



HDR ve LDR doz da ılımlarının fizik ve radyobiyolojik de erlendirilmesi

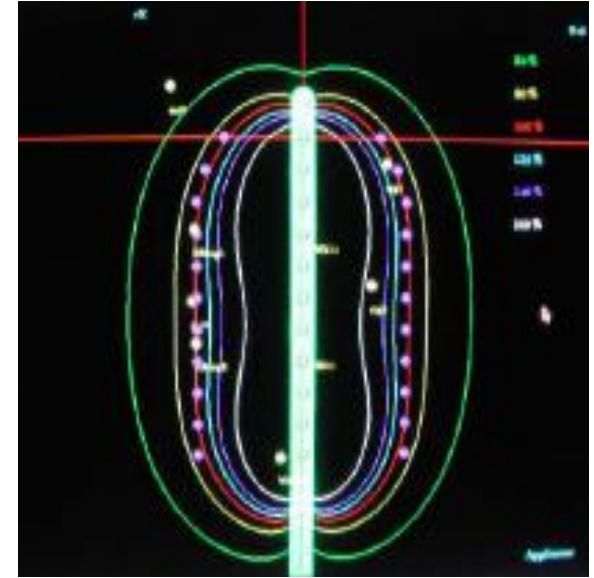
Dr. Gönül Kemikler
İ. Ü. Onkoloji Enstitüsü

Brakiterapi

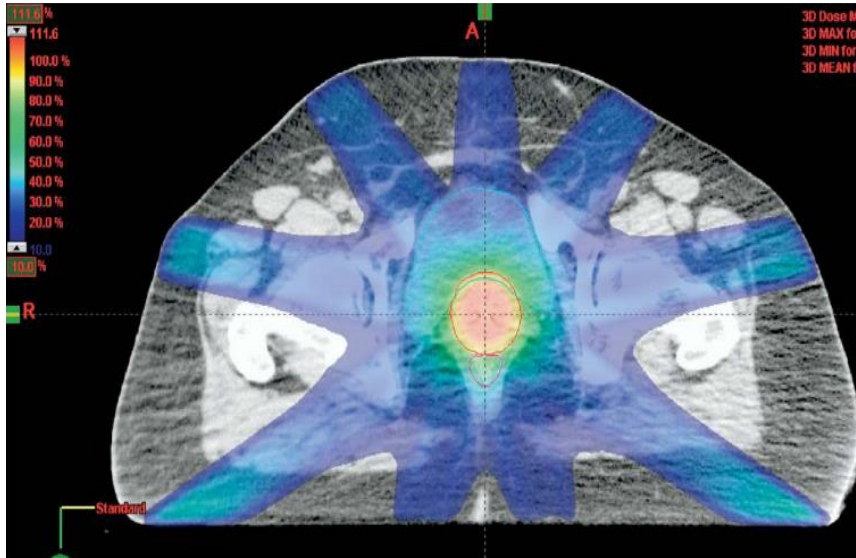
- Radyoaktif kaynakların hedef volümün içine veya çok yakınına;
 - İnterstisyel,
 - İntrakaviter ve
 - Yüzey mold implantları şeklinde uygulanmasıyla yapılan,
- Çevre normal dokulara oldukça düşük dozlar verilirken küçük target volümlere yüksek dozlar verme olanağı sağlayan bir radyoterapi tekniğidir.
- Ra-226 ile başlayan teknik, suni radyoizotopların elde edilmesiyle, uzaktan kumandalı sistemlerin geliştirilmesiyle, LDR ve HDR'in doz-zaman ilişki olanaklarıyla büyük impuls kazanmıştır

Brakiterapinin tedaviye katkıları

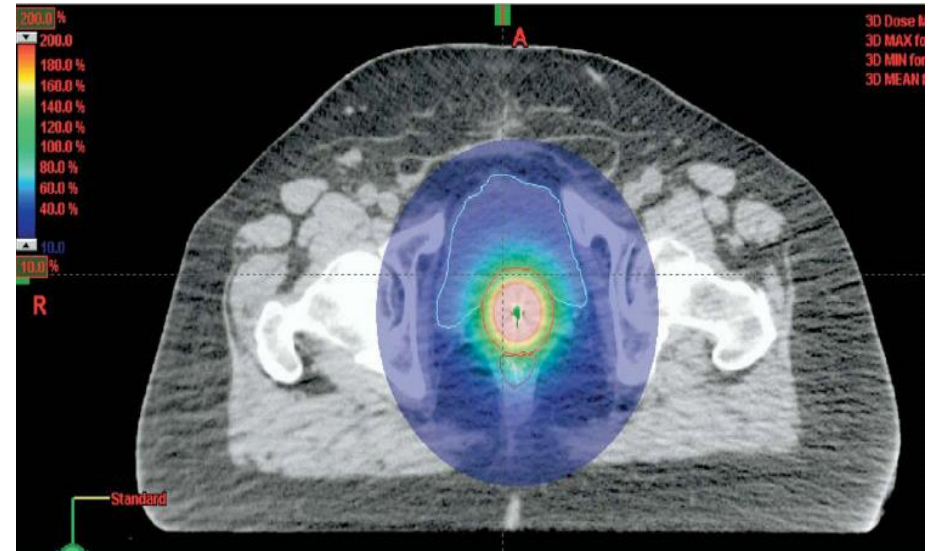
- Doz dağılımı homojen değildir. Tanımlanan doz, hedef volümün aldığı minimum dozdur.
- Aplikasyonun merkezi periferine göre daha fazla doz alır ve teorik olarak tümörün anoksik ve radyodirençli komponentine daha yüksek doz verilir
- **Brakiterapi konformal bir tedavidir.** Düzensiz hedef volüme göre tedavi bireyselleşebilir.



Brakiterapi konformal tedavidir.



IMRT



HDR

B Aydođan, KJ,2006

Brakiterapideki doz hızları

□ ICRU 38 e göre doz hızı tanımları:

- **LDR (0.4-2.0 Gy/hr)**
- **MDR (2-12 Gy/hr)**
- **HDR (≥ 12 Gy/hr, ≥ 0.2 Gy/dakika)**
- **PDR (10 Gy/gün, saat başı ışınlama)**

□ Dozlar, sadece belirli doz hızları için kıyaslanabilir.

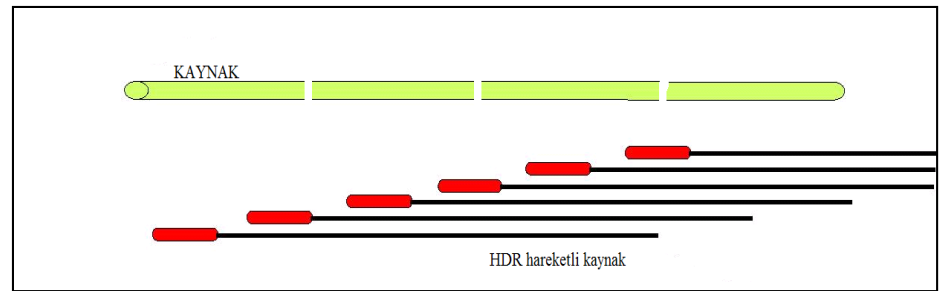
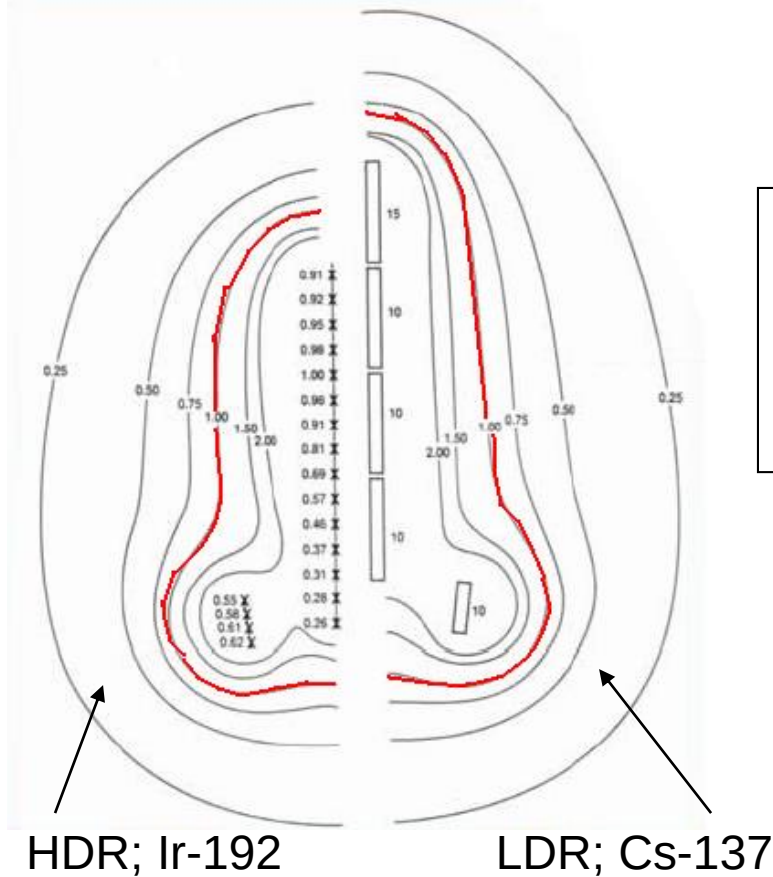
LDR (0.4-2.0 Gy/hr)- SÜREKLİ

- ▶ Uzun deneyim, komplikasyon tahmini
- ▶ Hücre siklusu avantajı
- ▶ Normal doku tamirinde uygun doz hızı etkisi
- ▶ Tedavi planını kontrol ve düzeltme zamanı

HDR (>12Gy/hr)- FRAKSİYONE

- ▶ Ayaktan tedavi olanağı
- ▶ Kısa tedavi süresi, kaynak pozisyonu sabit ?
- ▶ Doz dağılımı optimize edilebilir
- ▶ Radyoproteksiyon kolay

