


Jinekolojik endokaviter brakiterapi uygulamalarında bilgisayarlı planlama ve termolüminesans (TLD) dozimetrisi ölçümlerinin karşılaştırılması

Comparison of computerized planning and thermoluminescence (TLD)

dosimetry measurements in gynecological endocavitary brachytherapy applications

Nezahat Olacak 

Zeynep Özşaran 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Opere/inopere serviks ve endometrium kanserli hastaların endokaviter brakiterapi tedavisinde rektum ve mesane dozlarının dozimetrik değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: On inopere, 12 opere serviks ve endometrium kanserli hastanın endokaviter brakiterapi tedavilerinde rektumdaki dozları ölçmek için, termolüminesans dozimetre (TLD) içeren rektal prob yerleştirildi. Mesane dozlarını belirlemek için mesane boynuna foley sonda (balon) ve tabanına bir zincir yerleştirildi. Hastaların simülatörde çekilen radyografileri üzerinde aplikatör noktaları, vagina, mesane ve rektum noktaları belirlenip brakiterapi tedavi planlama sisteminde doz dağılımları hesaplatıldı. Rektumda 4 noktada hesaplanan ve TLD ile ölçülen dozlar yüzde fark olarak karşılaştırıldı. Mesane boynundaki doz, tabanındaki en yüksek doz ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Rektum için, opere ve inopere hastalarda iki teknik arasındaki farklar; sırasıyla, maksimum %17,68 ve %17,96, minimum %0,38 ve %0,20, ortalama R_1 :%5,62, R_2 :%4,22, R_3 :%5,96, R_4 :%7,58 ve R_1 :%6,73, R_2 :%4,36, R_3 :%4,34, R_4 :%7,53 olarak belirlendi. Mesane boynu ile tabanındaki maksimum doz noktası arasındaki fark opere hastalarda anlamlı ($p=0,0037$) iken, inopere hastalarda anlamsız bulundu ($p=0,3863$).

Sonuç: Rektumda hesaplanan ile ölçülen dozlar arasındaki fark klinik açıdan önemli değildir. Rektal komplikasyonlar için dozlar birçok noktada belirlenmelidir. Mesane boynunda belirlenen doz mesane komplikasyonları için yeterli değildir, mesane tabanında da dozlar belirlenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Brakiterapi, termolüminesans dozimetri, in-vivo dozimetri, rektal doz, mesane doz.

ABSTRACT

Aim: Dosimetric evaluation of rectum and bladder doses in endocavitary brachytherapy treatment of patients with operated/inoperable cervix and endometrium cancer.

Materials and Methods: A rectal probe with thermoluminescence dosimetry (TLD) was inserted to measure doses in the rectum in endocavitary brachytherapy treatments of 10 inoperable, 12 operated patients with cervical and endometrial cancer. A foley catheter (balloon) in the neck of the bladder and a chain in its base was placed to determine the bladder doses.

Applicator points, vagina, bladder, and rectum points were determined on the radiographs of the patients taken in the simulator, and dose distributions were calculated in the brachytherapy treatment planning system. Doses calculated at 4 points in the rectum and measured by TLD were compared as a percentage difference. The dose at the bladder neck was statistically compared with the highest dose at its base.

Sorumlu yazar: Nezahat Olacak
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: olacaknezahat@hotmail.com
Başvuru tarihi: 15.06.2023 Kabul tarihi: 12.12.2023

Results: The differences between the two techniques in operated and inoperable patients for the rectum; respectively, maximum 17.68% and 17.96%, minimum 0.38% and 0.20%, mean R_1 :5.62%, R_2 :4.22%, R_3 :5.96%, R_4 :7.58% and R_1 :6.73%, R_2 :4.36%, R_3 :4.34%, R_4 :7.53% were determined. While the difference between the bladder neck and the maximum dose point at its base was significant in operated patients ($p=0.0037$), it was insignificant in inoperable patients ($p=0.3863$).

Conclusion: The difference between the calculated and measured doses in the rectum is not clinically significant. Doses for rectal complications should be determined at multiple points. The dose determined at the bladder neck is not sufficient for bladder complications, the doses should also be determined at the base of the bladder.

Keywords: Brachytherapy, thermoluminescence dosimetry, in-vivo dosimetry, rectal dose, bladder dose.

GİRİŞ

Endokaviter brakiterapinin amacı çevre normal dokuların toleransını aşmayan, etkin lokal kontrolü sağlayabilecek en yüksek dozun hedef volüme verilmesini sağlamaktır. Eksternal radyoterapinin aksine kaynakların etrafındaki hızlı doz düşüşüne bağlı olarak hedef volüm ve çevresinde çok yüksek doz inhomojenitesi brakiterapi dozimetrisini güçleştirmektedir. Bazen birkaç mm'lik bir geometrik farklılık dahi hesaplanan ve ölçülen dozlar arasında çok önemli farklılıklar oluşmasına neden olabilir. Buna rağmen iyi bir planlama ve uygulama ile bu farklılık en aza indirilebilir.

Jinekolojik malignitelerin tedavisinde endokaviter brakiterapi oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Endometrium ve serviks uteri kanserlerinde erken evrelerde tek başına, ileri evrelerde eksternal radyoterapi ile birlikte kullanımı uzun yıllardır standart tedavi yaklaşımlarından birini oluşturmaktadır (1-3). Jinekolojik kanserlerin tedavisinde sınırlayıcı etken, mesane ve rektum tarafından tolere edilebilecek radyasyon dozudur (3-7). Brakiterapide izotop seçimi, radyoaktif kaynağın konumlandırılması, aplikatör tasarımı, yükleme tekniği ve referans doz seçimi gibi faktörler doz dağılımını etkileyerek tedavi alanı çevresindeki mesane ve rektum gibi normal dokuların aldığı dozlarda büyük farklılıklara yol açmaktadır (7-15). Diğer yandan, tedavi süresi boyunca aplikatörde olabilecek yer değiştirmeler ve tüm tedavi boyunca doz monitörizasyonun güçlüğü rektum ve mesanede yüksek dozlara yol açabilmektedir. Aplikatör sabitlenmesine ve kısa tedavi süresine dayalı yüksek doz hızlı (High Dose Rate: HDR) uygulamalarında özel noktadaki dozlar daha kolay ve güvenilir bir şekilde belirlenebilir ve fraksiyon sayısı artırılarak geç komplikasyon riski azaltılabilir (7, 16, 17). Ayrıca yapılan birçok araştırmada, rektum ve mesaneye ait komplikasyonların gelişmesinde tedavi süresi, total pelvik ışınlama

dozu, kemoterapi öyküsü, evre, yaş, obesite gibi faktörlerin etkin olduğu belirtilmektedir (3, 7, 18-20).

