancak uygulama şekli, fraksiyon sayısı ve dozları konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Literatürde geleneksel olarak A noktasında verilen dozlar bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı A noktalarındaki geometriye bağlı değişiklikleri ve bu noktanın doz belirlemedeki uygunluğunu ve yeterliliğini araştırmaktır. Ayrıca kliniğimizdeki uygulama yöntemine göre rektum komplikasyon oranlarını belirlemektir. Haziran 1998-Haziran 2002 tarihleri arasında kliniğimizde yüksek biyolojik efektif doz'la (BED) (>110 Gy) tedavi edilen ve 12 aydan daha uzun süre izlenen 59 hasta retrospektif olarak incelendi. Sağ ve sol A noktalarının doz farklarının ortalaması 2.93 Gy (SD 5.93), medianı 149 cGy (4-4485 cGy) olarak bulundu. Hastaların sağ ve sol A noktaları arasındaki farkların değişim katsayıları ortalaması ve medianı sırasıyla %13.2 (SD 2.3) ve 8.5 Gy (0.2-110) olarak hesaplandı. Fraksiyonlar arası süre ortalama 8.6 gün (SD 5), fraksiyon dozlarının ortalaması 601.8 cGy (SD 143 cGy), medianı 625 cGy (230-1125) idi. Seçilen referans izodozuna göre intrakaviter rektum dozu 1620 cGy (SD 584.9), median 1586 cGy (479-3286) olarak hesaplandı. Rektal komplikasyon gelişen 10 hastada (%16.9) ortalama total BED değeri ve intrakaviter rektum dozu sırasıyla 144.5 Gy (SD 11), 1838 cGy (SD 506) idi. Komplikasyonsuz hastalarla arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. A noktası doz seçiminde yol gösterici olmakla beraber yeterli değildir. Rektum dozlarının göz önüne alınmasının komplikasyon riskini azaltacağı düşünülebilir. Hastalarımızın BED değerleri düşük olmamasına rağmen komplikasyon oranı yüksek değildir. Bu durumun nedenlerinden biri kişilerin radyasyona farklı duyarlılıkları olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Serviks kanseri; brakiterapi; komplikasyon.

## USE OF POINT A IN INTRACAVITARY BRACHY THERAPY, HIGH BIOLOGIC EFFECTIVE DOSE VALUE AND IT'S RELATIONSHIP WITH RECTAL COMPLICATIONS

*Although intracavitary brachytherapy is a part of cervical cancer management there is no international consensus about the standards of this treatment modality, administration routes, number of fractions and doses. In the literature, doses stated at point A are indicated traditionally. We aimed to demonstrate the difference between anatomical localizations of A points on the both right and left pelvic sides. We also aimed to find out the rectal complications in cases that had total biologic effective dose (BED) higher than 110 Gy. 59 cases treated in our clinic between July 1998 and 2002 with total BED value over 110 Gy and at least 12 month follow-up period were analyzed retrospectively. Mean of the variation coefficient between right and left A points was 13.2% (SD 17.6), median was 8.5 (0.2-110); the mean and median of the dose differences of the right and left A points of the patients were found to be 2.93 Gy (SD 5.93) and 149 cGy (4-4485 cGy), respectively. Mean of interval time between fractions was 8.6 days (SD 5). Mean and median of fraction doses were 601.8 cGy (SD 143 cGy) and 625 cGy (230-1125), respectively. Mean and median of rectal intracavitary doses according to selected reference isodoses were calculated as 1620 cGy (SD 584.9) and 1586 cGy (479-3286), respectively. Means of total BED values and intracavitary rectal doses in 10 cases (16.9%) whom developed rectal complications were 144.5 Gy (SD 11) and 1838 cGy (SD 506), respectively. Using point A alone is insufficient and inappropriate because it may lead overdose exposure to critical organs. Total dose at rectum should be considered during treatment planning as it is in our clinical approach. Rectal complications do not always correlate with the BED values; different individual radiosensitivity may be the one of the reason regarding these complications.*

**Key Words:** Cervical cancer; brachytherapy; complications.

Başvuru tarihi: 14.1.2005 Kabul tarihi: 25.5.2006

İletişim: Dr. Sevgi Özden, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Kliniği, 34865 Kartal, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 2025 e-posta: sevgi.ozden@tnn.net

Serviks karsinomunun radyoterapi ile küratif tedavisi eksternal RT (ERT) ile intrakaviter brakiterapinin (IKBT) kombinasyonudur.

