

Radyasyon Onkolojisi Uygulamalarında Son Gelişmeler, Tedavi ve Teknik Yaklaşımlar

Prof.Dr.Ahmet ÇAKMAK *
Yrd.Doç.Dr.Cengiz KURTMAN*

Hipertermi (HT)

Günümüzden 4000 yıl kadar önce ısının tümöral yapılar üzerine etkisini bildiren bulgular vardır. Son 20 yıldır ısı ile hücrenin etkileşimi hakkında bilgilerimiz ve kullanımı artmıştır.41-42 °C üzerindeki ısılar hem normal hemde tümör hücresine uygulama süresine bağlı olarak sitotoksik etki yapar. Isı,özellikle beslenmesi azalmış hipoksik ve düşük pH (6.8 den az) ile S fazındaki hücreye etkilidir. Ayrıca 41-42 °C üzerinde radyo duyarlaştırıcı etkiside vardır. Isı radyasyonun hücredeki sublethal ve lethal hasarın tamirini önler.

Hiperterminin aktivitesi tam anlaşılmamıştır, fakat plasma membranına, hücre iskeletine, protein hasarı ve protein sentez inhibe edici etkisi olabilir.(1)

Hipoksik dokular çevresinde daha iyi kanlanan dokulardan daha fazla ısınır, çünkü normal sirkülasyona devam eden dokudan hızla ısı uzaklaşmaktadır.

Memeli hücresi lethal olmayan ısıya maruz kalırsa daha sonraki ısılara termotolerans gelişebilir.24 saat sonra bu tolerans azalmaya başlayıp 72-120 saat sonra son bulur. Sebebin "ısı şok protein" miktarının artarak nükleus içine girmesi olduğu sanılır (2).

Isıya bağlı ölümü etkileyen faktörler içinde zaman ve ısıya ilave olarak birçok biyolojik parametre de vardır.İnsan tümörleri için doğru olmayabilse "dakikada 43°C eş değer = (min Eq 43 °C)" formülü kullanılabilir);

$$\text{min Eq } 43C = t \times R^{(43-t)}$$

ile formüle edilir.43 °C altında R=0.25, 43°C üstünde R=0.5 yazılır, t=ısıtma süresidir.

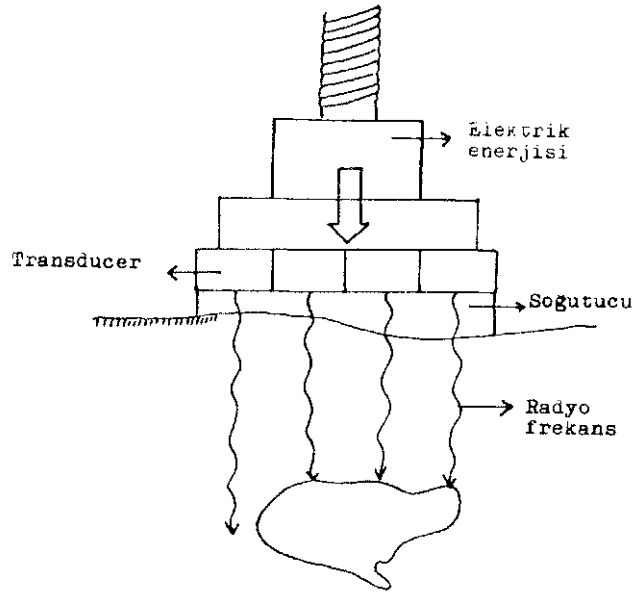
Teknik

Üç temel uygulama şekli vardır; lokal, bölgesel, tüm vücut ışınlaması.

Lokal ısıtma.eksternal veya interstisyel olabilir.Yüzeysel mikro dalgalar ile 2-3 cm derinliğe kadar olan bölge ısıtılabilir. Ultrasound -radyofrekanslar ile 15x15 cm alan, 6-8 cm derinlikte bölge ısıtılabilir.