2-boyutlu brakiterapi tedavi planlama sisteminde rektum ve mesane dozlarını belirlemede Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komitesi'nin 38 no'lu (ICRU-38) protokolünün önerdiği tek bir referans noktalarında hesaplanabilen dozlar göz önüne alınır (21). Belirlenen bu referans doz noktalarının komplikasyonlar açısından yeterli olmayıp, başka noktalarda da yüksek dozların olabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (4, 7, 22-27). Bu dozlar pratikte, işlem sırasında uygun dedektör kullanılarak ölçülebilir. İlk zamanlardaki manuel yüklemeli endokaviter brakiterapi tekniklerinde mesane tabanı ve anterior rektal duvardaki dozu saptamak için bir sintilasyon sayacı ve doğru okuyucuya bağlı küçük iyonizasyon odalarını kullanılmıştır. Bu yöntemde dozu tahmin ederken prob dikkatli bir şekilde yerleştirilmeli, rektum ve mesane dozunu doğru bir şekilde okuyabilmek için bir basınç uygulanmalıdır. Daha sonraki yıllar boyunca çeşitli yarı iletken ve fotovoltajik dedektörler denenmiştir. Bu dedektörlerin genelde ısı ya da enerjiye bağımlı olmalarından dolayı çok dikkatli kullanılmaları gerekmektedir. Bununla birlikte gerçek rektal doz thermoluminisans dozimetre (TLD) yüklü bir rektal probun yerleştirilip, tedavi boyunca içeri bırakıldığı in-vivo bir yöntemle daha kesin olarak belirlenmektedir. Tahmin edilen dozdaki belirsizlik $\pm \%20$ 'dir (4, 7, 15, 22). Son zamanlarda mesane ve rektum dozlarının ölçümleri için yeni teknikler geliştirilmektedir (14, 15, 28-30).

Kliniğimizde TLD ve 2-boyutlu brakiterapi tedavi planlama sistemi (TPS) ile anterior rektal duvardaki ölçülen ve hesaplanan dozların farkını, ayrıca mesane boynu ve tabanındaki dozları belirlemek için Rotterdam grubu tarafından tarif edilen bir yöntem uygulanıp bilgisayarlı planlama

ile hesaplanan dozları istatistiksel olarak değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

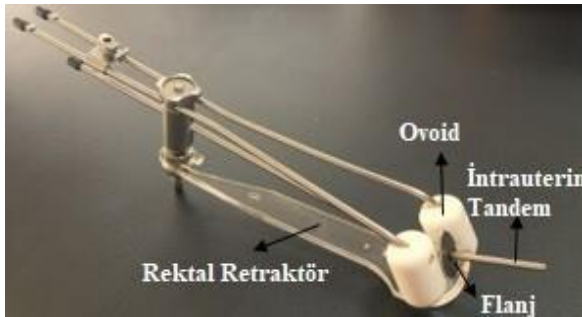
GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda yer alan evre 1B-IIIa olan 22 serviks ve endometrium kanserli hastanın 10'u (%45,5) inopere ve 12'i (%54,5) opere vakalardan oluşmaktadır. Hastaların yaşları 40-67 arasında değişmekte olup ortalama yaş 50'dir. Serviks ve endometrium karsinomlu hastalar endokaviter brakiterapi uygulamasına alınmadan önce, bağırsakları görünür hale getirebilmek için 240 mL radyobarit verildikten 4-5 saat, anesteziye ise yaklaşık 30 dakika sonra endokaviter brakiterapi uygulamasına alınmıştır.

Hastalar bilgilendirilip izinleri alındıktan sonra mesane tabanını belirlemek için, Rotterdam grubu tarafından geliştirilen metal bir kateter aracılığı ile ince steril gümüş zincir mesane trigonuna yerleştirildi ve metal kateter çekilerek zincire bağlı olan ince ipin ucu hastanın kasığına sabitlendi (31). Mesane boynunun pozisyonunu belirlemek için, ICRU-38 nolu raporunda belirtildiği gibi, bir foley kateter (balon) yerleştirilip mesane boşaltıldı. Daha sonra balon 3 cc kontrast ve 4 cc hava ile doldurularak şişirilip, mesane boynuna gelene kadar geri çekildi (21). 120 cc izotonik ile mesane dolduruldu. Opere hastalarda anatomik yapılara uygun olan (2, 2,5, 3 cm interakslı) ovoid çiftleri, inopere hastalarda ise uygun boydaki tandem (40, 50, 60, 70 mm uzunluk, çapı 3 mm, aplikatörün vaginal bölümüyle 40 derece açılı) ve ovoid çiftleri yerleştirildi (Rotterdam aplikatör seti) (Şekil-1). Ovoid çiftlerini rektumdan uzaklaştırmak ve posterior vagina duvarını belirlemek için, rektal retraktör ovoidin altına gelecek şekilde yerleştirilip uygulama aletindeki yerine sabitlendi. Rektumdaki dozları ölçmek için (in-vivo doz ölçümü), perpeks maddeden özel olarak hazırlanan 2 cm çapında ve 8,5 cm boyutunda özel bir rektum probu kullanıldı (Şekil-2). Probu üzerinde önden arkaya doğru R₁, R₂, R₃ ve R₄ olmak üzere dört rektum noktasını belirlemek için, numaralı naylon poşetlere sarılı ikiye adet TLD-100 çubukları sığacak uzunlukta ve genişlikte dikdörtgen yuvalar mevcuttur. Her bir rektum noktasının birbirinden uzaklığı yuvaların merkezinden itibaren 1,5 cm'dir. Film üzerinde 1 mm çapında, 6 mm uzunluğunda silindirik TLD çubuklarının yerlerini saptamak için dikdörtgen yuvalar arasına 1 mm'lik lehimler yerleştirildi.

Radyoterapi en yaygın kullanılan TLD-100, magnezyum ve titanyumla saflığı bozulmuş lityum florürdür (LiF: Mg, Ti). Çalışmamızda kullandığımız TLD-100 1mm çapında, 6 mm uzunluğunda ve yaklaşık 10 mgr ağırlığındadır (Şekil-3). Etkin atom numarası $Z_{TLD}=8,14$ olduğundan yaklaşık doku eşdeğeridir ($Z_{Doku}=7,42$). Yüksek enerji bağımlılıkları yoktur ve ölçüm hata payı %2-3'tür. Işınlama dozuna cevabı 10 miliRöntgen-1000 Röntgen arasında lineerdir. Oda sıcaklığında yılda yaklaşık olarak %5'den daha az lüminesans kaybına uğramaktadır (32, 33). TLD'ler dozimetrik ölçümlerden önce kalibre edilmelidir. Kalibrasyon işleminde 100 adet TLD 0,5 cm'lik iki adet doku eşdeğeri bolus arasında konularak, lineer hızlandırıcı cihazında 6 MV foton enerjisi ile 100 cm kaynak cilt mesafesinde, 10x10 cm² alanda ve 10 cm derinlikte 100 cGy doz verilerek ışınıldı. Işınlama süresi tedavi planlama sistemi ile sanal fantom üzerinde hesaplandı. Ardından TLD okuyucudan okuma yapmadan tavlama işlemine geçilerek 400 °C'de 1 saat, 100 °C'de 2 saat fırınlama işlemi yapıldı ve kullanıma hazır hale getirdi. Rektal prob üzerinde belirlenen yuvalara daha önceden kalibrasyonu yapılmış TLD'ler yerleştirildikten sonra, üzerleri ince bant ile örtülüp ardından prob çok ince bir sünger içine TLD kısmı açıkta kalacak şekilde yerleştirildikten sonra, üzerlerine ıslanmaması için ince şeffaf naylon geçirildi ve TLD çubukları rektumun ön duvarına gelecek şekilde hastaya yerleştirilip sabitlendi. TLD ve zincir uygulamalarında hastalar bilgilendirilip izinleri alındı. Hastalar jinekolojik pozisyonundan normal yatış pozisyonuna getirilerek, aplikatörler özel sabitleyici alet (fixatör) ile tedavi masasına sabitlendi. Kaynak pozisyonlarını simüle etmek için, yalancı kaynaklar (dummy) tandem ve ovoidlerin içine yerleştirildikten sonra, hasta sabitlenerek simülatörde kaynak eksen uzaklığı 100 cm de ortogonal teknikle ön-arka (AP) ve yan (RL) ortogonal radyografiler çekildi (opere hasta: Şekil-4ab ve inopere hasta: Şekil-5ab). Radyografiler üzerinde gerekli aplikatör/kateter noktaları, tanımlanan vagina noktaları (V₁, V₂, V₃), ICRU-38 raporunun tanımladığı mesane referans noktası (B₀:Ön-arka grafide foley kateterin orta noktasında, yan grafide ise alt arka yüzeyindeki nokta), mesaneye yerleştirilen zincir üzerinde aplikatöre en yakın ve maksimum doz alabileceği düşünülen zincir noktaları (Z₁, Z₂, Z₃) ve rektum noktaları (R₁, R₂, R₃ ve R₄) işaretlenerek 2-boyutlu brakiterapi TPS'ne