Uzun süreyle birçok merkez tarafından kullanılmakta olan düşük doz hızı (LDR) brakiterapi (BT) konusunda iyi bir bilgi birikimi olmakla beraber, yüksek doz hızı (HDR) BT'de son yıllarda çeşitli avantajları nedeniyle aynı şekilde yaygınlaşmıştır. LDR ile yüksek lokal kontrol/sağ kalım ve düşük komplikasyon oranları sağlandığı bilinmektedir.<sup>[1-3]</sup> HDR ile yapılan çalışmaların birçoğunda da tümör kontrolü ve komplikasyon bakımından LDR'ye eşdeğer sonuçlar bildirilmiştir.<sup>[4-12]</sup> Ancak literatürde HDR-BT uygulamalarında büyük farklılıklar olduğu görülmektedir; örneğin fraksiyon sayısı 2 ile 7 arasında, fraksiyon dozu 3 ile 14 Gy arasında değişmektedir.<sup>[13,14]</sup> Halen HDR-BT uygulamasında çözümlenmesi gereken birçok sorun ve cevaplanması gereken sorular vardır.<sup>[15]</sup>

Bu çalışmada, literatürde standart referans noktası olarak en çok bildirilen A noktasının güvenilirliği sorgulandı, ayrıca yüksek biyolojik efektif doz (BED) ve rektum dozlarının, geç dönem rektal komplikasyonlar ile ilişkisi araştırıldı.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Ocak 1998-Haziran 2002 tarihleri arasında, inoperabl serviks kanseri tanısıyla başvuran, evre IB-III B arası 140 hastaya ERT sonrası, IKRT uygulandı. Bu çalışmada en az 12 ay izlemi olan 59 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Geç komplikasyon değerlendirmesinin güvenilir olabilmesi için evre IVA ve kısa takipli hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Rektal komplikasyonlar, RTOG/EORTC<sup>[16]</sup> kriterleri esasına dayanarak yapılan hasta sorgusunda elde edilen subjektif verilerle derecelendirildi. Yalnız bir hastada rektoskopi ile rektovajinal fistül saptandı.

*Biyolojik efektif doz hesabı:* Linear Quadratik formülüyle  $[BED = \text{Total doz} (1 + (\text{fraksiyon dozu}/\alpha/\beta))]$ , geç rektal komplikasyon için  $\alpha/\beta$  oranı= 3 alınarak yapıldı. Total BED değeri her bir IKRT fraksiyon için ayrı BED hesaplanıp total eksternal RT BED değerinin eklenmesiyle bulundu. Kliniğimizde, Tandem-Ovoid (TO) olarak adlandırdığımız IKRT uygulaması Fletcher-Suit-Delclos aplikatörleri kullanılarak; Curietron Cs 137 (Arplay Medical

S.A., Fransa) cihazı ile yapılmaktadır. Cihazda iki vajinal kaynak (Cs810 vag, Cs817 vag) ile iki tane tandem (üçlü ve dördü olmak üzere) (Cs841 3ute3) kaynak bulunmaktadır. A noktasında doz hızı 0.22 Gy/dakika olup dozimetre, 2-D target-planlama sistemiyle anteroposterior ve lateral radyografiler çekilerek gerçekleştirilmektedir. ICRU 38'e göre belirlenen referans noktaları (mesane ve rektum maksimum referans izodozları, sağ ve sol A, B, pelvik duvar, eksternal iliyak, kommon iliyak, ve paraaortik lenf nodları) trapezoid üçgen çizilerek rutin olarak belirtilmektedir. Radyasyon onkoloğunun belirlediği referans izodozunda total doz, eşit bölünmeye çağışılarak 3 veya 4 fraksiyonda uygulanmaktadır.