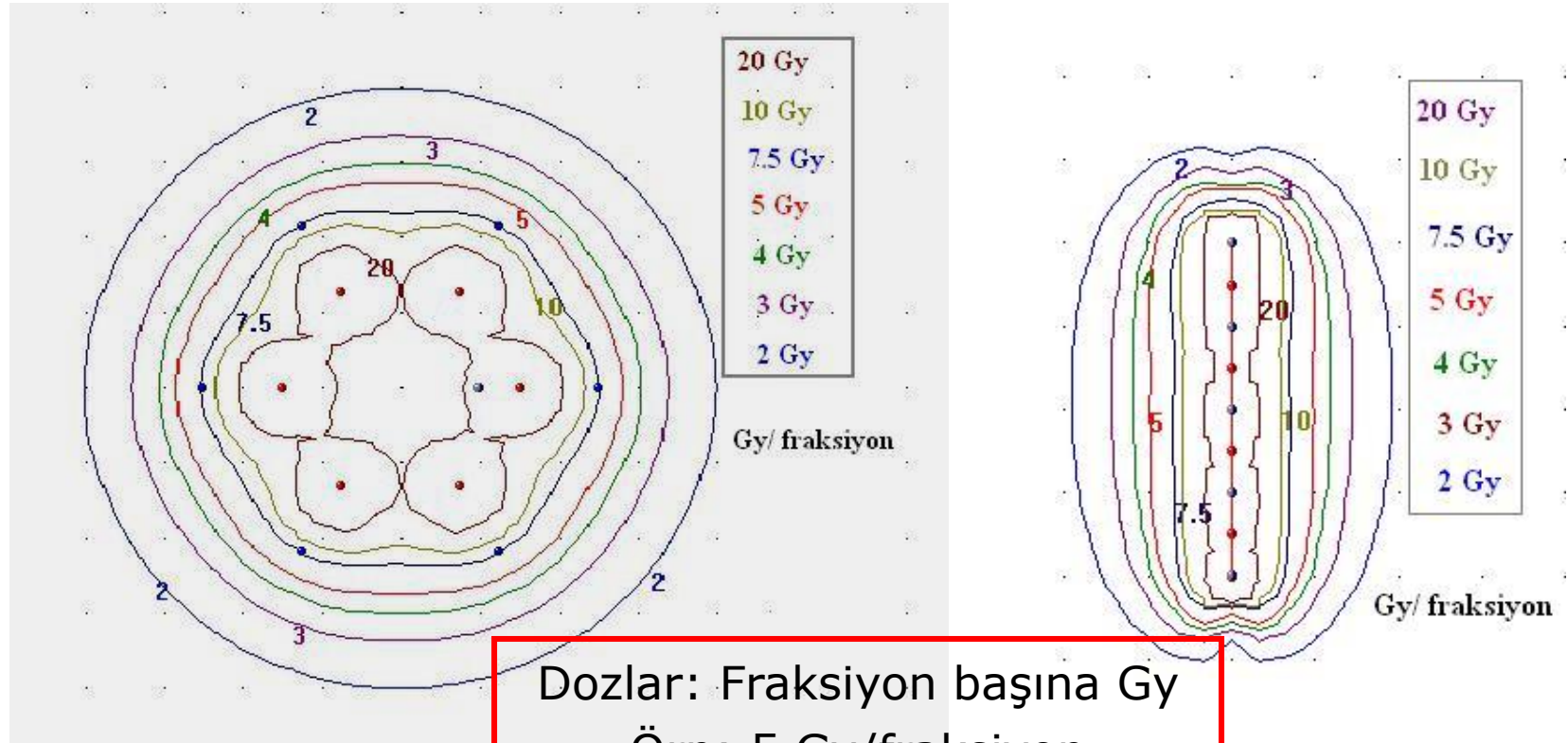
Brakiterapi: Doz-hızı & zodoz e rileri



HDR: Kaynak duruş zaman ve pozisyonlarının değiştirilmesi

LDR: kaynak aktivitesinin ve pozisyonlarının değiştirilmesi

HDR izodoz da ılımı



Dozlar: Fraksiyon başına Gy

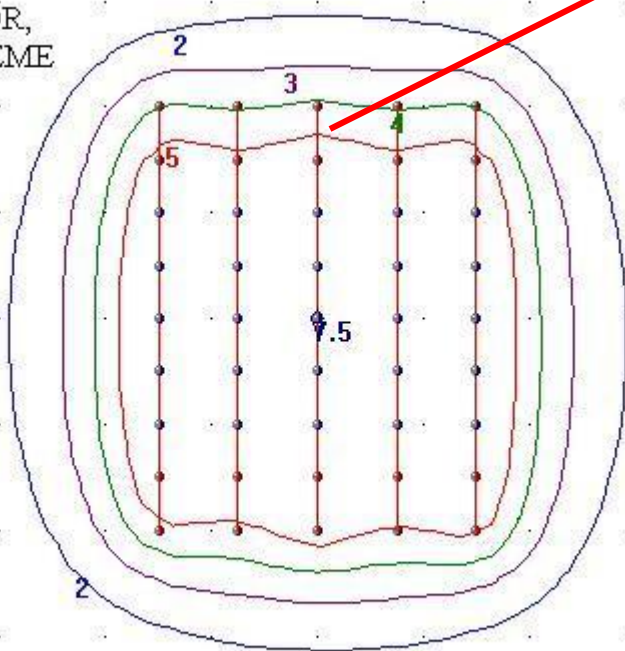
Örn: 5 Gy/fraksiyon

Doz hızı: Gy/dakika

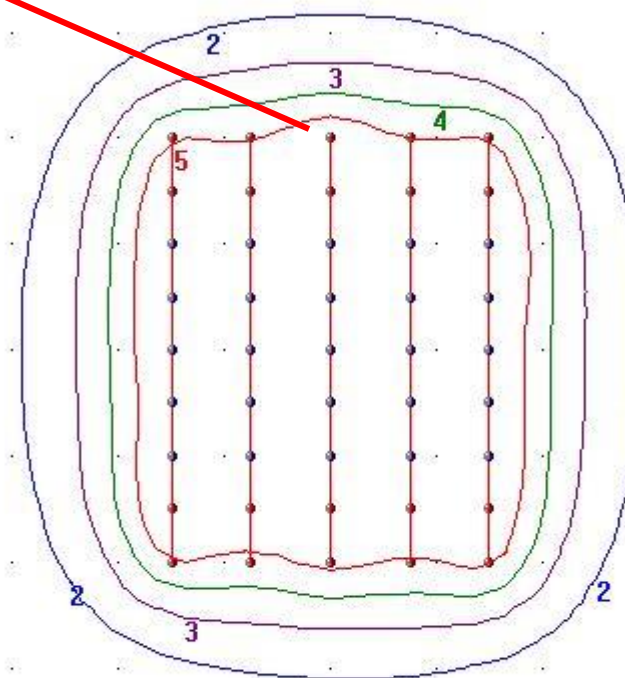
Tedavi süresi: dakika

HDR izodoz da ılımı; optimize edilmi

HDR,
MEME

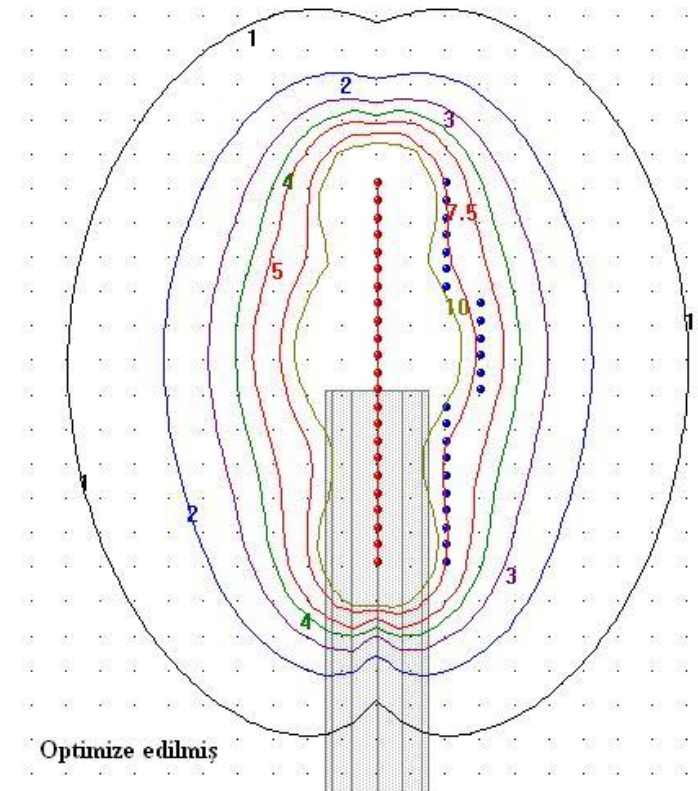
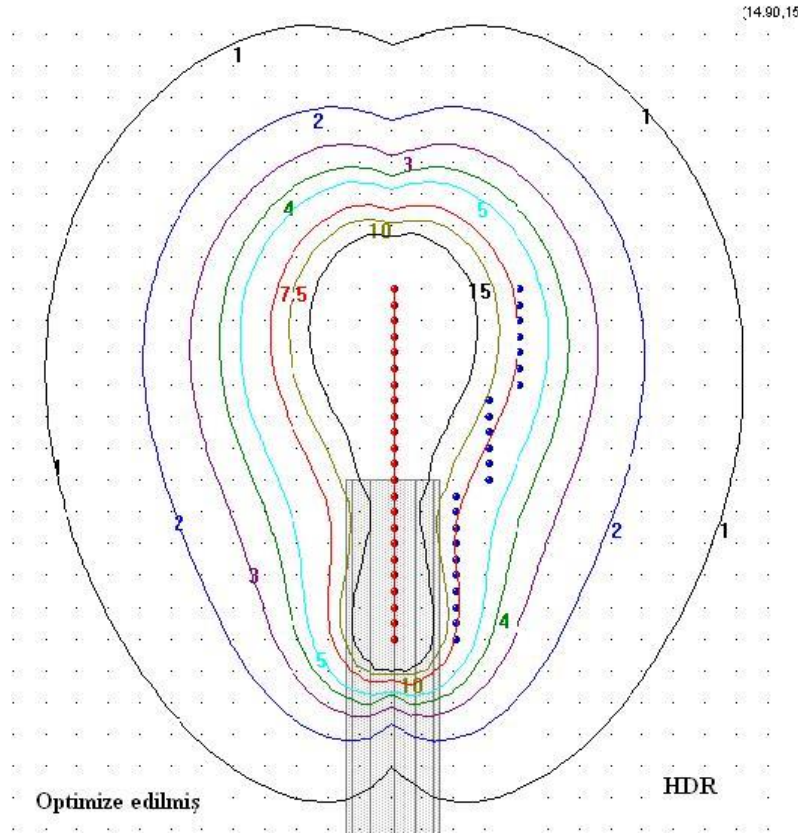


Optimize edilmemiş doz dağılımı

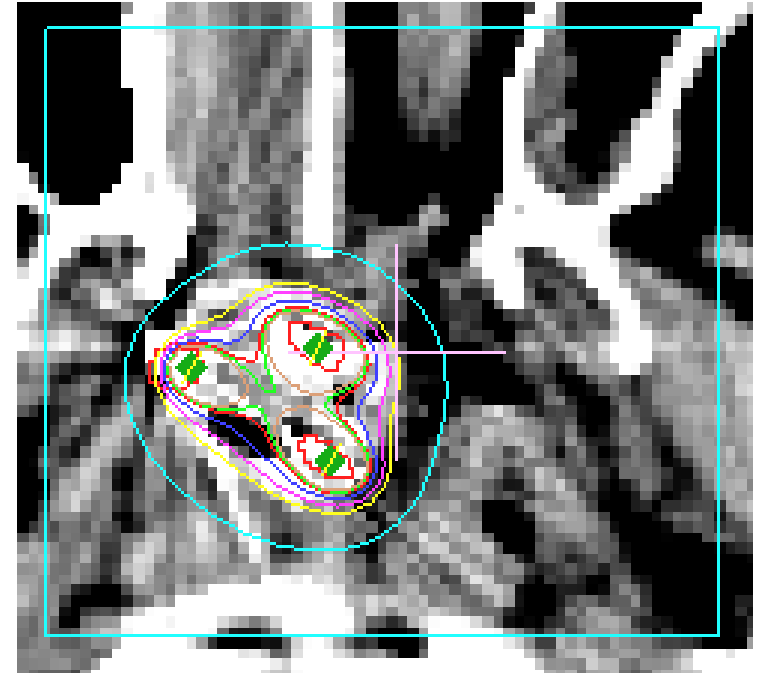
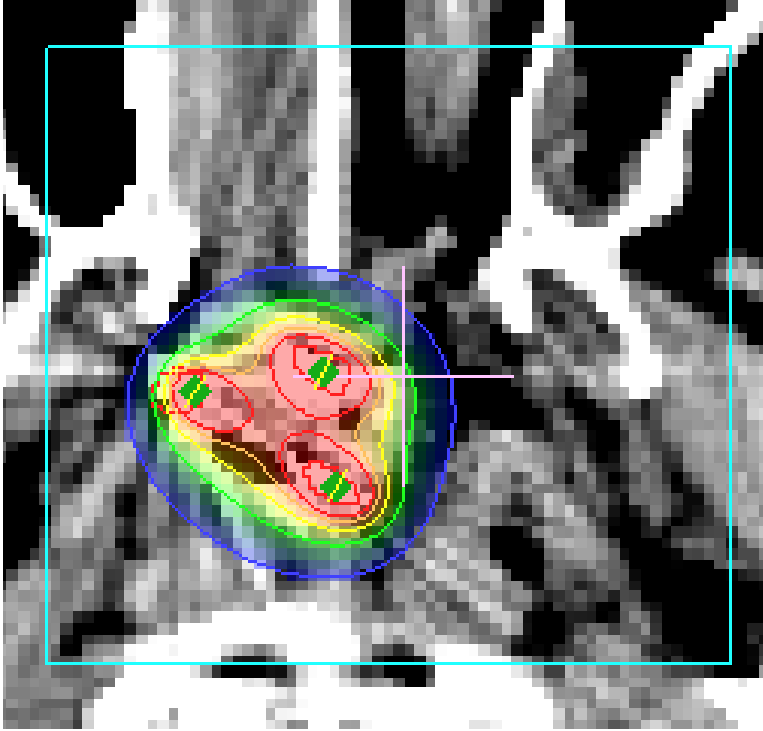