(Nucletron PLATO-BPS versiyon 10,30, Veenendaal, Netherlands) aktarıldı. Opere hastalarda vagina yüzeyinden (mukozası) 5-9 mm derinliğe 925 cGy doz, inopere hastalarda ise, A noktasına (intrauterin tandem flanjinin ve ovoidlerin üst yüzeyinden 2 cm yukarısında, 2 cm sağ ve solunda yer alan nokta) 850 cGy doz verilecek şekilde tedavi planlamaları yapılarak sagittal, transvers ve koronal düzlemlerde doz dağılımları çizdirildi ve işaretlenen noktalardaki dozlar belirlendi (Şekil-6 ve 7). Hastaların tedavi planları onaylandıktan sonra tedavileri, iridyum-192 (^{192}Ir) radyoaktif kaynağı içeren (yaklaşık 10 curie, 1,1 mm çapında ve 5 mm uzunluğunda, aktif boyutları, 0,6 mm çapında ve 3,5 mm uzunluğunda) microSelectron-yüksek doz hızlı (microSelectron-HDR, Nucletron, Veenendaal Netherlands), sonradan yüklemeli brakiterapi cihazında aktivite ve referans doza bağlı olarak 5-30 dakikada tamamlandı (Şekil-8). Tedavi sonrası mesanedeki zincir ve rektumdaki rektal prob hastadan çıkartıldı. Rektal prob üzerinden çıkarılan TLD çubukları, bir gün sonra doz okuma eğrilerini homojen yapmak için 100 °C'de 10 dakika fırınılandı. Ardından, Harshow 5500 (Harshow-os 5500 model TLD ünitesi, Virginia, USA) TLD okuyucu cihazında yaklaşık 350 °C sıcaklıkta okundu. Bilgisayarlı planlama sonuçları ile TLD dozimetri sonuçlarının yüzde farkı hesaplandı. Mesane dozları için benzer nümerik ölçümler arasındaki ilişki korelasyon testleri ile araştırıldı, farklar medyan değerlerin karşılaştırıldığı Wilcoxon testi ile değerlendirildi, istatistiksel anlamlı farklılık için tip 1 hata düzeyi $\alpha=0,05$ kabul edildi. Çalışma 23-4.1/73 nolu etik kurul onayı almış olup, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur. Çalışmanın yayını için, hastalardan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.



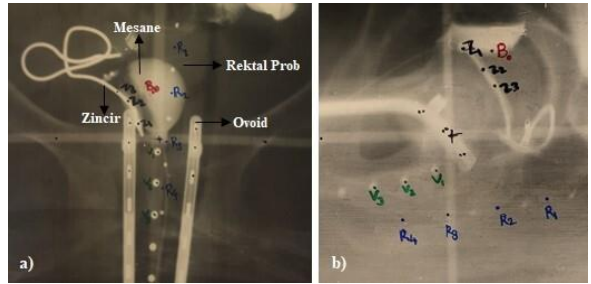
Şekil-1. 2 cm çapında ve 2.5 cm boyunda ovoid çiftleri, 4 cm boyunda ve 40° açılı intrauterin tandem ve rektal retraktör içeren Rotterdam aplikatör seti.



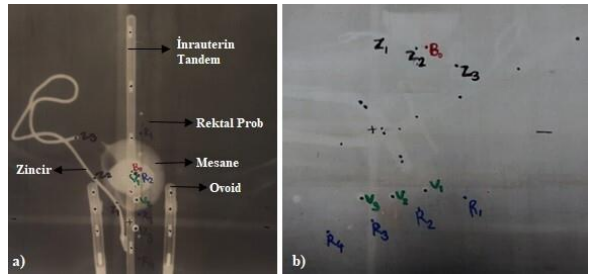
Şekil-2. Üzerinde 4 farklı noktaya ikişer adet TLD-100 çubukları yerleştirilmiş rektal prob.



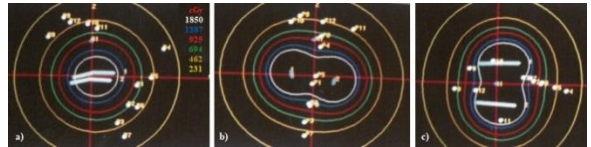
Şekil-3. 1 mm çapında 6 mm uzunluğunda TLD-100 çubukları.



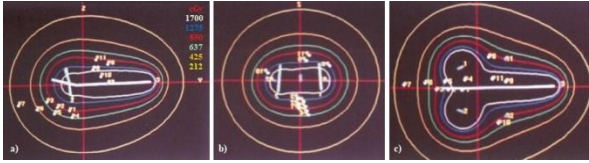
Şekil-4. Opere serviks bir hastada a) ön-arka (AP), b) yan (RL) radyografi görüntüleri.



Şekil-5. İnopere serviks bir hastada a) ön-arka (AP), b) yan (RL) radyografi görüntüleri.



Şekil-6. Opere serviks bir hastada a) sagittal, b) transvers ve c) koronal düzlemlerde doz dağılımları.



Şekil-7. İnoperere serviks bir hastada a) sagittal, b) transvers ve c) koronal düzlemlerde doz dağılımları.



Şekil-8. MicroSelectron-HDR brakiterapi cihazı.