Bu çalışmada, kliniğimizde ilk uygulama sırasında yapılan tek izodoz seçiminde, en çok göz önünde bulundurulmuş A noktaları ile seçilmiş olan referans izodozlarının ve maksimum rektum izodozunun korelasyonu ile rektum komplikasyonları ilişkisi araştırıldı. Hastaların sağ ve sol A noktaları arasındaki fark ve seçilen referans izodozuna göre rektumun aldığı dozların değişim katsayıları<sup>[17]</sup> hesaplanarak karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Hastaların evrelere göre dağılımı, evre IB medikal inoperabl 3 hasta (%5.1), evre IIA 6 hasta (%10.2), evre IIB 40 hasta (%67.8), evre IIIA 3 hasta (%5.1), evre IIIB 7 hasta (%11.8) şeklindedir (Tablo I). Histopatolojik dağılımları incelendiğinde 6 hastada (%10.2) adenokarsinom, 52'sinde (%88.2) epidermoid karsinom, 1 hastada (%1.6) küçük hücreli karsinom olduğu görüldü (Tablo II). On üç hastaya (%22) 2 fraksiyon, 38 hastaya (%64) 3 fraksiyon, 8'ine (%14) 4 fraksiyon IKRT uygulandı (Tablo III). Fraksiyonlar arası süre 5 ile 38 gün arasında değişmekte olup ortalama 8.6 gün (SD 5), ortalama fraksiyon dozu 601.8 cGy (SD 143 cGy), median doz 625 cGy (230-1125) olarak hesaplandı. Total BED 120 Gy'in altında 8 hasta (%14), 121-140 Gy arası 14 hasta (%24), 140 Gy üstü 37 hasta (%62), ortalama BED 139 Gy (SD 15.7), median 146.9 Gy (101-164) idi. Uygulanan total maksimum rektal IKRT dozu 16.20 Gy (SD 5.8), median 15.86 Gy (4.79-31.86) idi (Tablo IV). Rektum komplikasyonu gelişen 10 hastanın ortalama ve median total BED değerleri 144.5 Gy (SD11), 147 Gy (122-164); IKRT ile rektumun aldığı doz ortalama 18.38 Gy (SD 5.9) ve median 18.19 Gy (10.33-26.33) olarak bulundu. Grad I-II 3 hastada

**Tablo I.** Evrelere göre dağılım

Evre	Sayı	Yüzde
IB	3	5.1
IIA	6	10.2
IIB	40	67.8
IIIA	3	5.1
IIIB	7	11.8
<i>Toplam</i>	59	100

**Tablo II.** Histolojik dağılım

Histoloji	Sayı	Yüzde
Adenokarsinom	6	10.2
Epidermoid karsinom	52	88.2
Küçük hücreli karsinom	1	1.6
<i>Toplam</i>	59	100

**Tablo III.** Fraksiyon dağılımı

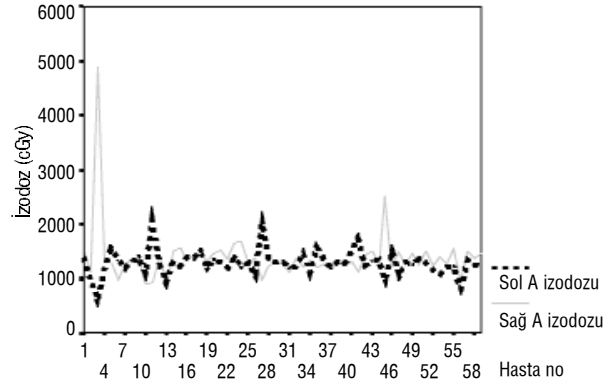
Fraksiyon sayısı	Sayı	Yüzde
2	13	22
3	38	64
4	8	14
<i>Toplam</i>	59	100

**Tablo IV.** Toplam BED değerleri ve dağılımı

Toplam BED (Gy)	Sayı	Yüzde
<120	8	14
121-140	14	24
141-170	37	62
<i>Toplam</i>	59	100

(%5), grad III 5 hastada (%8), grad IV (rektal kanama) 2 hastada (%3) gözlemlendi (Tablo V).