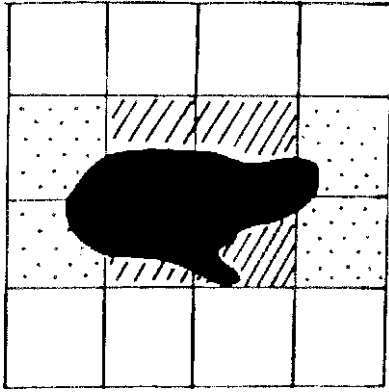
(4).Bu yöntemde çeviriciye (transducer) yollanan yüksek frekanslı elektrik enerjisi ile elde edilen radyofrekanslar radyodiyagnostik yöntemlerle lokalize edilmiş ve biyopsiler ile kanıtlanmış tümöral hacime penetre edilir.Tümör içine yerleştirilen monitör uçtan ısıtılan alanda ayrı ayrı 16 sektörde ısı değerleri data analiz programları ile okunarak gerekli sektörde düzenleme yapılır (Şekil 1-2). Dezavantajları kemik tarafından fazla absorbe edilen ısıya bağlı ağrı ve hava kemik doku sınırında radyofrekansın yansmasıdır.

Lokal interstisyel ısıtma, paralel konumda tümör içi ve çevresinde yerleştirilen iğne elektrodlerden 0.5-2.7 MHz radyofrekans veya mikroantenlerden 400-2450 MHz mikrodalgalar ile yapılabilir. Ayrıca sıcak tel, sıcak



Şekil 1. Yüksek frekanslı elektrik enerjisi "Transducer'e yollanır ve ultrases enerjisine çevrilir. Cilt yüzeyine su ile soğutma sistemi yerleştirilir. 2-8 cm derine ulaşan ultrases tümör içi ve çevre atom ve moleküllerin yörünge elektronlarını koparmadan titreterek ısı oluşturur.

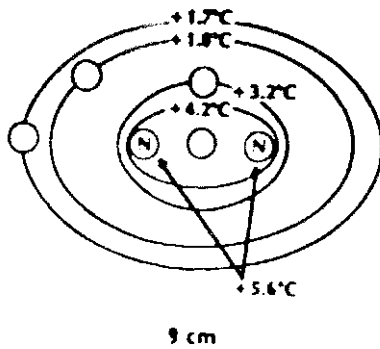
* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ABD, ANKARA



Şekil 2. Anında okunarak istenilen sektörde ısı ayarlaması yapılır.

su tüpleri veya terromanyetik tanelerde kullanılabilir. Bölgeye yerleştirilen monitör uçlardan 15 saniyede bir ısı değerleri saptanır. Bu şekil interstisyel HT ile derin tümörlerde tümör içine çok yüksek ısı verilebilirken çevre dokulara daha az verilebilmektedir (12,13) (Şekil 3).

Bölgesel ısıtmalarda ekstemal mikro dalga aplikatörleri, radyofrekans elektrodlar ile yapılabilir, ancak geniş bir sağlam doku kitleside gereksiz.fazla ısıtılmaktadır, invaziv olarak bölgeyi kanlandıran damar ısıtılabilir. Ayrıca özefagus,trakea,serviks,vajen ve rektum için intrakaviter HT aplikatörleri geliştirilmiştir.Tüm vücut ısıtmaları sıcak su dolu battaniye,sıcak mum,fırın veya ekstrakorporal şekilde olabilir. Ancak zarar çok fazla olacağından ısı en fazla 41,8°C'ye çıkarılabilir. Klinik çalışmalarda tek başına hiperterminin başarılı olmadığı bildirilmektedir. Meyer (5) sadece hipertermi ile yüzeysel tümörlerde ancak % 15 tam cevap almıştır. En iyi cevap hipertermi + radyoterapi (TR) ile saptanmıştır.Sadece RT ile tam cevap %35 iken RT+HT ile % 65'dir.Genelde tavsiye edilen ısı 42.5-43°C'de 30-60 dakı-



Şekil 3. Isıtıcı implantlar arası ve çevresinde ısı dağılımı.

kadır.RT'den 3-5 saat sonra uygulanan hipertermi daha etkilidir,

Radiation Therapy Oncology Group yüzeysel tümörlerde faz II protokol 81-04 çalışmada 3 cm çapından ufak tümörlerde RT+HT ile %80 lokal kontrol saptarken sadece RT ile %15 bildirmiştir (6).

Yüzeysel hipertermi ile %20-53 lokal ağrı,ayrıca kabarcık, yanma oluşabilir.Kabarcık ve yanmalar yüzeysel soğutmaya ve cilt tutumuna bağlıdır. Stanford serisinde kabarcık %10, normal doku ülserasyonu %0.7 bildirilmiştir (7).