BULGULAR

TPS'de ortogonal radyografilerden hesaplanan ve TLD in-vivo dozimetre ile ölçülen R_1 , R_2 , R_3 ve R_4 rektum noktalarına ait doz değerleri ve bunlar arasındaki yüzde farklar opere hastalar için Tablo-1, inopere hastalar için ise Tablo-2'de verilmiştir. Opere hastalara ait planlama ve ölçüm noktaları arasındaki maksimum fark %17,68,

minimum fark %0,38 ve ortalama fark R_1 :%5,62, R_2 :%4,22, R_3 :%5,96 ve R_4 :7,58 olarak bulundu. Rektal noktalarda, ortogonal radyografiler üzerinden planlanan dozlar ile TLD in-vivo dozimetri ile ölçülen dozlar arasındaki korelasyon varlığı araştırmasında, dört rektum noktasında korelasyon katsayıları (r) üst düzeyde bir ilişkiyi belirlemiştir (R_1 'de $r=0,988$, R_2 'de $r=0,984$, R_3 'de $r=0,973$, R_4 'de $r=0,984$).

İnopere hastalarda, rektum noktalarında planlama ve ölçüm ile bulunan dozlar arasındaki maksimum fark %17,96, minimum fark %0,20 ve ortalama fark R_1 :%6,73, R_2 :%4,36, R_3 :%4,34 ve R_4 :%7,53 olarak bulundu. Burada da planlanan doz ile TLD ölçüm sonucu elde edilen dozlar arasındaki korelasyon üst düzeyde bir ilişkiyi gösterdi, korelasyon katsayıları R_1 'de $r=0,971$, R_2 'de $r=0,985$, R_3 'de $r=0,988$ ve R_4 'de $r=0,985$ olarak belirlendi.

TPS'de, mesaneye yerleştirilen zincir üzerinde belirlenen Z_1 , Z_2 , Z_3 noktaları ve mesane boynuna yerleştirilen balon üzerinde ICRU-38 tarafından önerilen B_0 referans noktasındaki doz değerleri opere ve inopere hastalar için Tablo-3 ve Tablo-4'de gösterilmektedir. Zincir üzerindeki maksimum doz ile B_0 referans noktasının aldığı doz karşılaştırıldığında opere hastalarda farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu ($p=0,0037$), inopere hastalarda ise fark olmadığı ($p=0,3863$) belirlendi.

Tablo-1. Opere serviks ve endometrium hastalarda 4 farklı rektum noktalarının, TPS'de hesaplanan ve TLD ile ölçülen doz değerleri ve % farkları.

Hasta No	TPS (cGy)				TLD (cGy)				% Fark			
	R_1	R_2	R_3	R_4	R_1	R_2	R_3	R_4	R_1	R_2	R_3	R_4
1	579	447	266	159	625	455	267	158	-7,94	-1,79	-0,38	0,63
2	347	494	436	256	331	464	442	274	4,61	6,07	-1,38	-7,03
3	133	208	339	472	140	231	380	518	-5,26	-11,06	-12,09	-9,75
4	575	547	339	199	545	576	359	216	5,22	-5,30	-5,90	-8,54
5	226	384	578	513	220	366	604	528	2,65	4,69	-4,50	-2,92
6	481	550	396	233	468	587	442	259	2,70	-6,73	-11,62	-11,16
7	255	442	529	364	227	453	512	324	10,98	-2,49	3,21	10,99
8	316	526	577	364	313	552	657	407	0,95	-4,94	-13,86	-11,81
9	190	330	453	379	221	335	485	446	-16,32	-1,52	-7,06	-17,68
10	205	359	556	560	194	374	575	595	5,37	-4,18	-3,42	-6,25
11	331	511	509	338	315	514	520	340	4,83	-0,59	-2,16	-0,59
12	301	541	776	570	299	548	730	591	0,66	-1,29	5,93	-3,68

Tablo-2. İnopere serviks ve endometrium hastalarda 4 farklı rektum noktalarının, TPS'de hesaplanan ve TLD ile ölçülen doz değerleri ve % farkları.

Hasta No	TPS (cGy)				TLD (cGy)				% Fark			
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	453	615	735	568	483	619	794	670	-6,62	-0,65	-8,03	-17,96
2	502	293	180	119	498	275	176	118	0,80	6,14	2,22	0,84
3	378	517	638	548	412	545	694	568	-8,99	-5,42	-8,78	-3,65
4	355	497	653	612	368	478	666	652	-3,66	3,82	-1,99	-6,54
5	452	609	853	678	507	651	821	797	-12,17	-6,90	3,75	-17,55
6	242	352	462	574	248	367	478	566	-2,48	-4,26	-3,46	1,39
7	585	572	380	231	660	612	391	216	-12,82	-6,99	-2,89	6,49
8	411	518	647	621	417	495	617	630	-1,46	4,44	4,64	-1,45
9	562	639	507	306	640	670	538	343	-13,88	-4,85	-6,11	-12,09
10	477	502	389	257	456	501	395	238	4,40	0,20	-1,54	7,39

Tablo-3. Opere serviks ve endometrium hastalarda TPS'de ortogonal radyografi tekniği ile belirlenen, mesane tabanında zincir üzerinde 3 farklı noktadaki ve mesane boynunda referans noktadaki (B₀) doz değerleri.

Hasta No	Mesane Zincirinde (cGy)			Mesane Boynunda (cGy)
	Z ₁	Z ₂	Z ₃	B ₀
1	882	1145	657	791
2	825	774	548	537
3	862	673	351	429
4	645	712	715	688
5	808	855	674	408
6	787	663	924	592
7	398	497	552	450
8	395	500	468	420
9	704	691	411	435
10	516	464	479	465
11	535	767	1068	567
12	921	869	685	705

Tablo-4. İnopere serviks ve endometrium hastalarda TPS'de ortogonal radyografi tekniği ile belirlenen, mesane tabanında zincir üzerinde 3 farklı noktadaki ve mesane boynunda referans noktadaki (B₀) doz değerleri.

Hasta No	Mesane Zincirinde (cGy)			Mesane Boynunda (cGy)
	Z ₁	Z ₂	Z ₃	B ₀
1	616	671	1103	1138
2	506	612	741	804
3	699	754	902	920
4	712	807	1031	839
5	671	789	562	884
6	912	898	849	889
7	558	586	771	521
8	671	758	675	1016
9	626	710	755	846
10	864	883	939	1004

TARTIŞMA

Brakiterapide 2 veya 3-boyutlu tedavi teknikleri kullanılır. Geleneksel radyografik film tabanlı nokta bazlı 2-boyutlu teknik, gelişmekte olan ülkelerde basitliği ve pratikliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tabanlı hacim bazlı 3-boyutlu teknik lokal kontrolün artırılması ve geç toksisitelerin azaltılması avantajları nedeniyle tercih edilmektedir (34, 35, 36, 37, 38, 39). Çalışmamızda, radyografik film kullanarak 2-boyutlu tedavi planında, ICRU-38 mesane ve rektum referans noktalarının doz değerlendirilmesi için yetersiz olduğunu, ayrıca TPS'nin doğruluğunu farklı bir in-vivo dozimetrik ölçüm yöntemiyle belirlemeyi hedefledik.