Hastaların sağ ve sol referans A noktalarının arasındaki farkın değişim katsayısı %202 olarak hesaplandı. Ortalama değişim katsayısı %13.2 (SD 17.6), median doz farkı 1.49 Gy (0.04-44.85) olarak bulun-

**Şekil I.** Sağ A ve sol A noktaları dağılımı.

du (Şekil I). Sağ ve sol A noktalarına göre hesaplanan IKRT rektum dozlarının değişim katsayılarının medyanı 8.5 (0.2-110) olarak hesaplandı.

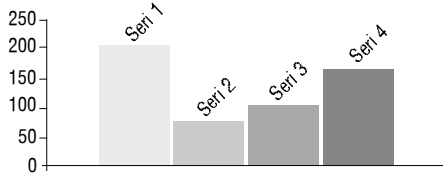
## TARTIŞMA

Serviks kanserinin radyoterapi ile küratif tedavisinde rektum, geç dönemde gelişen geri dönüşsüz yan etkileri nedeniyle en önemli doz sınırlayıcı organdır. Geç komplikasyonların intrakaviter radyoterapi dozuyla bağlantılı olduğu belirtilmektedir.<sup>[18]</sup> HDR İridyum 192 ile yapılan bir çalışmada ICRU rektum dozunun 16 Gy'in üzerinde olmasının yüksek oranda geç reaksiyon riski oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>[19]</sup> Özellikle ileri evrelerde uygulanan yüksek dozlar nedeniyle hastaların yaklaşık %25'inde hastane tedavisi gerektiği bildirilmektedir.<sup>[20]</sup>

Retrospektif bir analizde beş yıllık ciddi geç komplikasyon kaba oranı %6.1, aktüriyal oranı %8 olarak bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> HDR ve LDR brakiterapiyi karşılaştıran bir çalışmada ise 189 HDR brakiterapi uygulamasında %6 oranında rektal komplikasyona rastlanmıştır.<sup>[22]</sup> BED değerleriyle rektum ve mesanede geç komplikasyonlar arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda kuvvetli korelasyon bulunurken,<sup>[23-26]</sup> bazılarında ise bir ilişki olmadığı ileri sürülmekte-

**Tablo V.** GIS komplikasyonları dağılımı ile ortalama toplam BED3 değerleri ve fraksiyon sayıları

Rektal komplikasyon	Hasta sayısı	Yüzde	Ortalama toplam BED3 (Gy)	Ortalama fraksiyon sayısı
Yok (G0)	49	83	141.5	3
Tenesmus (GI-II)	3	5	134	3.3
Proktit (GIII)	5	8	133.4	3.4
Rektal kanama fistül (GIV)	2	3	145	2.5
<i>Toplam</i>	59	100		



**Şekil II.** Sol ve sağ A doz farkı değişim katsayısı (seri 2: referans ile rektum doz farkı değ. kat.; seri 3: referans sol A noktası farkı değ. kat.; seri 4: referans sağ A noktası farkı değ. kat.).

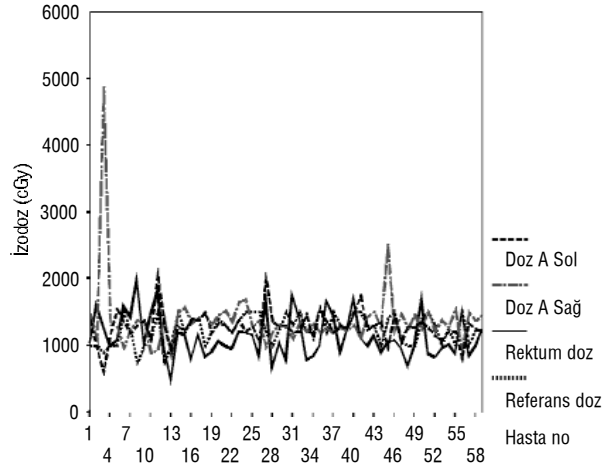
dir.<sup>[27-29]</sup> BED3 100 Gy'in altında komplikasyon oranının ihmal edilebilir olduğu bildirilmektedir.<sup>[30]</sup>