Optimize edilmiş doz dağılımı

HDR izodoz da ılımı; optimize edilmi



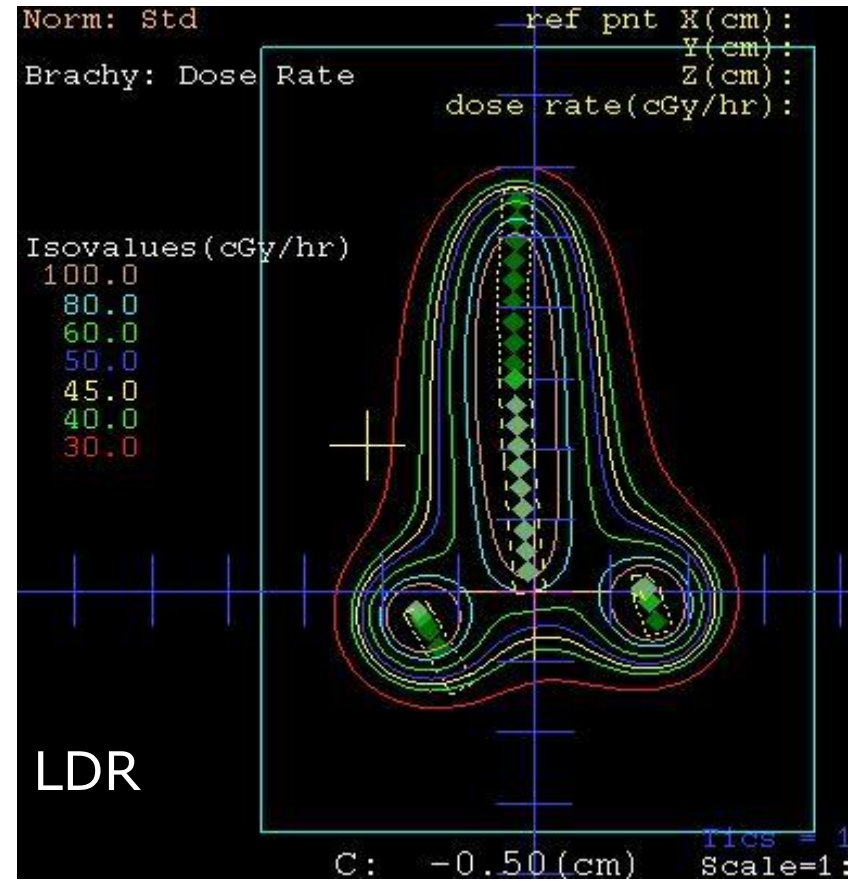
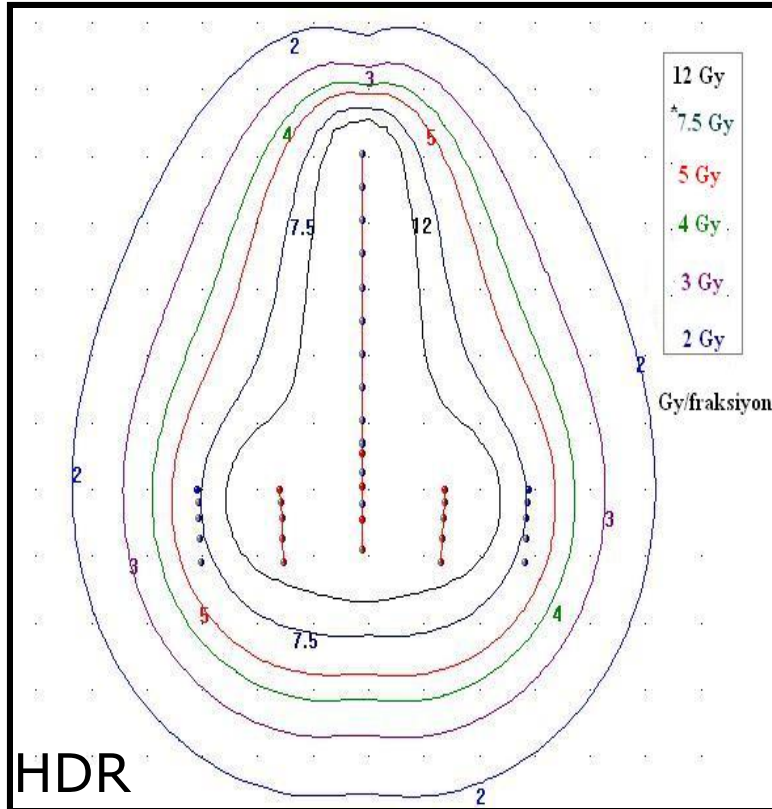
LDR izodoz da ılımları



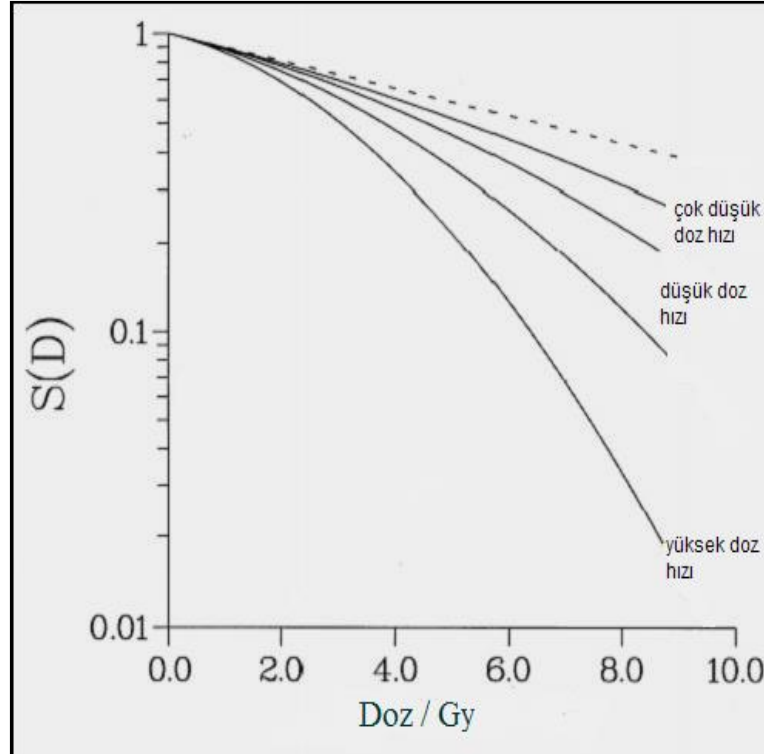
Dozlar: Tüm tedavi için, Gy
Doz hızı: **cGy/saat**
Tedavi süresi: birkaç gün

Isovalues (cGy/hr)	
200.0	
162.5	
125.0	
87.5	
50.0	

HDR ve LDR izodozları

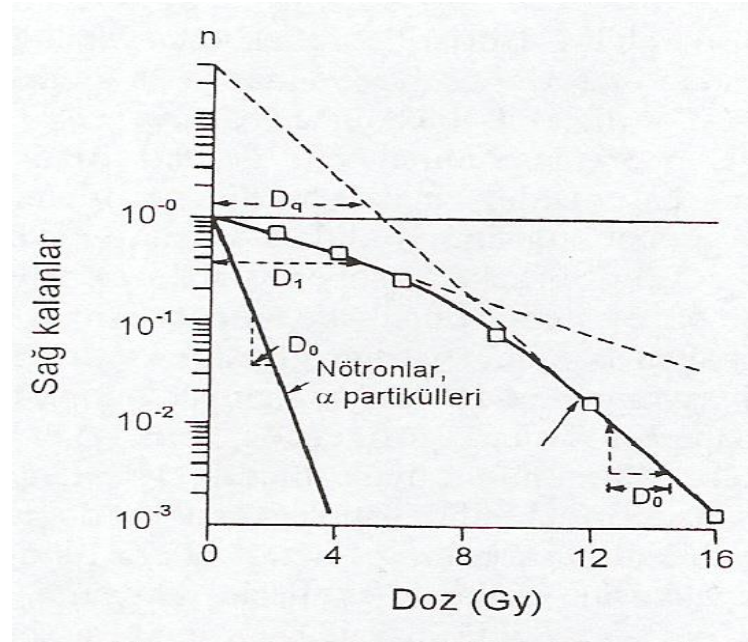


DOZ HIZI



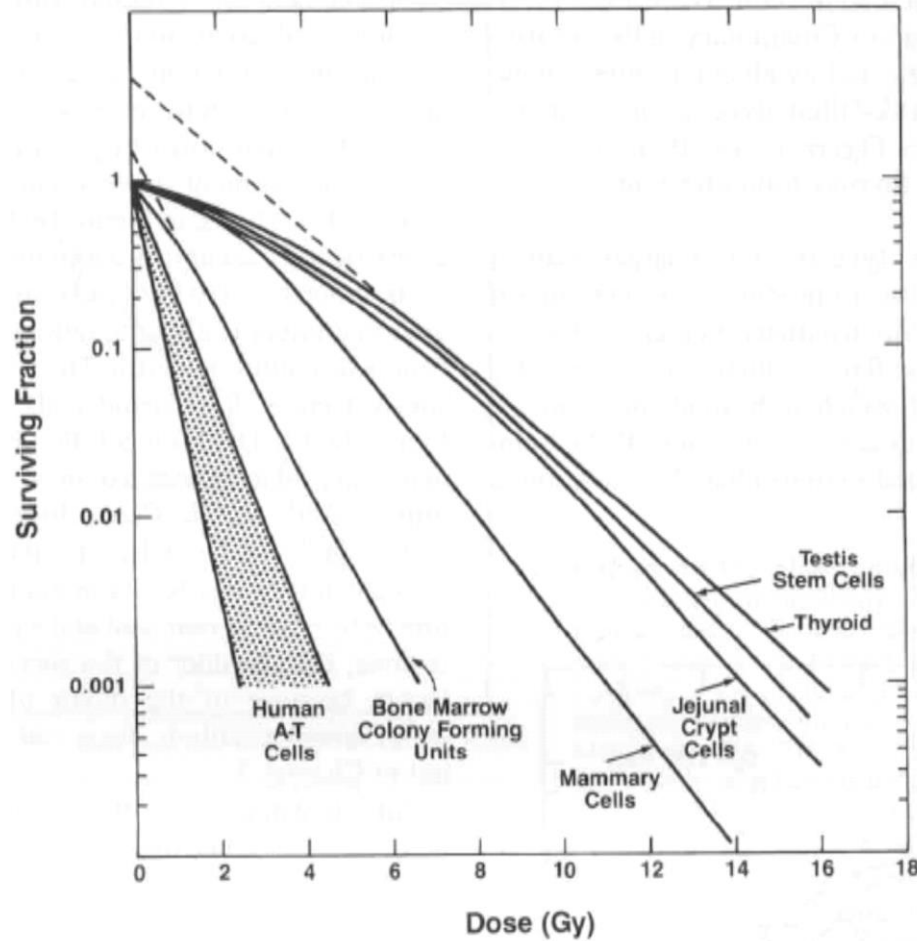
SAĞKALIM EĞRİLERİ

Sa kalım e rileri

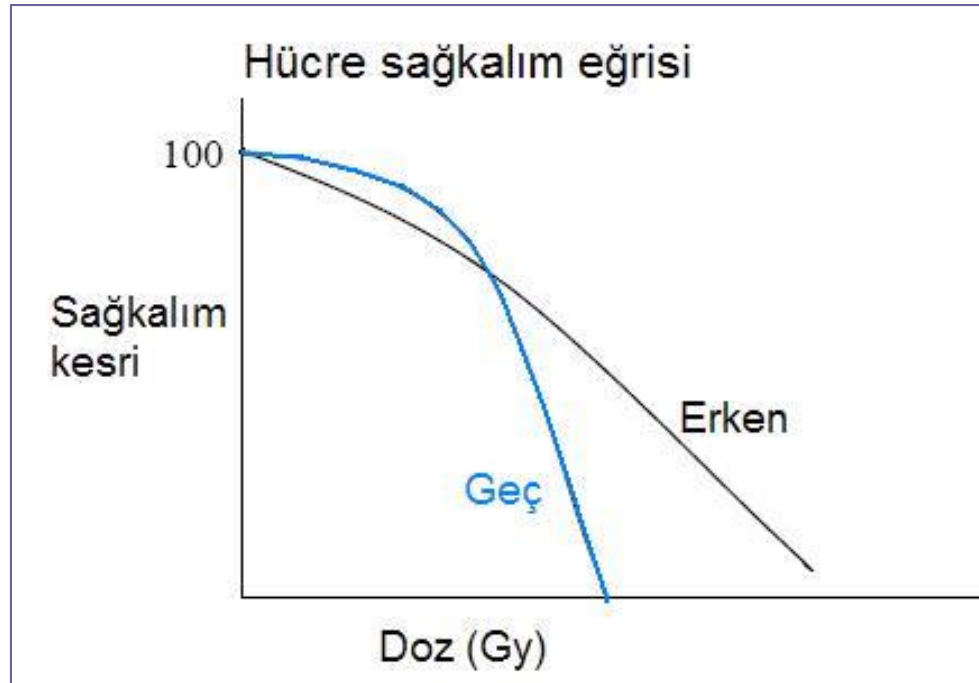


- Çeşitli radyasyon dozlarının uygulanmasından sonra sağ kalan hücrelerin oranlarını gösteren eğrilerdir.
- Logaritmik olarak çizilen sağ kalım eğrileri, düşük dozlarda bir omuz bölgesine sahipken, yüksek dozlarda ise eksponansiyel karakter gösterirler.