Çalışmamızdaki serviks uteri ve endometrium kanserlerinin endokaviter brakiterapi tedavi planlamasında, mesaneye yerleştirilen zincir, mesane boynu ve rektum ön duvarındaki dozların hesaplanması, referans noktaların ortogonal radyografiler üzerinde lokalize edilmesi ile yapılmıştır. TLD in-vivo ölçümleri ve ortogonal radyografi tekniği kullanılarak bilgisayarlı planlama ile yapılan hesaplamalarda rektum dozu sonuçları kabul edilebilir sınırlar içerisinde ve opere hastalarda maksimum fark %17,68, inopere hastalarda ise %17,96 olarak bulundu. Kapp ve arkadaşları çalışmalarında, serviks kanserlerinde Fletcher aplikatörlerini kullanarak A noktasına 850 cGy, endometrium kanserlerinde ise standart silindirik aplikatörleri kullanarak, aplikatör yüzeyinin 0,5 cm lateraline 925 cGy uygulayarak, TLD ölçümleri ve ortogonal radyografi tekniği kullanılarak yapılan bilgisayarlı planlama sonuçları arasındaki maksimum farkın \pm %20 olduğunu belirlemişler ve sonuçların kabul edilebilir sınırlar içinde olduğunu kaydetmişlerdir. Rektal prob olarak, 2 cm çapında 12 cm uzunluğunda 0,5 cm aralıklı metalik dairelerle işaretli plastik tüp kullanmışlardır. Tüp üzerinde birbirinden 1,5 cm uzaklık bulunan dört rektum noktası işaretlenmiştir (4). Deshpande ve arkadaşları çalışmasında, ¹³⁷Cs Selectron-LDR uzaktan kumandalı tedavi cihazı ve Fletcher-Suit aplikatörü kullanarak iki tekniği birbirleriyle uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Rektal noktaları kurşun telli ya da pelletli rektal markırla dört noktada belirlemişlerdir (22). TPS'de hesaplanan ile in-vivo ölçülen rektum dozları arasındaki fark, farklı bir in-vivo dozimetrik ölçüm teknikleriyle yapılan bazı çalışmalarda (40, 41, 42) yüksek

bulunurken, bazılarında (43, 44) ise anlamlı bulunmamıştır. Hesaplanan ile ölçülen dozlar arasındaki büyük farklar simülasyon ve tedavinin uygulanması arasında dozimetre veya aplikatörlerin geometrik kaymalarından kaynaklanabilir (42, 45).

Çalışmamızda ortogonal radyografiler üzerinden planlanan ile TLD in-vivo dozimetri ölçümleri ile edilen rektum dozları arasındaki korelasyonda, korelasyon katsayıları üst düzeyde bir ilişkiyi göstermiştir. Hem opere hem de inopere uygulamalarda ortalama 0,9822 olarak bulundu. Kapp ve arkadaşları bu ilişkiyi ortalama 0,9556 olarak belirlemişlerdir (4). TLD ölçümleri ile ortogonal radyografiden hesaplanan dozlar arasındaki fark, lokalizasyon ve TLD'nin kalibrasyon hatalarına bağlı olabilir. TLD çubuklarının kalibrasyonundan meydana gelen hata \pm %1'dir. Radyografiler üzerinde belirlenen noktaların dijitaler ile bilgisayara giriş yaparken oluşabilecek hata %1'in altında kalmaktadır. AP/RL radyografi çekimi ve skopiden TLD'nin alabileceği dozlar tüm rektum noktalarında 1cGy ve altındadır. ¹⁹²Ir kaynağının kalibrasyonun meydana gelen hata %3 olarak bulunmuştur. Hasta ve aplikatör stabilizasyonu oldukça iyi sağlanmasına rağmen, istem dışı barsak hareketlerine bağlı olarak rektal prob distale doğru yer değiştirebilir. Bu nedenle HDR brakiterapi ile tedavinin kaynak aktivitesi ve verilen doza bağlı olarak 5-30 dakika gibi kısa bir sürede tamamlanması büyük bir avantajdır.

Opere uygulamalarımızın %91,6'ında maksimum rektal dozun bilgisayarlı planlamadaki sonuçları, planlanan fraksiyon dozunun (925 cGy) ortalama %57,8 (49-62)'i ve %8,3'ünde %84'ü olurken, TLD sonuçları opere uygulamaların tamamında, planlanan fraksiyon dozunun ortalama %61,9 (50,2-78,9)'u olarak bulundu. İnopere uygulamalarımızın %80'inde maksimum rektal dozun bilgisayarlı planlamadaki sonuçları, planlanan fraksiyon dozunun (A noktasına 850 cGy) ortalama %69,7 (59-77)'si, %10'unda %87'si ve %10'undan da 100'ü olurken, TLD sonuçlarında ise, %70'inde planlanan fraksiyon dozunun ortalama %70,4 (58,6-78,8)'ü ve %30'unda ortalama %90,5 (81,6-96,6)'i olarak belirlendi. Görüldüğü üzere tüm uygulamalarımızın %86,4'ünde HDR için normal doku doz sınırlarını %80 olarak hesaplayan ve öneren Madison grubunun dozlarının altında kalmıştır (7, 16, 46). Rektal prob üzerindeki R₁, R₂, R₃ ve R₄ noktalarından yüksek dozu olanı,

maksimum rektal doz noktası olarak kabul edildi. Uygulamalarımızda rektal prob üzerinde bu noktanın ICRU-38 referans rektal doz noktasına (R_0 :Lateral grafide intrauterin kaynağın alt ucundan ya da intravaginal kaynağın ortasından çizilen ön-arka çizgi üzerinde, arka vaginal duvarın 5 mm gerisinde olan nokta) diğer noktalardan daha yakın veya ovoidlerin ucu ile intrauterin tandem flanjı arasında kalan noktada yerleştiği belirlendi. Böylece ICRU referans noktasından daha fazla doz alan noktaların da olduğu gözlemlendi. Bu nedenle rektal dozlar tek bir noktada değil, birçok noktada değerlendirilmelidir. Deshpande ve arkadaşlarının çalışmalarında hastaların yaklaşık %70'inde maksimum rektal doz mutlak değeri, A noktasındaki dozun mutlak değerinin %40-70'i olarak belirlenmiştir (22). Kapp ve arkadaşları rektum dozunu planlanan fraksiyon dozunun, serviks uteri kanserlerinde %93,3 (\pm %47)'i, endometrium kanserlerinde ise, %91,8 (\pm %35)'i olarak belirlemişlerdir (4). Kapp ve arkadaşlarının diğer bir çalışmada, hastaların %10,5'inde anterior rektal duvar dozları A noktasındaki dozun %140'ından fazla ve %29'unda %100'den büyük %140'dan az bulunmuştur (7). Görüldüğü gibi rektal doz sonuçlarımız, literatür sonuçlarından az bulunmuş ve hiçbir zaman referans dozun %140'ına ulaşmamıştır. Bu durum kullanılan tekniğe bağlı olabilir. Ayrıca Kapp ve arkadaşları rektal dozların ortogonal radyografilerden hesaplanan ile TLD in-vivo ölçümlerinin iyi bir korelasyon gösterdiklerini, ancak yapılan ek BT destekli dozimetri çalışmalarının rektum dozlarını öngörülenden yüksek olduğunu göstermişlerdir. BT destekli dozimetri ile hesaplanan rektumdaki maksimum dozun, filmden elde edilenden 1,1-2,7 (ortalama 1,37) oranında daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bu durumun önemli komplikasyonlara yol açacağı düşünülerek, yükleme modifiye edilmiş ya da planlanan doz değiştirilmiş ve de bazı hastalarda fraksiyon sayısı artırılmıştır (4).