Toita ve ark.<sup>[31]</sup> kümülatif BED3 değerinin 100-120 Gy arasında olmasını önermişlerdir. Çalışmalarında 100 Gy'in altında proktit oranı %4 iken, 100 Gy'in üzerinde %31 ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. Bir başka çalışmada BED3 değerinin 119 Gy'in altında ise grad 3-4 komplikasyon oranı %5, 146 Gy'in altındaysa %10'dan az olduğu bildirilmektedir.<sup>[7]</sup> Rektal kanaması olan hastalarımızdan birinin total BED3 değeri 124 Gy, diğerinin ise 148 Gy olduğu saptanmıştır. Grad 4 rektum komplikasyonu olan iki hastamızın intrakaviter maksimum rektum dozları 1033 ve 2233 cGy'dir.

Çalışmamızdaki rektum komplikasyon oranı literatürle uyumlu bulunmuştur. Hastalarımızın 10'unda (%17) rektum komplikasyonu saptanmıştır. Bunların 5'i (%8) grad 3, 2'si (%3) rektal kanama ile grad 4 olarak yorumlanmıştır.<sup>[15]</sup> Bu hastalardan birisi haftada ikiden fazla transfüzyon gerektirmesine rağmen yapılan Argon lazer tedavisi veya kolostomi tekliflerini reddetmiştir. Diğer hasta ise bir yıllık salofalk tedavisiyle stabilize edilmiş ve kanamanın durduğu gözlenmiş olup 36 aydır hastaliksız olarak yaşamaktadır.

Yapılan bir literatür analizinde, ICRU-38 raporunun önerisine dayanarak, klinik uygulamada %89, literatürde %96 oranında A noktasının belirtildiği saptanmıştır. Ancak referans volümünün aynı sıklıkla rapor edilmediği ve kullanıma girmediği anlaşılmıştır.<sup>[32]</sup> Thirion ve ark.<sup>[33]</sup> hesaplanan rektum dozu ile *in vivo* doz ölçümü arasında %11 fark olduğunu, referans rektum dozlarının %29 oranında daha az olduğunu göstermişlerdir.

Aplikatörlerin rijiditesinden bağımsız olarak çoklu uygulamada aplikatör geometrisi pelvis içinde değişmektedir.<sup>[34]</sup> Aynı hastada bile fraksiyonlar arasın-



**Şekil III.** Rektum, referans, sağ ve sol A noktaları dağılımı.

da doz farklılıkları saptanmıştır. Hastaların %36'sında tedavi sırasında ovoid değişikliği, %60'ında %10'dan daha az volüm değişikliğinin yapılması gerekmektedir.<sup>[35]</sup> Okkan ve ark.'nın<sup>[12]</sup> serisinde Fletcher-Suit aplikatörü kullanılmış, intrakaviter brakiterapi dozu A noktasında, haftada bir 8 Gy, total 24 Gy şeklinde tanımlanmıştır. Total rektal doz ise median 14.86 Gy (11.45-19.61) olarak bildirilmiştir. LDR ve HDR'in karşılaştırıldığı bu çalışmada HDR ile grad II-IV geç komplikasyon oranı %14 bulunmuştur. Kliniğimizdeki uygulamada karşılaşılan en büyük güçlük bazı hastalarda A noktası dozları arasında geometrik-anatomik varyasyona bağlı olarak aşırı farkların (4-4485 cGy) olabilmesidir. Sol ve sağ A noktaları farklarının değişim katsayısı 17 (%202.4) olarak hesaplanmıştır. Buna karşılık referans izodozuyla rektum izodozu farklarının değişim katsayısı %73.9; referans ile sol A noktası fark değişim katsayısı %102, referans sağ A noktası değişim katsayısı ise %165'tir (Şekil II). A noktasında bildirilen doz, hastaya ait rektum dozu hakkında bir fikir vermemektedir. Hastaların sağ ve sol A noktaları, rektum dozu ve referans dozu Şekil III'te gösterilmiştir. Referans dozlarının rektum dozlarıyla paralellik gösterdiği izlenmektedir. Dolayısıyla, kliniğimizde daha çok sol A noktasına yakın ve rektumun alacağı dozun mutlaka göz önünde tutulduğu söylenebilir. Hasta sayımız ve takip oranımız düşük olmasına rağmen, referans doz seçiminde rektum dozlarının dikkate alınması düşük rektum komplikasyon oranımıza katkı sağlamış olabilir.