Hücre sa kalım e rileri

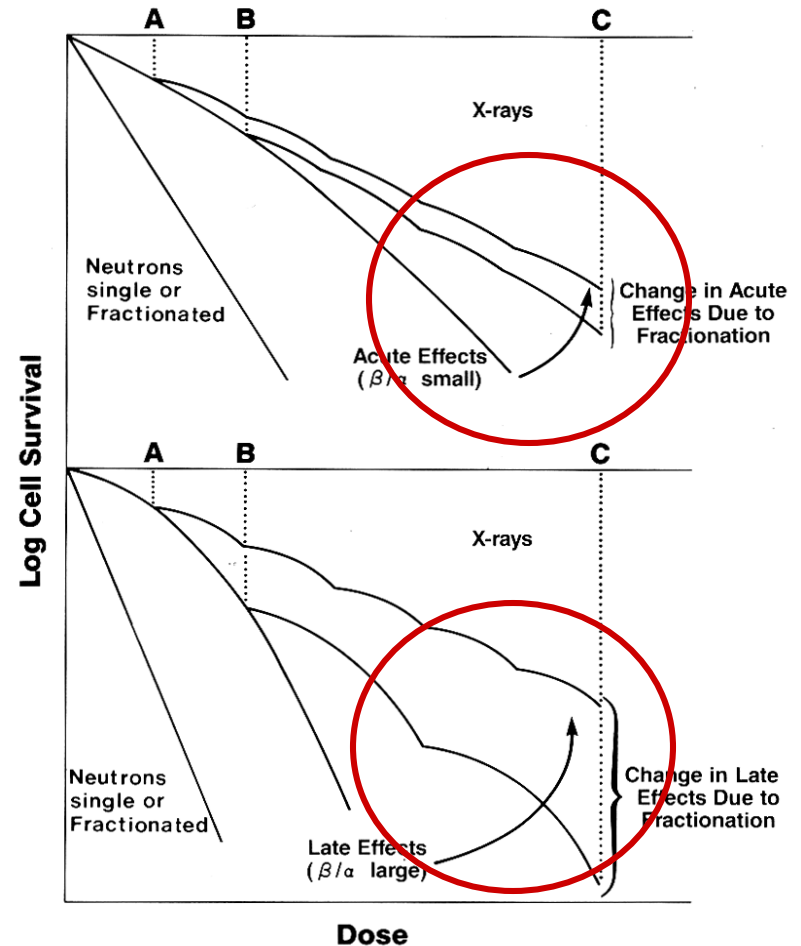


Sa kalım e risi

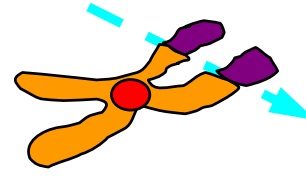
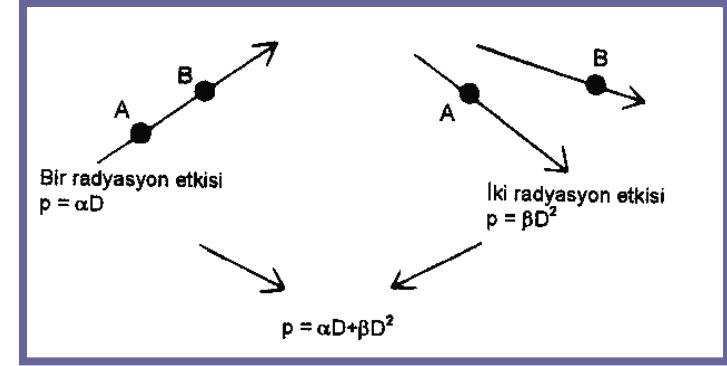
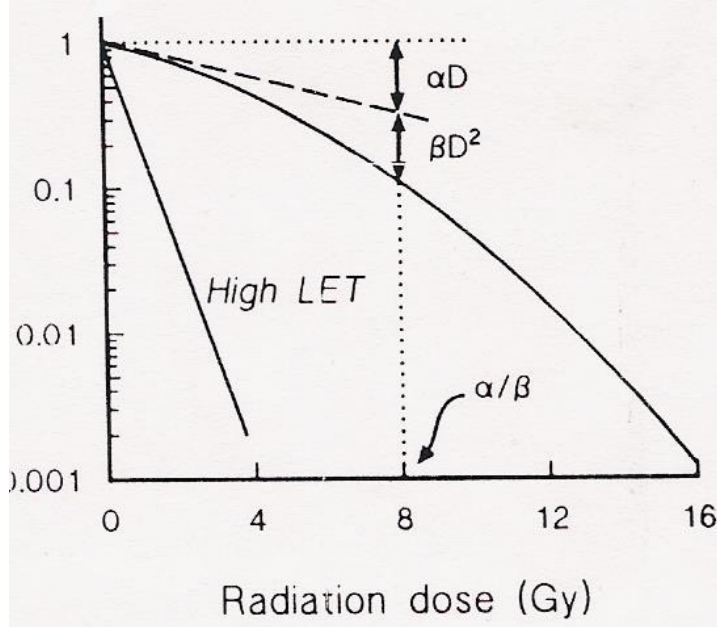


Sa kalım e rileri- fraksiyonasyon

- Doz cevap eğrileri erken ve geç cevap veren dokular için farklıdır.
- Erken cevap veren dokular, fraksiyon başına dozdaki değişimlere hassas değildir.
- Geç cevap veren dokular için doz cevap eğrileri daha diktir. Böylece bu dokular fraksiyon başına doza daha hassastır.



Hücre sa kalım e rileri



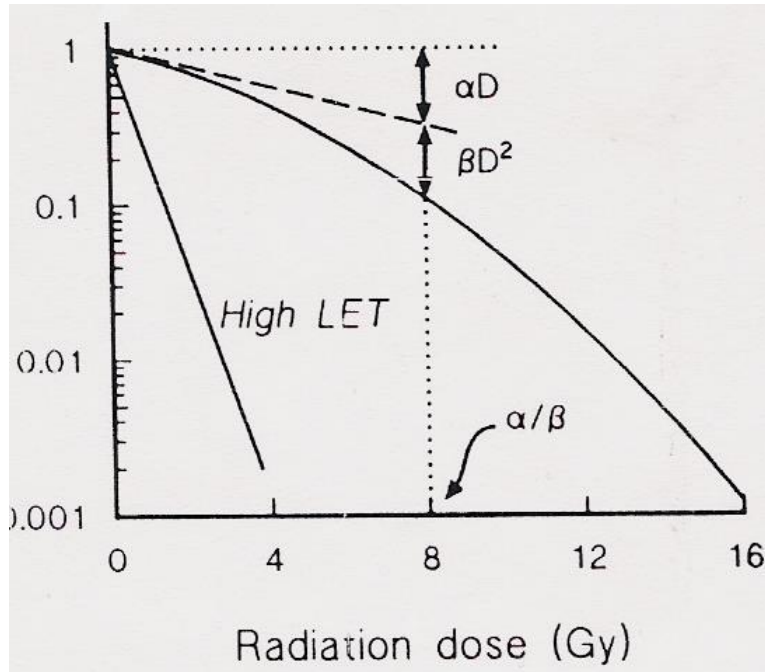
$$S_{\alpha} = e^{-\alpha d} \quad S_{\beta} = e^{-\beta d^2}$$

d: Doz (Gy)

α [Gy^{-1}]: Lineer ifade, onarılamayan etkiler, eğrinin başlangıç eğimini verir.

β [Gy^{-2}]: quadratik ifade, onarılabılır etkiler, final eğimi verir.

Lineer kuadratik teori



□ Hücre sağkalımı:

$$S = S_{\alpha} S_{\beta} = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$$

ile ifade edilir.

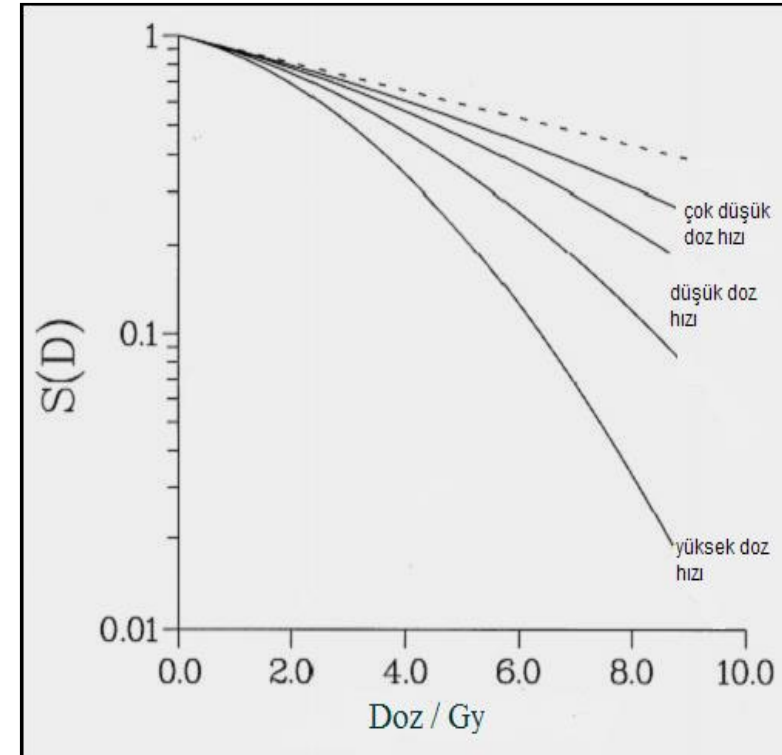
♠ **α tipi hasar (onarılamaz)**

♠ **β tipi hasar (Onarılabilir)**

$$\alpha/\beta \rightarrow \alpha D = \beta D^2$$

Doz hızına göre (HDR&LDR) ya am e rileri

- Doz hızı azalırken, kuadratik ifade (βD^2) giderek azalır.
- Çok küçük doz hızlarında sadece lineer ifade, αD , kalır (noktalı eğri).

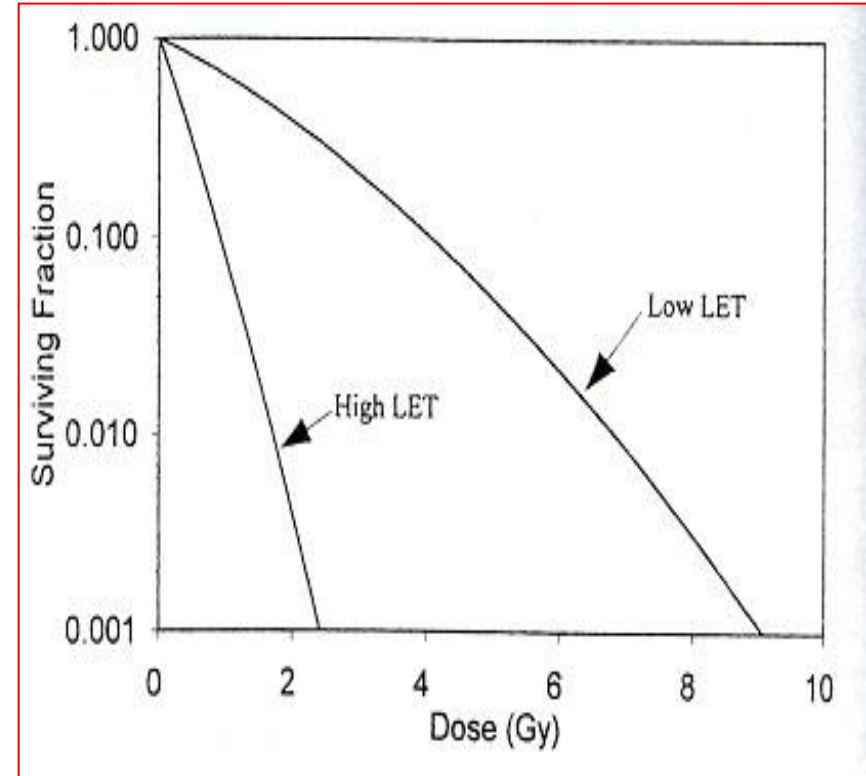


Radyobiyolojinin 5R'si

- **R**epair (subletal hasarın tamiri)
- **R**epopulation(yeniden çoğalma)
- **R**edistribution (hücrelerin farklı fazlarda dizilişi)
- **R**eoxygenation (yeniden oksijenlenme)
- **R**adiosensitivity