Mesane dozları ortogonal radyografi tekniği ile değerlendirildiğinde, ICRU-38 raporunda belirtildiği gibi, mesane dozunun belirlenmesi için mesane boynunda balon noktasının referans nokta olarak alınması yetersiz kalmaktadır (21, 47). Çalışmamızda mesane trigonuna yerleştirilen zincir üzerinde aplikatöre yakın yüksek doz alacağı tahmin edilen en az 1,5 cm arayla işaretlenmiş üç noktadaki dozların belirlenmesi balon üzerindeki B_0 referans noktasından daha yararlı bulundu. Zincirini

mesane tabanı veya lateral resesusa yerleştirilmesi de mümkündür. Bu durumda orta bölümlerden daha yüksek dozlar ortaya çıkabilmektedir. Opere hastalarda, mesane zinciri üzerinde belirlenen maksimum dozlar mesane boynunda tanımlanan ICRU-38 referans noktasında bulunan dozlardan fazla olmuştur. On iki opere olgunun 7 (%58,3)'inde mesane zincirindeki maksimum doz mesane boynundaki dozun 1,5-2 katı bulundu. Opere hastalardaki anatomik yerleşim farklılığı, mesane arka duvarının vagina apeksine doğru yer değiştirmesine neden olmaktadır. Bu nedenle ICRU-38 noktası (B_0) mesane dozu hesaplamasında yetersiz kalmakta, mesanenin özellikle de arka duvarının aldığı gerçek dozu yansıtmamaktadır. İnopere olguların %70'inde mesane boynunda tanımlanan ICRU-38 referans noktasındaki dozlar, mesane zincirindeki maksimum dozlardan fazla olmaktadır. Burada anatominin normal olması ve intrauterin tandem kullanılması nedeniyle ICRU-38 referans noktası ve zincir noktaları arasındaki doz farkı azalmaktadır. Kapp ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tüm uygulamaların %63,1'inde mesane zincirindeki doz, mesane boynundaki dozu geçmiş, %17,5' da ise mesane tabanındaki doz, mesane boynundakinin iki katı olmuştur (4). Kapp ve arkadaşlarının diğer bir çalışmada, mesane tabanındaki dozun mesane boynundaki dozdan beş kat daha yüksek olabileceği belirtilmiştir (7). Ortogonal radyografi tekniğinde, mesaneyi kontrast materyalle doldurma, lateral radyografide mesanenin arka sınırını göstermekle birlikte bu bölümler mesanenin en yüksek doz alan bölgelerini temsil etmeyebilir. Histerektomi uygulanan birçok hastada mesane değişik şekillere girmekte ve mesane tabanı dozu değişmektedir. Kapp ve arkadaşları, BT destekli dozimetride mesane tabanındaki maksimum dozu 1-5,4 (ortalama 2,42) ve mesane boynundakini ise 1-1,7 (ortalama 1,44) oranlarında, film destekli dozimetriden daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (4).

Opere uygulamalarımızda mesane zincirindeki maksimum doz, planlanan referans dozun (925 cGy) ortalama %86,34 (54-123,8)'ü olurken, mesane boynundaki B_0 referans noktasındaki doz planlanan referans dozun ortalama %58,4 (44,1-85,5)'ü olmuştur. İnopere uygulamalarda ise, mesane zincirindeki maksimum doz planlanan referans dozun (850 cGy) ortalama %102 (87-129,7)'si olurken, mesane boynundaki

doz planlanan referans dozun ortalama %104 (61,3-133,9)'ü dür. Kapp ve arkadaşları çalışmasında, mesane zincirindeki doz planlanan referans dozun serviks uteri kanserleri için %84,9 (\pm %44)'u, endometrial kanserler için %74,2 (\pm %43)'si ve mesane boynundaki doz planlanan referans dozun, serviks kanserleri için %65,8 (\pm %46)'i, endometrial kanserler için %62 (\pm % 46)'si olarak belirlemişlerdir (4). Hunter ve arkadaşları çalışmasında, mesane dozunu A noktasındaki dozun %53-141) olarak belirlenmiştir (47). Literatürlerdeki çalışmalarda, rektum ve mesane dozları planlanan referans dozun %140'ını aştığında, bu durumun önemli komplikasyonlara yol açabileceği göz önünde bulundurularak tedavi şemalarının gerektiğinde değiştirilmesi önerilmiştir (4, 7, 47). HDR brakiterapi için, rektum ve mesane dozlarının planlanan referans dozun %80'ni ile sınırlanması durumunda, geç komplikasyonların azalacağı yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (7, 16, 46). Yapılan başka bir çalışmada da merkezi noktadaki dozun 8500 cGy'i aştığında komplikasyonların arttığı bildirilmektedir (48). Kuipers ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, rektum ön duvarı ve mesane balonundaki total dozun (eksternal RT + internal BT) 6300 cGy'in, mesane zincirindeki total dozun da 6800 cGy'in altında tutulmasının geç ve önemli komplikasyonları önleyeceği bildirilmiştir (49). Zincir üzerindeki maksimum doz ile B_0 referans noktasının aldığı dozu karşılaştırdığımızda, opere hastalarda farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu ($p=0,0037$), inopere hastalarda ise fark olmadığı ($p=0,3863$) belirlenmiştir. Kapp ve arkadaşları mesane tabanındaki dozların mesane boynundakilerden belirgin bir şekilde ($p < 0,001$) yüksek olduğunu bulmuşlardır (4). Mesane ve rektumun aldığı doz hasta hareketleri, mesane distansiyonu, bağırsak hareketlerine bağlı olarak değişse de, bu değişiklikler kısa uygulama süreleri, rektal prob ve aplikatör fiksasyon teknikleri ile azaltılabilmektedir. Kliniğimizde daha önce vektörel yöntemle yapılan hesaplamalardaki yer değiştirme mesane noktası için ortalama 4,49 mm ve mesane zinciri için 3,87 mm, aplikatör için ise 0,89 mm ve rektum için 4,83 mm olarak bulunmuştur (50). Yine aynı yöntemle beş uygulamada yaptığımız hesaplara göre yer değiştirme; mesane noktası için ortalama 3,15 mm, mesane zinciri için 3,91 mm, aplikatör için 0,81 mm ve rektum için 3,61 mm olarak belirlendi. Daha önce rektum probu, yaklaşık 2,5

cm çaplı sert bir süngere 1 cm aralıklarla implante edilen 8-10 adet metal noktadan meydana gelmekteydi. İstemsiz barsak hareketlerine bağlı olarak rektal süngerin distale doğru yer değiştirmesi daha kolay olmaktadır. Çalışmamız için ürettiğimiz yaklaşık 8,5 cm uzunluğunda perspex maddeden yapılmış rektal probun hastaya daha iyi sabitlendiğini söyleyebiliriz. Bu yer değiştirmelerde radyograflerin çekilmesi ve noktaların belirlenip bilgisayara aktarılması sırasında olabilecek hata paylarının da katkısı olmaktadır. Radyasyon kaynağı etrafında hızlı doz düşüşü nedeniyle, küçük yer değiştirmeler bile hedef ve risk atındaki organlarda önemli doz değişikliklerine neden olabileceği rapor edilmiştir (37).