Tolerans dozu aşılmamasına rağmen bazı hastalarda radyasyon proktitinin oluşması intrinsik radyosensi-

tiviteyi düşürmüştür. Son yıllarda tek nükleotid polimorfizm bu farklı duyarlılıktan sorumlu tutulmaktadır.<sup>[36,37]</sup> Kliniğimizde bu konuda prospektif bir çalışma planlanmaktadır.

Sonuç olarak; A noktasında doz tanımı yapılması tek başına yetersizdir. Yüksek dozlarda daha çok beklenmesine karşın, rektum komplikasyonları kişisel duyarlılığa işaret etmektedir; düşük dozlardaki komplikasyonların klinikopatolojik mekanizmaları üzerine prelinik ve klinik araştırmalar yapılmalıdır.

### KAYNAKLAR

- Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, Schraub S, Achille E, Keiling R, et al. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G. H. Fletcher guidelines: a French cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(4):605-11.
- Perez CA, Fox S, Lockett MA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos A, et al. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(4):885-98.
- Fletcher GH, Hamberger A. Squamous cell carcinoma of uterine cervix treatment technique according to size of the cervical lesion and extension. In: Fletcher GH, editor. *Textbook of Radiotherapy*. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1980. p. 720-78.
- Akine Y, Arimoto H, Ogino T, Kajiura Y, Tsukiyama I, Egawa S, et al. High-dose-rate intracavitary irradiation in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: early experience with 84 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(5):893-8.
- Cai SM, Wang XE, Wang Q. High dose-rate afterloading in the treatment of cervical cancer of the uterus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(2):335-8.
- Hsu WL, Wu CJ, Jen YM, Yen SH, Lin KT, Ger LP, et al. Twice-per-day fractionated high versus continuous low dose rate intracavitary therapy in the radical treatment of cervical cancer: a nonrandomized comparison of treatment results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1425-31.
- Ogino I, Kitamura T, Okamoto N, Yamasita K, Aikawa Y, Okajima H, et al. Late rectal complication following high dose rate intracavitary brachytherapy in cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(4):725-34.
- Roman TN, Souhami L, Freeman CR, Pla C, Evans MD, Podgorsak EB, et al. High dose rate afterloading intracavitary therapy in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(5):921-6.
- Sarkaria JN, Petereit DG, Stitt JA, Hartman T, Chappell R, Thomadsen BR, et al. A comparison of the efficacy and complication rates of low dose-rate versus high dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(1):75-82; discussion 247.
- Selke P, Roman TN, Souhami L, Freeman CR, Clark BG, Evans MD, et al. Treatment results of high dose rate brachytherapy in patients with carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(4):803-9.
- 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.
- Okkan S, Atkavar G, Sahinler I, Oner Dincbas F, Koca A, Koksall S, et al. Results and complications of high dose rate and low dose rate brachytherapy in carcinoma of the cervix: Cerrahpasa experience. *Radiother Oncol* 2003;67(1):97-105.
- Eifel PJ. High-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix: high tech or high risk? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(2):383-6; discussion 387-8.
- 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.
- Peterit D, Eifel PJ, Thomas GM. In: *Clinical radiation oncology*. 1st ed. by L.L. Gunderson and JE Tepper, Philadelphia, Pennsylvania; Churchill Livingstone; 2000. p. 886-904.
- Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1213-36.
- Hayran M, Özdemir O. Değişim (varyasyon) katsayısı. *Bilgisayar-istatistik ve tıp. Hekimler Yayın Birliği Medikal Araştırma Grubu. Medikomat Basım Yayın; 1995. s. 186-7.*
- Hamberger AD, Unal A, Gershenson DM, Fletcher GH. Analysis of the severe complications of irradiation of carcinoma of the cervix: whole pelvis irradiation and intracavitary radium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(3):367-71.
- Chen SW, Liang JA, Yeh LS, Yang SN, Shiau AC, Lin FJ. Comparative study of reference points by dosimetric analyses for late complications after uniform external radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(2):663-71.
- Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983;51(5):959-67.
- Denton AS, Bond SJ, Matthews S, Bentzen SM, Maher EJ; UK Link Gynaecology-Oncology Group. National audit of the management and outcome of carcinoma of the cervix treated with radiotherapy in 1993. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;12(6):347-53.
- Kucera H, Potter R, Knocke TH, Baldass M, Kucera E. High-dose versus low-dose rate brachytherapy in definitive radiotherapy of cervical cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113(1-2):58-62.
- Clark BG, Souhami L, Roman TN, Evans MD, Pla C. Rectal complications in patients with carcinoma of the cervix treated with concomitant cisplatin and external