RTOG yüzeysel tümörlerde randomize RT ve RT+HT (haftada iki kez 4 Gy toplam 32 Gy) ile yan etkilerden eritem.kuru ve yaş deskuamasyon, ülserasyon ve nekrozi aynı oranda sadece ısıya bağlı kabarcıkları RT+HT grubunda %23 sıklıkta bulmuştur (8).

Perez (9) %95 göğüs duvarı,% 5 aksilla.supra nüklü meme kanserli vakalarda haftada iki kez 4 Gy veya günlük 2 Gy dozlarında toplam 20-50 Gy ve haftada iki kez HT yaparak eski klasik RT grupları ile karşılaştırdığında %24'e (RT) karşılık %70 (RT+HT) tam cevap saptamıştır.

Arcengeli (10) boyun lenfatik metastazlı baş-boyun kanserli vakalarda günde üç kez hiperfraksiyone RT ile toplam 60 Gy ve haftada üç kez HT ile %79 tam cevap, oysa sadece RT ile %42 tam cevap almıştır.

Kim (11) 99 melanoma vakasına RT ve RT+HT yapmıştır. Haftada iki gün 3.3 Gy toplam 42.9 Gy ve iki kez HT ile %69 tam cevap, oysa RT ile %46 tam cevap almıştır.

RTOG hipertermi komitesi hipertermi kalite ve güvenliği için üç boyutlu tümör değerlendirmesi, termometri, ısı ölçümü ve ısı haritası, tedavi planlarını geliştirmek için çalışmaktadır.

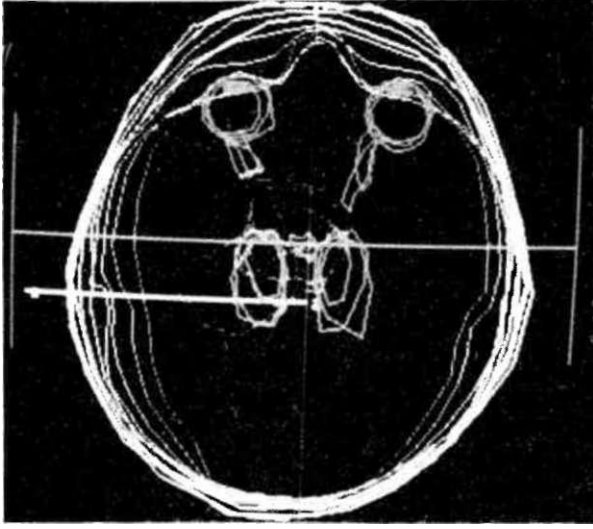
Sonuç olarak hiperterminin önümüzdeki dönemde büyük ve derin tümörlerde de olmak üzere kanser tedavisi protokollerinde geniş yer alması beklenmektedir.

Bilgisayarlı Tomografi Temelli Radyoterapi Simülasyonu (BTTRS) ve Üç Boyutlu Bilgisayarlı Planlama

Sistem bilgisayarlı tomografi görüntüleme, üç boyutlu bilgisayarlı planlama ve bilgisayarlı ışın sahası belirleme sistemlerinin net-work aracılığı ile sadece bu işlem için hazırlanmış fonksiyonları kapsar.

Bilgisayarlı tomografi görüntüleme sistemi dördüncü kuşaktır, ilk olarak hastanın tedavi pozusyonunda istenilen tümör, çevre doku ve heterojenite bölgelerinin çeşitli açılardan lokalizasyon görüntüleri alınır. Cihazda bulunan laser ışınları ile ilk uygun pozisyon alınarak daha sonradan set-up için bilgisayarlı ışın sahası belirleme işlemine yardım edilir.

Tomografiden alınan görüntüler ile tümör ve çevre doku lokalize edilerek "Beam's Eye View" yöntemi ile üç boyutlu olarak görüntülenir (Şekil 4). Dörtgen tedavi



Şekil 4. "Beam's eye View" yöntemi.

sahaları sistem işaretleyicileri ile belirlenebilirken irregüler alanlarda "Rubber band" tekniği kullanılır. Tümör, çevre doku ve laser ile alınmış referans noktalar kullanılarak bilgisayara alınan görüntü ve bilgiler masa ve açı değiştirilip tedavi sahasının santral aksı ve köşeleri ışın belirleme sistemi ile işaretlenir.