Ortogonal radyografi kullanılarak hesaplanan rektum dozlarının TLD ölçümleri ile üst düzeyde korelasyon göstermesi ürettiğimiz rektal prob üzerinde ya da ICRU-38 tarafından önerilen rektum noktasında tahmin edilen rektum ön duvar dozlarının komplikasyon gelişimi için fikir verip yol gösterici olabileceğini gösterirken, ICRU-38'n önerdiği mesane boynundaki balon noktası ile zincir üzerindeki dozların, özellikle opere olgulardaki farklılığı ($p=0,0037$), mesane komplikasyonları için dozun, ICRU-38 noktasından başka noktalarda belirlenmesinin daha yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Film tabanlı nokta bazlı 2-boyutlu planlamalar, rektum ve mesane için birçok ölçüm noktası belirlememize rağmen, tüm rektum ve mesaneye yönelik dozları tahmin etmede yetersiz kalmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, rektum ve mesane dozlarını film tabanlı ICRU-38 nokta bazlı 2-boyutlu tedavi planlamanın, BT tabanlı hacimsel planlamaya göre düşük tahmin ettiği ve hacimsel tedavi planlamanın daha doğru ve güvenilir olduğu rapor edilmiştir (34, 35, 36, 26, 51). Fazla ve eksik dozlar tedavi yanıtına ve doku komplikasyonlarına neden olabilir.

SONUÇ

Çalışmamız sonucunda, rektal dozun ICRU-38'n belirlediği tek bir referans noktasında değil de implantın uzunluğu boyunca birçok noktada ölçülmesinin komplikasyonları öngörebilmek açısından gerekli olduğu ve maksimum rektal doz noktasının her zaman ICRU-38 referans noktasına yakın olamayacağı, ovoidlerin ucu ile intrauterin tandem flanjı arasında kalan noktalarda da olabileceği belirlendi. TLD in-vivo ölçümler ile ortogonal radyografiden 2-boyutlu

brakiterapi planlama sistemi kullanılarak hesaplanan rektum dozları arasındaki fark kabul edilebilir sınırlar içerisinde. Ayrıca, ICRU-38'n belirlediği mesane referans noktasında (B₀) komplikasyonlar için belirleyici olmadığı daha başka noktalarda mesane dozu belirlenmesinin gerekli olduğunu vurgulayabiliriz. Bu bulgular doğrultusunda her noktada doz hesabı yapılabilen 3-boyutlu brakiterapi planlama

sistemlerinin kullanılmasının klinik açıdan daha avantajlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Teşekkür: Bu çalışmadaki emekleri için Prof. Dr. Emin DARENDELİLER hocamıza teşekkürler ediyor ve saygıyla anıyoruz.

Kaynaklar

1. Delclos L, Fletcher GH. Gynecolog Cancer. In: Levitt SH, Tapley N (eds). Technological Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiga; 1992:263-88.
2. Dobbs J, Barret A, Ash D. Cervix Uteri and Corpus Uteri. In: Dobbs J, Barrett A (eds). Practical Radiotherapy Planning. 2nd ed. Melbourne: A division of Holder & Stoughon; 1992:241-56.
3. Nag S, Scruggs GR. Clinical Aspects and Applications of High-Dose-Rate Brachytherapy. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW (eds). Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:507-24.
4. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, Hackl AG. Dosimetry of intracavitary placement for uterine and cervical carcinoma: Results of orthogonal film, TLD, and CT-assisted techniques. Radiother Oncol 1992;24(3):137-46.
5. Lahtinen T, Tenhunen M, Väyrynen M. ICRU reference points and maximum doses of rectum and bladder in intracavitary radiotherapy. Radiother Oncol 1993;28(2):174-6.
6. Montana GS, Fowler WC. Carcinoma of the cervix: Analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16(1):95-100.
7. Kapp KS, Stuecklschweiger 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.
8. Terhima T, Chatani M, Hata K, Inoue T. High-Dose Rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: II. Risk factors for rectal complication. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14(2):281-6.
9. Nair MT, Cheng MC, Barker A, Rouse BS. High dose rate (HDR) brachytherapy technique: for carcinoma of uterine-cervix using Nucletron applicators. Med Dosim 1995;20(3):201-7.
10. Khan FM, Gibbons JP. Low-dose-rate brachytherapy: Rules of implantation and dose specification. In: Khan FM, Gibbons JP (eds). The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:309-47.
11. Bahadur YA, Constantinescu C, Hassouna AH, Eltaher MM, Ghassal NM, Awad NA. Single versus multichannel applicator in high-dose-rate vaginal brachytherapy optimized by inverse treatment planning. J Contemp Brachytherapy 2015;6(4):362-70.
12. Romanyukha A, Carrara M, Mazzeo D, Tenconi C, Al-Salmani T, Poder J, et al. An innovative gynecological HDR brachytherapy applicator system for treatment delivery and real-time verification. Phys Med 2019;59:151-7.
13. Kemikler G. Brakiterapi (BT) Fiziği. In: Becerir HB, Alkaya F (eds). Radyoterapi Fiziği. 1. Baskı. Ankara: Nobel yayın; 2020:797-818.
14. Fonseca GP, Johansen JG, Smith RL, Beaulieu L, Beddar S, Kertzscher G, et al. In vivo dosimetry in brachytherapy: Requirements and future directions for research, development, and clinical practice. Phys Imaging Radiat Oncol 2020;16(1-51):1-11.
15. Houlihan OA, Workman G, Hounsell AR, Prise KM, Jain S. In vivo dosimetry in pelvic brachytherapy. Br j Radiol 2022;95 (1137):20220046.
16. Fowler SF, Stitt JA. High dose rate afterloading: how many fractions for gynaecological treatments? Activity 1991;5:135-6.
17. Khan FM, Gibbons JP. High-Dose-Rate Brachytherapy. In: Khan FM, Gibbons JP (eds). The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:475-90.

18. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the rational practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983;51(5):959-67.
19. Orton CG, Wolf-Rosenblum S. Dose dependence of complication rates in cervix cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(1):37-44.
20. Stryker JA, Barthdomew M, Velkley DE, Cunningham DE, Mortel R, Craycraft G. et al. Bladder and rectal complications following radiotherapy for cervix. *Gynecol Oncol* 1988;29(1):1-11.
21. ICRU Report 38. Dose and Volume Specifications for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. Bethesda, Maryland, USA: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1985:1-23.
22. Deshpande DD, Shrivastav SK, Pradhan AS, Viswanathan PS, Dinshaw KA. Dosimetry of intracavitary applications in carcinoma of the cervix:rectal dose analysis. *Radiother Oncol* 1997;42(2):163-6.
23. Sun LM, Huang EY, Ko SF, Wang CJ, Leung SW, Lin H, et al. Computer tomography-assisted three-dimensional technique to assess rectal and bladder wall dose in intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Radiother Oncol* 2004;71(3):333-7.
24. Kim RY, Shen S, Duan J. Image-based three dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: Dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon and small bowel. *Brachytherapy* 2007;6(3):187-94.
25. Ju SG, Huh SJ, Shin JS, Park W, Nam H, Bae S et al. Different effects of bladder distention on 2D-based and 3D-conformal intracavitary brachytherapy planning for cervical cancer. *Radiat Res* 2013;54(2):349-56.
26. Srivastava S, Painuly NK, Mishra SP, Srivastava K, Singh N, Singh S, et al. Evaluation of volumetric doses of organs at risk in carcinoma cervix patients with HDR intracavitary brachytherapy and comparison of CT-based and conventional plans. *J Biomed Phys Eng* 2019;9(6):603-12.
27. Sakyanun P. Comparative Survival Assessment of Two-Dimension (2D) versus Three-dimension (3D) brachytherapy treatment in locally advanced cervical cancer: A retrospective case control study. *J Radiat Nucl Med* 2020;1(1):13-22.
28. Singh N, Ahamed S, Sinha A, Srivastava S, Painuly N K, Mandal A, et al. Rectal and Bladder Dose Measurements in the Intracavitary Applications of Cervical Cancer Treatment with HDR Afterloading System: Comparison of TPS Data with MOSFET Detector. *J Biomed Phys Eng* 2020;10(2):141-6.
29. Mukundan H, Tyagi K, Mukherjee D, Patel RK. Evaluation of variation of interfraction doses to organs at risk during brachytherapy of cervical cancer. *Med J Armed Forces India* 2020;76(2):201-6.
30. Chakravarty N, Semwal MK, Trivedi G, Suhag V, Jain M, Sharma N, et al. Image-based 3D dosimetric studies with high dose rate intracavitary brachytherapy of cervical cancer. *J Radiother Pract* 2019;19(3):1-4.
31. Subondone AJT, Kuipers TJ, Koper PCM. Application of the Selectron HDR in the treatment of the gynaecological tumours: The Rotterdam method. *Activity suppl* 1991;2:64-72.
32. Kron T. Application of thermoluminescence dosimetry in medicine. *Radiat Protect Dosim* 1999;85(1-4):333-40.
33. Marinello G. Radiothermoluminescent Dosimeters and Diodes. In: Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC (eds). *Handbook of Radiotherapy Physics. Theory and Practice*. 1st ed. New York, London: Taylor & Francis; 2007:304-20.
34. Metha V, Gupta P, Gothwal RS, Dana R, Gupta N, Gupta S. Comparative study of dose volume parameters in 2-dimensional radiography and 3-dimensional computed tomography based high dose rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer: A prospective study. *Asian Pac J Cancer Care* 2022;7(3):509-14.
35. Mukundan H, Tyagi K, Mukherjee D, Patel RK. Evaluation of variation of interfraction doses to organs at risk during brachytherapy of cervical cancer. *Med J Armed Forces India* 2020;76(2):201-6.
36. Tyagi K, Mukundan H, Mukherjee D, Semwal M, Sarin A. Non isocentric film-based intracavitary brachytherapy planning in cervical cancer: a retrospective dosimetric analysis with CT planning. *J Contemp Brachytherapy* 2012;4(3):129-34.
37. Wu A, Tang D, Wu A, Liu Y, Qian L, Zhu L. Comparison of the Dosimetric Influence of Applicator Displacement on 2D and 3D Brachytherapy for Cervical Cancer Treatment. *Technol Cancer Res Treat* 2021; doi:10.1177/15330338211041201.
38. Hashemi FA, Mansouri S, Aghili M, Esmati E, Babaei M, Saeedian A, et al. A comparison between 2D and 3D planning of high-dose-rate vaginal cuff brachytherapy in patients with stage I-II endometrial cancer using cobalt-60. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13(5):526-32.

39. Villafranca E, Navarrete P, Sola A, Muruzabal JC, Aguirre S, Ostiz S, et al. Image-guided brachytherapy in cervical cancer: Experience in the Complejo Hospitalario de Navarra. *Rep Pract Oncol Radiother* 2018;23(6):510-6.
40. Singh N, Ahamed S, Sinha A, Srivastava S, Painuly NK, Mandal A, et al. Rectal and bladder dose measurements in the intracavitary applications of cervical cancer treatment with HDR Afterloading System: Comparison of TPS data with MOSFET detector. *J Biomed Phys Eng* 2020;10(2):142-6.
41. Jaber R, Babloui S, Siavashpour Z, Moshtaghi M, Shirazi A, Joya M, et al. 3D in vivo dosimetry of HDR gynecological brachytherapy using micro silica bead TLDs. *J Appl Clin Med Phys* 2022;23(9):e13729.
42. Johan SK, Lobo D, Athiyamaan MS, Srinivas C, Banerjee S, Abhishek K, et al. In-vivo Comparison of Planned and Measured Rectal Doses during Cobalt-60 HDR CT-based Intracavitary Brachytherapy Applications of Cervical Cancer Using the PTW 9112 Semiconductor Probe. *Asian Pac J Cancer Prev* 2023;24(3):897-907.
43. Oyekunle EO, Obed RI, Akinlade BI, Ntekim A. Comparison of doses to the rectum derived from treatment planning system with in-vivo dose values in vaginal vault brachytherapy using cylinder applicators. *J Comtemp Brachytherapy* 2015;7(6):489-91.
44. Tomita E, Hayashi H, Asahara T, Sakuragawa K, Shitakubo Y, Ikushima H, et al. Direct radiation dose measurement of rectum during High-Dose-Rate 192Ir brachytherapy for cervical cancer treatment. *Nucl Sci Technol* 2019;6:39-42.
45. Fonseca G, Johansen JG, Smith RL, Beaulieu L, Beddar S, Kertzscher G, et al. In vivo dosimetry in brachytherapy: Requirements and future directions for research, development, and clinical practice. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2020;16(1-51):1-11.
46. Clinical Application of Brachytherapy. In: Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1992:300-67.
47. Hunter RD, Wong F, Moore C, Notley HM, Wilkinson J. Bladder base dosage in patients undergoing intracavitary therapy. *Radiother Oncol* 1986;7(3):189-97.
48. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the rational practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983;51(5):959-67.
49. Kuipers TJ, Visser AG. Technical aspects of bladder dosimetry in intracavitary irradiation of cervix carcinoma. *Radiother Oncol* 1986;7(1):7-12.
50. Esassolak M, Arıcan A, Özkök S, Olacak İ, Haydaroğlu A. E.Ü.T.F Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde jinekolojik malignitelere intrakaviter tedavi yaklaşımı. *Türk Onkoloji Dergisi* 1994;9(1):1511-6.
51. Klisarovska V, Smichkoska S, Cakalaroski P, Krstevska V, Nadica Dimitrovska N, Stefanovski Z. Dosimetric comparison of two-dimensional versus three-dimensional intracavitary brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Srp Arh Celok Lek* 2017;146(00):160-0.