- beam irradiation with high dose rate brachytherapy: a dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(5):1243-50.
24. 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.
  25. Cheng JC, Peng LC, Chen YH, Huang DY, Wu JK, Jian JJ. Unique role of proximal rectal dose in late rectal complications for patients with cervical cancer undergoing high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ;57(4):1010-8.
  26. 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.
  27. Ferrigno R, dos Santos Novaes PE, Pellizzon AC, Maia MA, Fogarolli RC, Gentil AC, et al. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1123-35.
  28. Kapp KS, Stueckelschweiger GF, Kapp DS, Poschauko J, Pickel H, Hackl A. Carcinoma of the cervix: analysis of complications after primary external beam radiation and Ir-192 HDR brachytherapy. *Radiother Oncol* 1997;42(2):143-53.
  29. Petereit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(2):359-66.
  30. Sood B, Garg M, Avadhani J, Gorla G, Malhotra H, Guha C, et al. Predictive value of linear-quadratic model in the treatment of cervical cancer using high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1377-87.
  31. Toita T, Kakinohana Y, Ogawa K, Adachi G, Moromizato H, Nagai Y, et al. Combination external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: analysis of dose and fractionation schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(5):1344-53.
  32. Potter R, Van Limbergen E, Gerstner N, Wambersie A. Survey of the use of the ICRU 38 in recording and reporting cervical cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2001;58(1):11-8.
  33. Thirion P, Kelly C, Salib O, Moriarty M, O'Reilly D, Griffin M, et al. A randomised comparison of two brachytherapy devices for the treatment of uterine cervical carcinoma. *Radiother Oncol* 2005;74(3):247-50. Epub 2004 Dec 16.
  34. Datta NR, Basu R, Das KJ, Rajasekar D, Pandey CM, Ayyagari S. Problems in reporting doses and volumes during multiple high-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma cervix as per ICRU Report 38: a comparative study using flexible and rigid applicators. *Gynecol Oncol* 2003;91(2):285-92.
  35. Elhanafy OA, Das RK, Paliwal BR, Migahed MD, Sakr HA, Elleithy M. Anatomic variation of prescription points and treatment volume with fractionated high-dose rate gynecological brachytherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2002;3(1):1-5.
  36. Hendry JH. Genomic instability: potential contributions to tumour and normal tissue response, and second tumours, after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001;59(2):117-26.
  37. Kimura SH, Ikawa M, Ito A, Okabe M, Nojima H. Cyclin G1 is involved in G2/M arrest in response to DNA damage and in growth control after damage recovery. *Oncogene* 2001;20(25):3290-300.