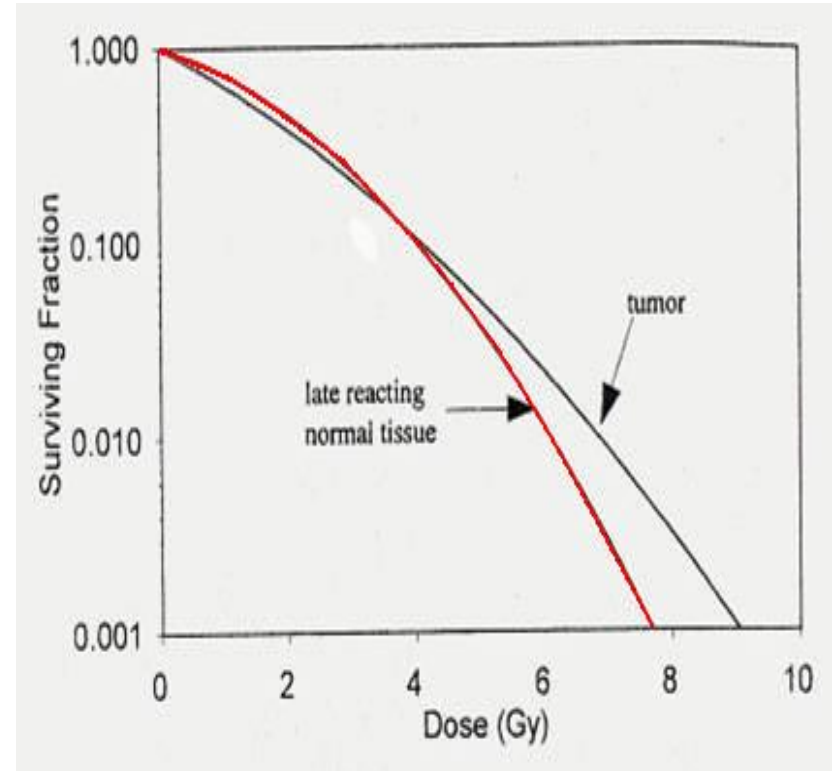
Onarım (Repair)

- Onarım hücrenin hasarı tamir etmesidir.
- Bu, düşük LET li hücre yaşam eğrisinin eğriliği ile gösterilir. Düşük LET' li radyasyonlarda bir seri enzimatik olaylar neticesinde DNA'nın kendini tamir etmesi ve hasarlı bölgenin çıkarılarak hasarsız bölgenin bilgilerinin kopyalanması sonunda hücre tamir edilecektir. Böylece yaşam eğrisi daha yatay olacaktır.
- Yüksek LET li radyasyonlarla hücre içindeki bireysel target molekülleri içindeki yoğun iyonizasyon tamir yeteneğini ortadan kaldırır.

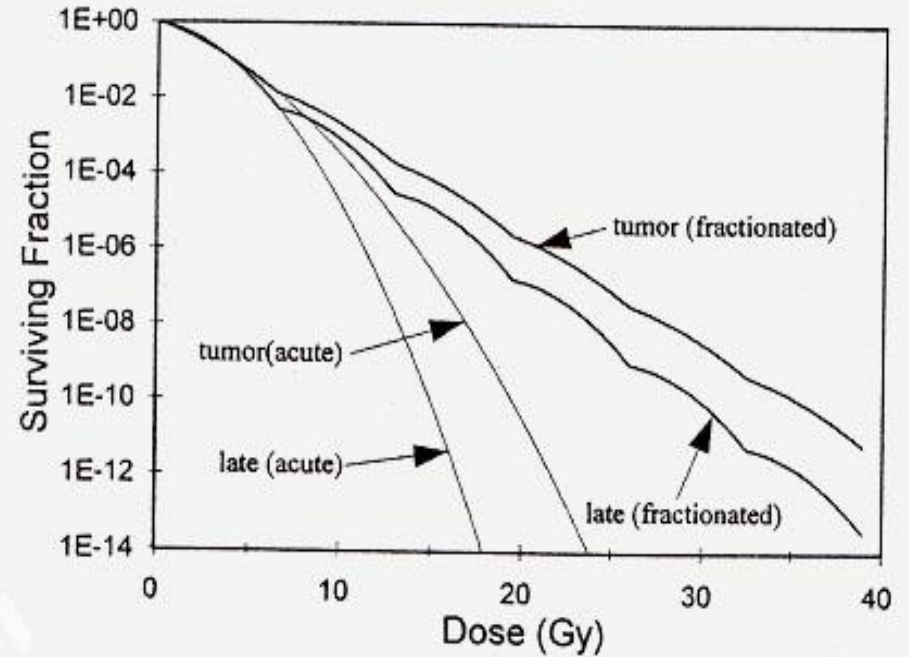
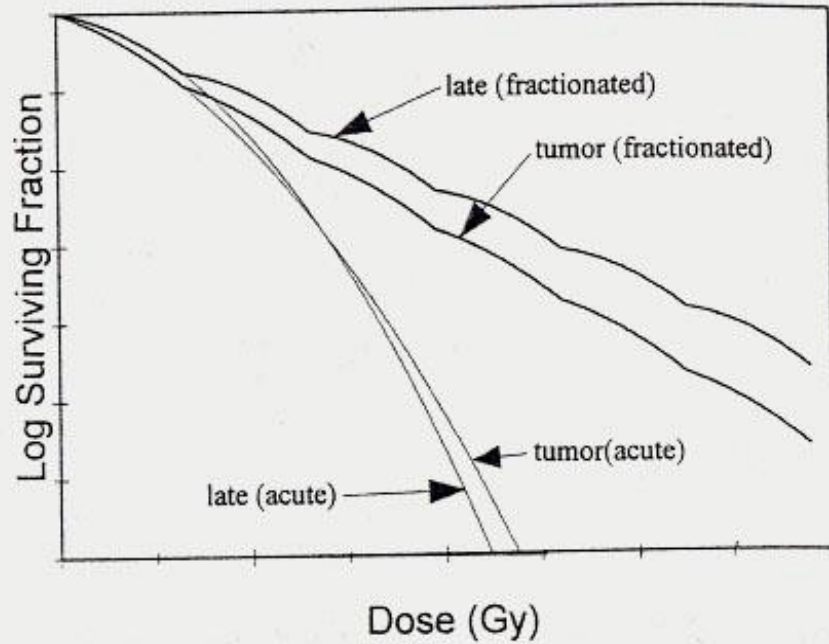


Onarım (Repair)

- Tamir, hem tümör hem de normal hücrelerde meydana gelir. Ancak radyoterapide hayati önem taşıyan bir fark vardır.
- Özellikle geç cevap veren dokular, tümör hücrelerinden ve erken cevap veren dokulardan daha fazla tamir edebilmeye eğilimlidir. Geç cevap veren normal dokular, tümör hücrelerine göre, başlangıçta (düşük dozlarda) daha az eğimli yaşam eğrisine sahiptir.
- Bu, 2 eğrinin kesim noktasından önceki düşük dozlarda geç cevap veren normal doku hücrelerine göre, daha çok tümör hücresinin öleceği anlamına gelir.

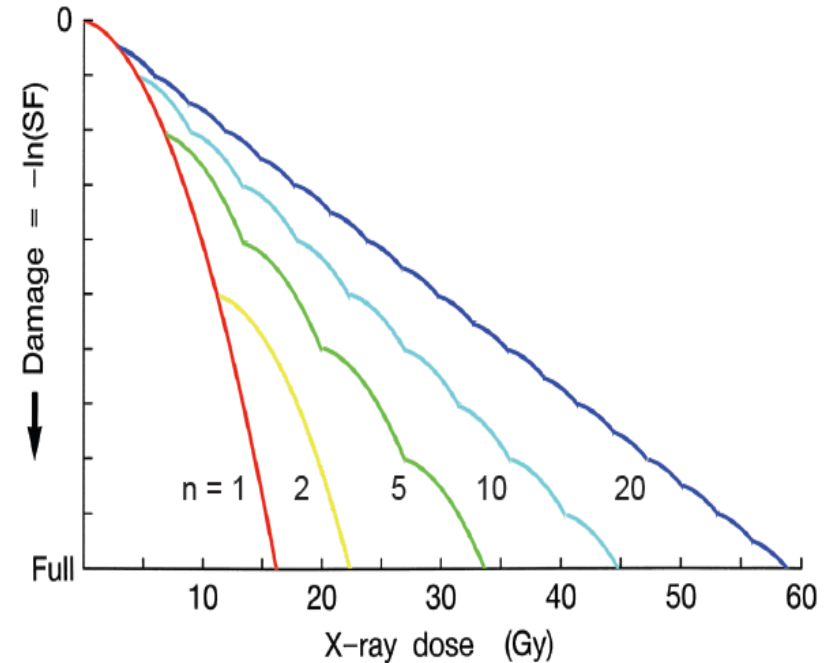


Fraksiyone 1 1nlama



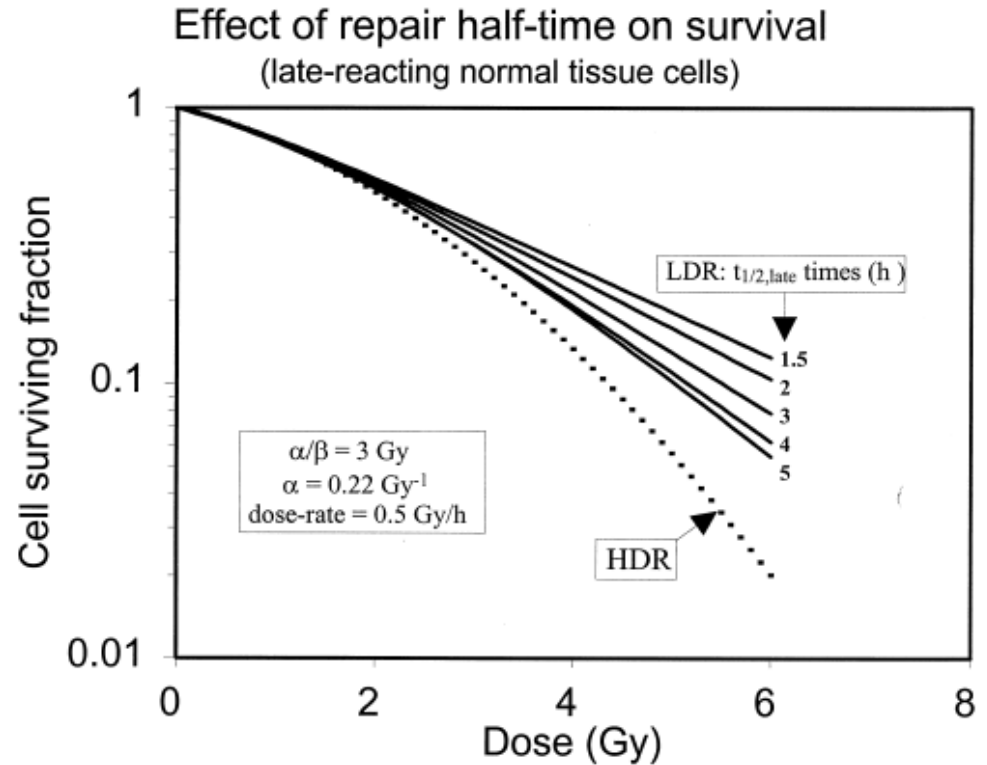
Onarım (Repair)

- Bu, RT de fraksiyonasyonun temelidir.
- Ve konvansiyonel RT nin, neden bu kesim noktasının altındaki dozlarda fraksiyone yapıldığının bir nedenidir.
- Tamir olayını maksimum arttıran düşük doz hızları, normal dokularda tümörden çok daha kârlı olacaktır.
- Bu LDR brakiterapinin ana amacıdır.



Onarım yarı ömrünün hücre sağ kalımına etkisi

- $T_{1/2}$ artarken LDR için hücre sağkalım azalır.
- LDR ile HDR arasındaki fark azalır.
- HDR onarım hızından etkilenmez.



C. Orton, 2001

Repopulasyon

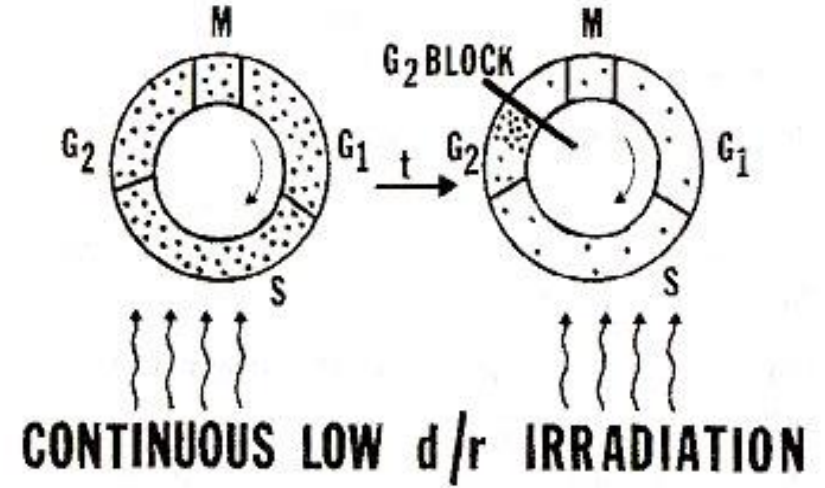
- Tamir, radyasyon hasarının intrasellüler onarımını gösterir.
- Repopulasyon, ekstrasellüler onarımını gösterir.
- Özellikle hasardan kaçan hücreler bölünür ve ölü hücrelerle yer değiştirir. Bu, normal hücre popülasyonunun yeniden bölünme hızıyla ya da ışınlamayla oluşan hasara yanıtta, hasarlanmamış hücre siklusunun normalden daha hızlı olmasıyla, “ akselere popülasyon”, meydana gelebilir.

Repopulasyon

- Örn: Tüm tedavi süresi ↑
- lokal kontrol ↓
- **Tedavi zamanı artarken** tüm hücreleri daha hızlı çoğalma yeteneği kazanır. Bu da radyasyonun hücreleri yoketme kabiliyetini azaltır. Bu, özellikle **potansiyel ikilenme zamanı** kısa olan tümör hücrelerinde önemlidir.
- Hücre proliferasyonunun varlığı daima biyolojik etkinin büyüklüğünü azaltır; çünkü verilen dozun bir kısmı repopule olmuş hücrelere karşı gelir.

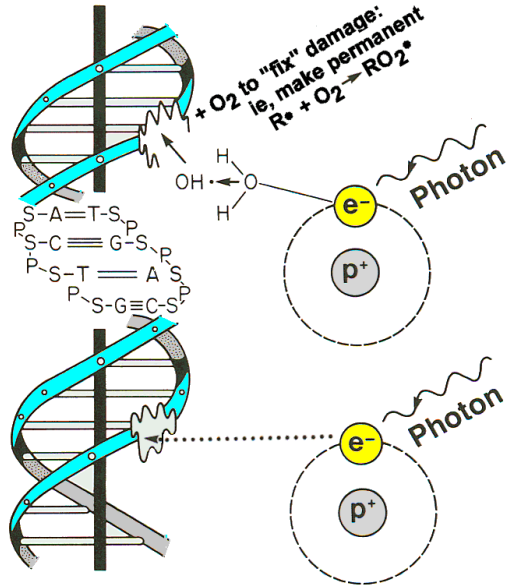
Yeniden dizilme

- Yeniden dizilme, radyasyonun hücre siklusuna etkisiyle ilgilidir. Bu, ışınlama sırasında, hücrelerin hücre siklusunda bulunduğu yere bağlı olarak hücrenin hassasiyetini etkiler.
- Özellikle G2 ve M fazları en hassas, geç S ve erken G2 en dirençli fazlardır.
- LDR ışınlama koşullarında, asenkron populasyon radyasyona hassas G2 popülasyonu haline gelir.

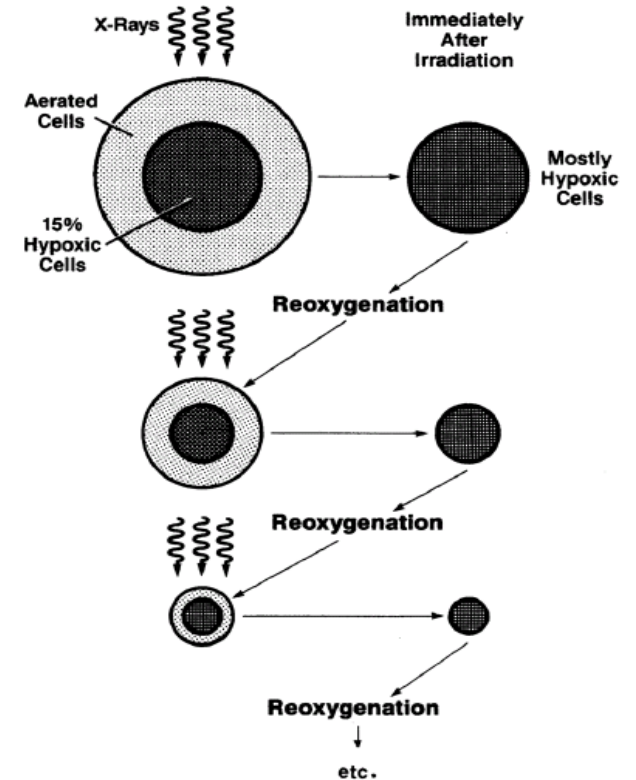


Yeniden oksijenlenme

- Oksijenin varlığı biyolojik etkileri dramatik şekilde değiştirir.

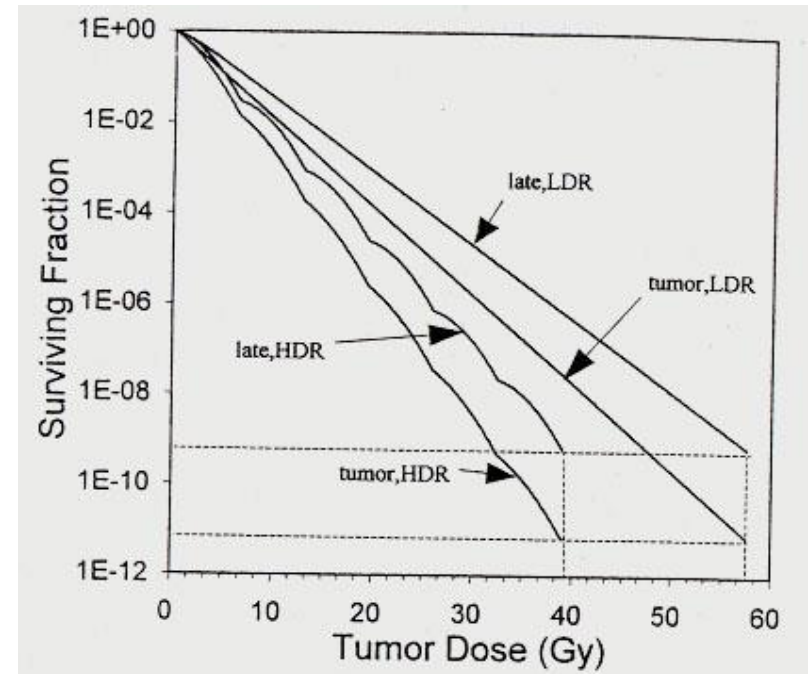


- Yeniden oksijenlenme

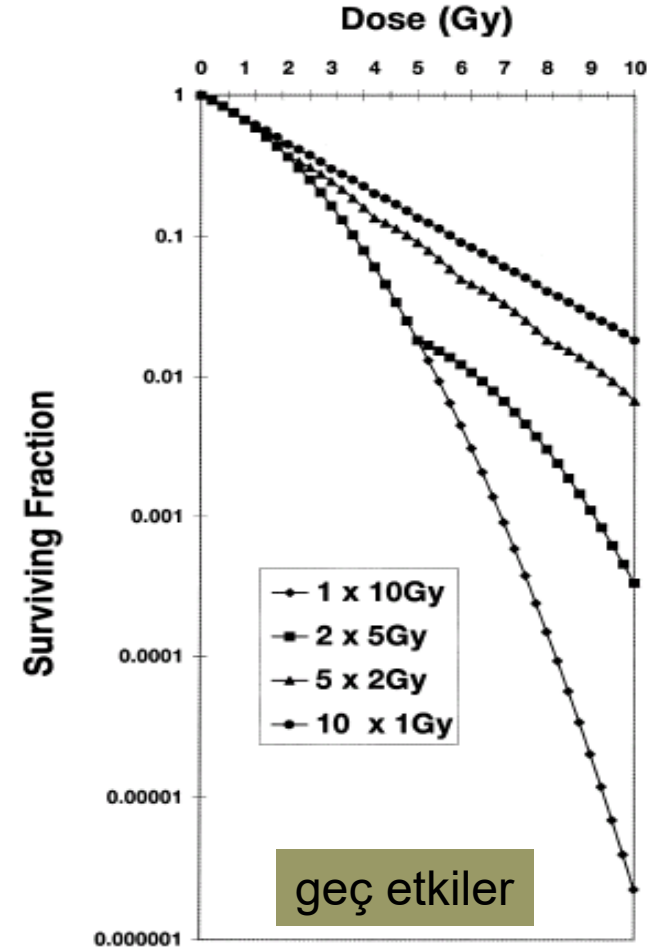
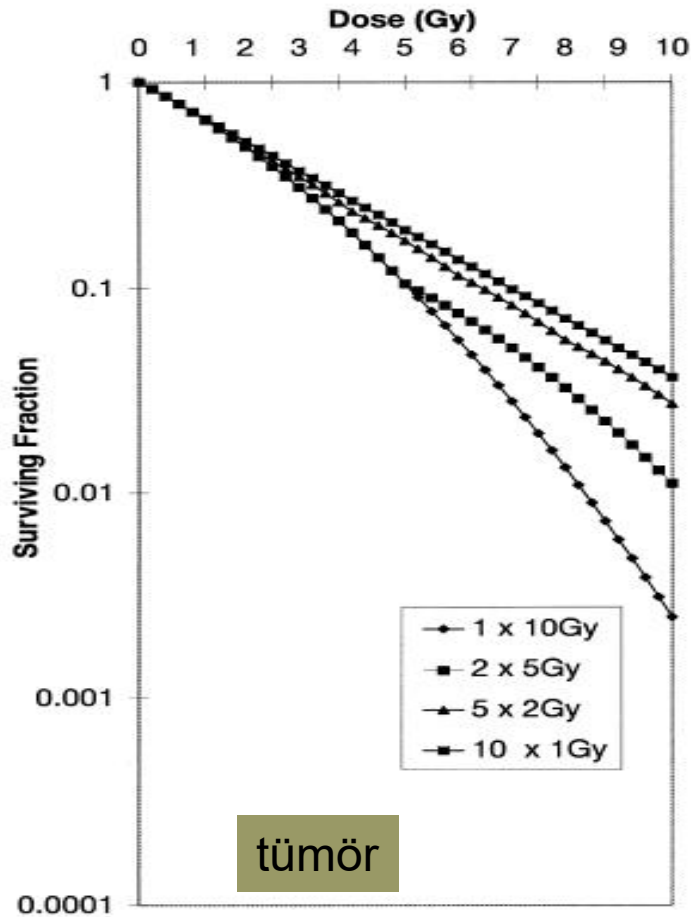


HDR-LDR

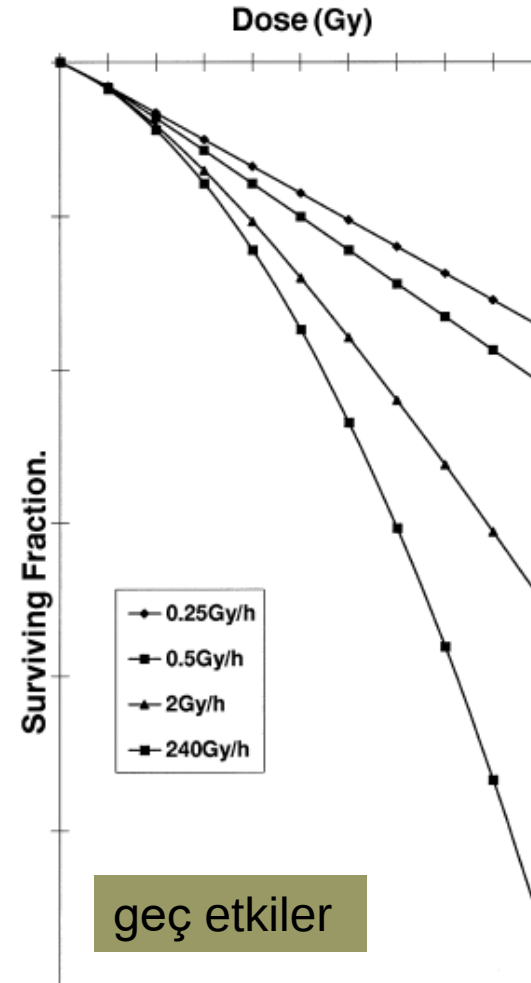
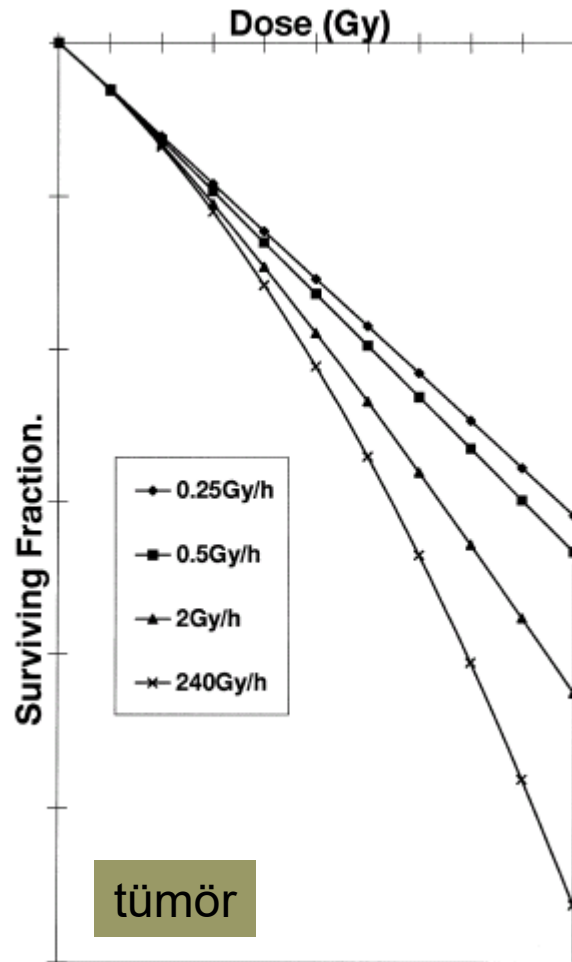
- 6.5 Gy/fraksiyon ile 6 fraksiyon HDR ışınlamanın,
- LDR ile 0.8Gy h⁻¹ doz hızıyla 72 saatte ışınlamanın,
- hem geç cevap veren dokular açısından hem de tümör dokuları açısından eşdeğer olabileceği görülmektedir.



Fraksiyonasyonun tümör ve geç etkiler üzerine etkisi



Doz hızının tümör ve geç etkiler üzerine etkisi



Doz hızı etkisi

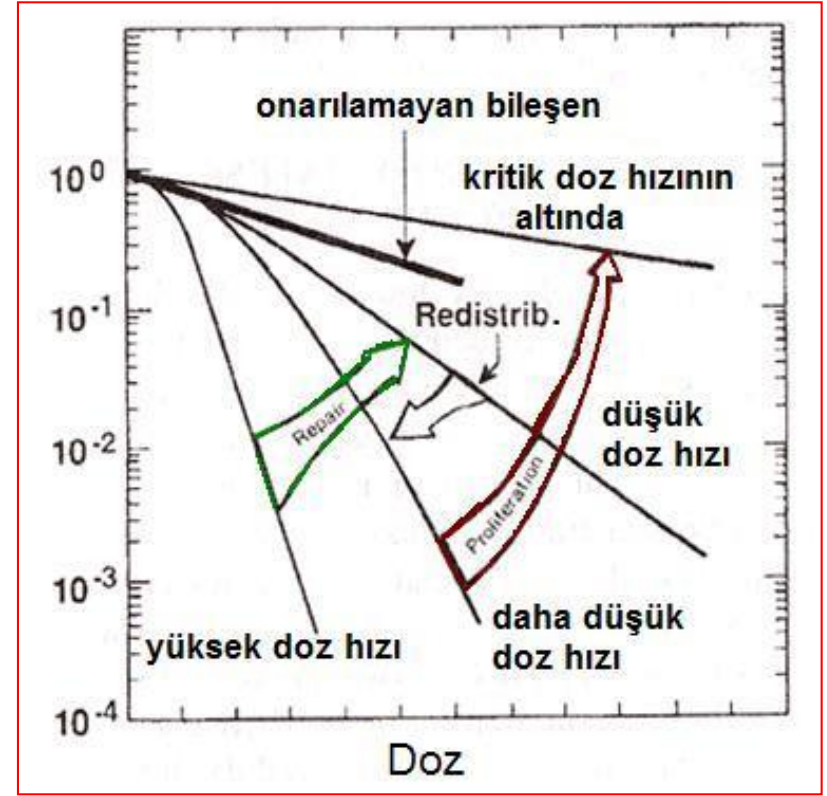
Akut ışınlamalar için, yüksek doz hızlarında yaşam eğrisinin bir başlangıç omuzu vardır.

Doz hızı azalırken ve tedavi süresi artarken, ışınlama sırasında subletal hasarın tamiri vardır. Bu yaşam eğrisini sığ hale getirir. Omuz kaybolmaya başlar.

Doz hızının azalmasıyla bazı hücreler hücre siklusunda ilerler ve G2 de toplanır. Bu radyohassas faz nedeniyle daha çok hücre öleceğinden, yaşam eğrisi dik hale gelir.

Bu ters doz-hızı etkisidir.

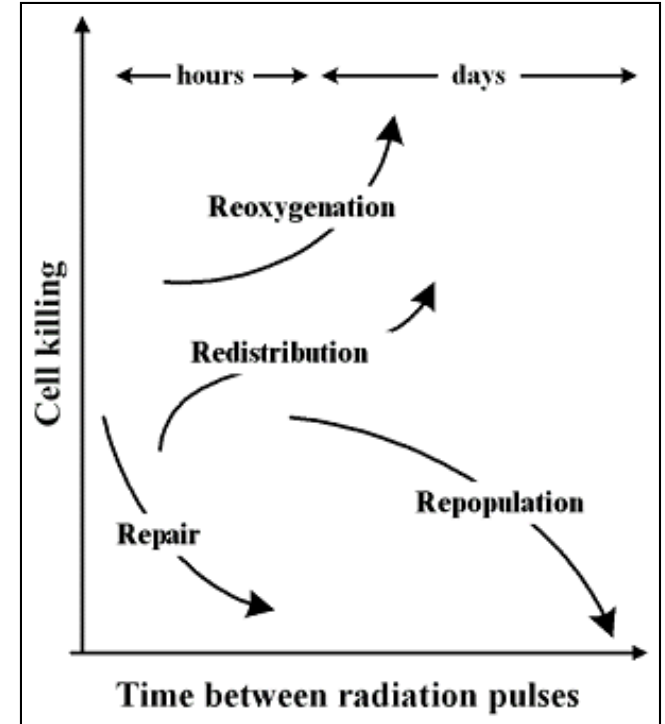
Doz hızındaki daha fazla azalış uzayan ışınlama süresince hücrelerin proliferere olmasına neden olur.



Bu radyobiolojik etkide daha fazla bir azalmaya neden olur ve yaşam eğrisi daha da sığ hale gelir.

Radyobiyolojinin 5 R'si

	Fraksiyonasyonun etkisi	
	Tümör	Normal doku
R epair (Onarım)	Kötü	İyi
R epopulasyon	Kötü	İyi
R edistribüsyon	İyi	Kötü
R eoksijenasyon	İyi	Kötü
R adyosensitivity	İyi	Kötü



LQ Model; Biyolojik etkin dozun (BED) hesabı

$$-\ln S = E = \alpha d + \beta d^2$$

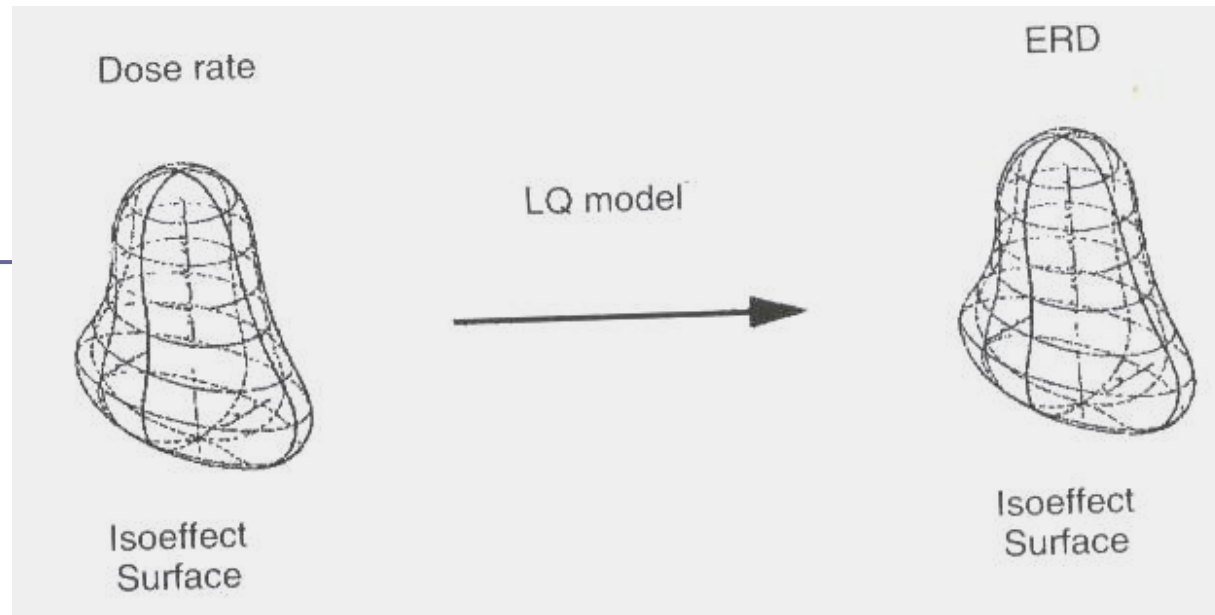
$$E = n(\alpha d + \beta d^2) = \alpha(nd)(1 + \frac{d}{\alpha/\beta})$$

$$BED = \frac{E}{\alpha} = (\text{toplam doz}) \times (\text{relatif etkinlik}) = nd \times RE$$

$$BED = nd \times (1 + \frac{d}{\alpha/\beta})$$

Bu model DNA'daki radyasyon hasarlarına dayanır.

BED



- ❑ BED, “gerçek doz” değildir.
- ❑ Ancak, özel α/β oranıyla karakterize bir doku için doku toleransını elde etmek için alınan teorik bir dozdur.
- ❑ Bu, BED değerlerinin sadece Gy yerine Gy_3 veya Gy_{10} birimleriyle ifade edilme nedenidir.

LQ modele repopulasyonun etkisi

- LQ modelin geliştirilmesinde sadece onarım göz önüne alınmıştır.
- Fakat tümör ve erken cevap veren dokular ele alındığında repopulasyon da önemlidir.
- Repopulasyon, zamanın fonksiyonu olduğundan zamana bağlı parametrenin dahil olması gerekmektedir.
- Bu, hem ışınlama zamanının (T), hem de potansiyel ikilenme zamanının (T_{pot}) fonksiyonu olmalıdır.

L-Q MODEL

- Repopulasyon, tedavi rejiminin etkinliğini azaltacaktır.
- Böylece, L-Q denklemini;

$$-\ln S = \alpha d + \beta d^2 - \frac{0.693T}{T_{pot}}$$

olacaktır.

T , tüm tedavi süresi

T_{pot} , potansiyel ikilenme zamanı

- Eğer akselere populasyon tedavinin başlangıcından T_k süresi sonra başlıyorsa, $T > T_k$ için denklemdaki T ile $(T - T_k)$ nın yer değiştirmesi gerekir. $T < T_k$ ise repopulasyon hesaba katılmaz.

HDR- Biyolojik efektif doz (BED)

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

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) - KT$$

KT= Tedavi sırasındaki tm repopulasyon/rejenerasyon miktarıdır. Erken reaksiyon ve tümör cevabı için dikkate alınır. Ancak geç reaksiyon için ihmal edilir.

K= Gy.gün⁻¹; Günlük repopülasyona eşdeğer doz

T= Tedavi süresi (gün)

HDR- Biyolojik efektif doz (BED)

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) - \frac{0.693(T - T_k)}{\alpha T_p}$$

KT; Gy. gün-1

T= Toplam tedavi zamanı;

T_k= Repopulasyon başlama zamanı

T_p = Ortalama tümör ikilenme zamanı

α değerleri= 0.056 - 1.18 Gy⁻¹

Marcheas ve ark = 0.25 Gy⁻¹

Tümör kinetikleri

- $K = 0.2 \text{ Gy.gün}^{-1}$ için $\alpha = 0.25 \text{ Gy}^{-1}$ $\mathbf{T_{pot}} = 14 \text{ gün}$
- $K = 0.6 \text{ Gy.gün}^{-1}$ için $\alpha = 0.25 \text{ Gy}^{-1}$ $\mathbf{T_{pot}} = 5 \text{ gün}$
- $K = 1 \text{ Gy.gün}^{-1}$ için $\alpha = 0.1 \text{ Gy}^{-1}$ $\mathbf{T_{pot}} = 7 \text{ gün}$
- $K = 2 \text{ Gy.gün}^{-1}$ için $\alpha = 0.1 \text{ Gy}^{-1}$ $\mathbf{T_{pot}} = 2 \text{ gün}$

LDR' te LQ model

- Doz hızı azalırken, ışınlama ve fraksiyon süresince onarım oluşmaya başlar. β tipi hasarın fraksiyonu (G) azalmaya başlar.

$$-\ln S = \alpha d + G\beta d^2 - \frac{0.693T}{T_{pot}}$$

- G ışınlama süresinin ve subletal hasar tamirinin fonksiyonudur ve tamir yarı ömrüne bağlıdır.

G faktörü

$$G = \frac{2}{\mu t} \left[1 - \frac{1 - e^{-\mu t}}{\mu t} \right]$$

T , her bir ışınlama için ışınlama süresi (saat)

μ , doku için onarım sabiti (h^{-1}) $\mu = \frac{0.693}{T_{1/2}}$

$T_{1/2} = 0.693/\mu$, onarım yarı ömrü (DNA hasarının yarısının tamiri için geçen zaman)

Geç cevap veren normal dokular için $T_{1/2} = 1.5 \text{ saat}$ ($\mu = 0.46 \text{ h}^{-1}$)

Tümör hücreleri için $T_{1/2} = 0.5-1.5 \text{ saat}$ ($\mu = 1.4-0.46 \text{ h}^{-1}$)

LDR - BED

T=(çok kısa)

$$ERD = Rt \left[1 + \frac{2R}{\mu \alpha / \beta} \left(1 - \frac{1}{\mu t} (1 - e^{-\mu T}) \right) \right]$$

R= doz rate (Gy/hr)

T= tedavi zamanı (hr)

$\mu = 0.46 \text{ h}^{-1}$ (geç); 1.4 h^{-1} (tümör)

$\alpha/\beta = 10$ (erken); 3 (geç)

LDR - BED *T=(10-100h)*

$$ERD = Rt \left[1 + \frac{2R}{\mu \alpha / \beta} \left(1 - \frac{1}{\mu t} \right) \right]$$

R= doz rate (Gy/hr)

T= tedavi zamanı (hr)

$\mu = 0.46 \text{ h}^{-1}$ (geç); 1.4 h^{-1} (tümör)

$\alpha/\beta = 10$ (erken); 3 (geç)

LDR – BED ***T= (>100h)***

$$ERD = Rt \left(1 + \frac{2R}{\mu \alpha / \beta} \right)$$

R= doz rate (Gy/hr)

T= tedavi zamanı (hr)

$\mu = 0.46 \text{ h}^{-1}$ (geç); 1.4 h^{-1} (tümör)

$\alpha/\beta = 10$ (erken); 3 (geç)

Farklı doz emaları

□ A noktası

- 45 Gy EXBT+4x7 Gy
- 45 Gy EXBT+4x6 Gy
- 50 Gy EXBT+2x8.5 Gy

□ Riskli organlar (ICRU noktası)

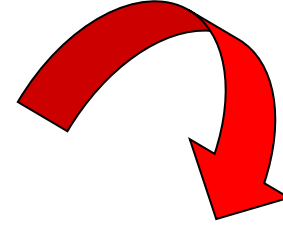
- 45 Gy EXBT+4x5 Gy Rektum
4x6 Gy Mesane
- 45 Gy EXBT+4x4.5 Gy Rektum
4x5 Gy Mesane
- 50 Gy EXBT+2x6 Gy Rektum
2x7 Gy Mesane

Biyolojik eşdeğer doz??

Nasıl mukayese edilecek??

Brakiterapide mevcut durum

- Çok deęişik dozlar (60-90 Gy)
- Çok değişik doz hızları (0.3-12 Gy/saat)
- Çok değişik fraksiyonasyon şemaları uygulanmaktadır.



FARKLI BİYOLOJİK ETKİLER

NEDEN BİYOLOJİK MODELLEME

- Toplam dozu ifade etmek için
- Tedavi şemalarının mukayesesini yapmak için
- Tümöre etkilerini anlamak ve deęiştirmek için
- Yan etkileri en aza indirmek için

Biyolojik parametrelerin de erleri

□ Tümör ve erken cevap veren dokular:

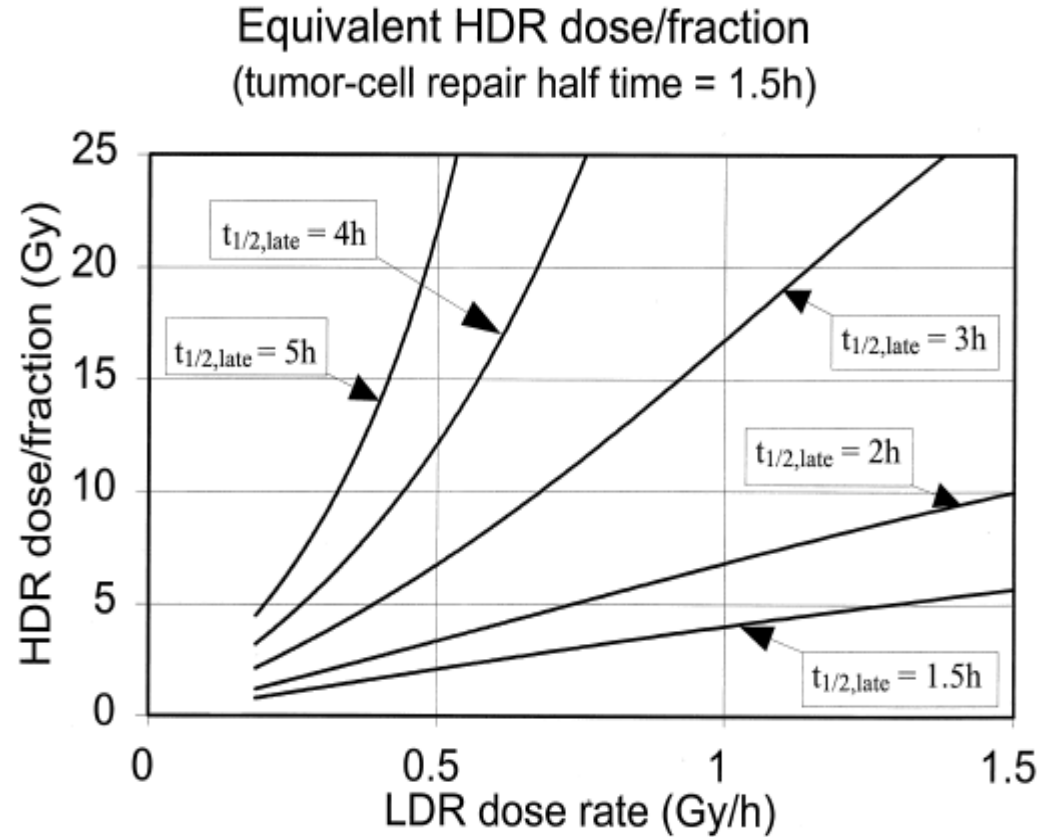
- $\alpha/\beta \sim 10$ Gy 7-20 Gy (çoğu tümör için)
9-10 Gy (Cervix Ca için)
1.5-2 Gy (Prostat Ca için)
- $T_{1/2} \sim 1.5$ saat 0.5-1.5 saat

□ Geç cevap veren normal dokular:

- $\alpha/\beta \sim 3$ Gy 0.5-6 Gy
3-4 Gy (mesane, rektum, sigmoid için)
- $T_{1/2} \sim 1.5$ saat 1-2 saat

LDR ve HDR doz/fraksiyonları

- $BED_{\text{tümör}} = 80 \text{ Gy}_{10}$ için:
- $T_{1/2} = 1.5$ saat (tümör)
- $T_{1/2} = 1.5-5$ saat (geç)
- α/β (tümör) = 10 Gy
- α/β (geç) = 3 Gy



C. Orton 2001

Matematik tanımlama

- LQ model, biyolojik eşdeğerliliği verir.
 1. Klasik LDR BT (50 cGy/hr)
 2. Konvansiyonel ERT (2 Gy/fraksiyon)
 - $T_{1/2} \sim 1.5$ saat (Klinik deneyim ve ICRU 38 ile)
- Hesaplanan BED değerleri 2Gy/fr konvansiyonel ERT ye normalize edilir.

$$BED = D_{ISOE} \left[1 + \frac{2}{(\alpha/\beta)} \right]$$

$$D_{ISOE} = BED / \left[1 + \frac{2}{(\alpha/\beta)} \right] = EQD_2 = NTD$$

- İzoefektif doz= 2Gy/fraksiyon için eşdeğer doz
- Toplam izoefektif doz=
 - **$D_{isoE,toplam} = D_{isoE,eksternal RT} + D_{isoE,Brakiterapi}$**

$$EQD_2 = D \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta}$$

Tamamlanmış onarım için

$$EQD_2 = D \frac{d(1 + H_m)\alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta}$$

Tamamlanmamış onarım için

Farklı fraksiyon emaları yaratmak

$$D_1 \times \left(1 + \frac{d_1}{\alpha / \beta}\right) = D_2 \times \left(1 + \frac{d_2}{\alpha / \beta}\right)$$

$$\frac{D_1}{D_2} = \frac{(1 + d_2 / \alpha / \beta)}{(1 + d_1 / \alpha / \beta)} = \frac{\alpha / \beta + d_2}{\alpha / \beta + d_1}$$

$$d_1 = 2\text{Gy} \rightarrow EQD2 = D \frac{d + \alpha / \beta}{2 + \alpha / \beta}$$

Farklı doz emaları

□ A noktası

- 45 Gy EXBT+4x7 Gy ~ **84 Gy₁₀**
- 45 Gy EXBT+4x6 Gy ~ **76 Gy₁₀**
- 50 Gy EXBT+2x8.5 Gy ~ **76 Gy₁₀**

- Riskli organlar (ICRU noktası)

- 45 Gy EXBT+4x5 Gy Rektum
4x6 Gy Mesane ~ **75 Gy₃**
- 45 Gy EXBT+4x4.5 Gy Rektum
4x5 Gy Mesane ~ **70 Gy₃**
~ **75 Gy₃**
- 50 Gy EXBT+2x6 Gy Rektum
2x7 Gy Mesane ~ **72 Gy₃**
~ **78 Gy₃**

LDR BT (cervix ca için; BT zamanı 80h)

- $\alpha/\beta=10$ Gy (tümör)
- $\alpha/\beta=3$ Gy (rektum, mesane)
- $T_{1/2}=1.5$ saat (tümör ve riskli organlar)

$$D_{ISOE} = BED / \left[1 + \frac{2}{(\alpha/\beta)} \right] = EQD_2$$

A noktası	Doz	DisoE
Eksternal RT	25x1.8Gy=45 Gy	44 Gy ₁₀
BT (0.5 Gy/saat)	40 Gy = 40 Gy	40 Gy ₁₀
Total doz	85 Gy	84 Gy₁₀

Riskli organ	BT dozu A nokta dozunun %70'i	
Eksternal RT	25x1.8 Gy= 45 Gy	43 Gy ₃
BT (0.35 Gy/saat)	28 Gy= 28 Gy	25Gy ₃
Toplam doz	73 Gy ₃	68 Gy₃

Sonuç

- LQ formülü, onarımın dahil edilmesiyle farklı doz hızı şemalarının eşitlenmesinde faydalıdır.
- LDR ile yer değiştiren HDR şemalarını klinik olarak açıklar.
- Tüm sürenin etkisi karmaşıktır.
- EQD_2 , farklı doz hızları ve farklı fraksiyonasyon şemalarında kıyaslama yapabilme ve çalışma sonuçlarını değerlendirmek açısından ortak bir lisan olabilir.



TEŞEKKÜRLER

XI. Ulusal Medikal Fizik Kongresi, 2007
Antalya