Yeni geliştirilen sistemler ile hasta tedavi masasında tedavi pozisyonunda tedavi olurken tedavi sahasının görüntüsü o anda alınabilir ve hasta set-up'ı önceki simülasyon ve planlama değerleri ile karşılaştırılır. Bu sayede hem daha emin bir tedavi yapılmakta, hem de gereksiz film ve zaman harcamalarından korunmuş olunur. Tedavi anında görüntüleme sistemleri tedavi makinalarına rahatlıkla takılabilen ve taşınabilen (15 kg'dan az) özelliktedir.

Bilgisayarlı tomografi görüntüleme sistemleri teşhis amaçlı tümör görüntülemesi için kullanıldığı gibi modern radyoterapi tedavi planlama sistemleri ile tümör ve çevre normal dokunun üç boyutlu görüntülemesi ve bu yapılar içinde 360 derece istenilen kesitte doz dağılımlarının çok kısa sürede hesaplanması mümkün olmaktadır (Şekil 5). Bu sistem sayesinde lokal hastalığın maksimum kontrolü ile ışınlanması istenmeyen normal dokularda minimum komplikasyon oranları arasında ki denge çok iyi saptanabilmektedir. Üç boyutlu bilgisayarlı tedavi planlama sistemi ile tomografi kesitlerinden elde edilen görüntüler üzerinde belirlenen tümör ve normal doku hacminin aldığı doz oranları, doz volüm histogramları çıkartılarak tümör kontrol olasılıkları ve normal doku komplikasyon olasılıkları hesap edilebilir. (14-27)

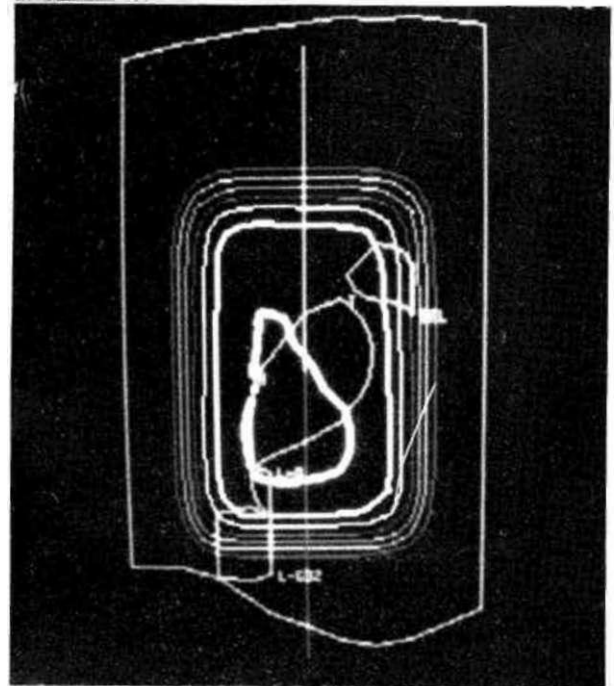
Biyolojik hedef volümler (BHV) tümör dokusu ve ışınlanması istenmeyen dokulardır. Hareketli hedef volüm (HHV) hasta planlaması, set-up ve akciğer, bağırsak gibi dokuların istem dışı hareketlerinden oluşan hedef

volüm hatasını da dahil eden hacimdir. Tedavi sırasında küçülen biyolojik hedef volüme göre yeniden hedef volümler saptanır. Önerilen tümör dozu, hedef dokuda verilmesi istenen dozun en düşük bulunduğu değerdir. Esas olarak tümör hacminin homojen ışınlanması istenir, fakat çoğu kez bu mümkün olmadığı için tümör volümünde ölçülen en düşük doz itibar alınır.

Geleneksel planlarda iki boyutlu düzlem üzerinde simülasyon filmleri ve elle çizilen grafilardan yararlanılarak çalışılmaktadır. Üç boyutlu değerlendirme ve inhomojen dokular arasında ki ilişki hesabı çok zor olmaktadır,

Üç boyutlu standart planlamada aynı tedavi sahası düzlemi üzerinde ki sahalardan yapılan ışınlamanın inhomojenite düzeltmesinde yapılarak ve aynı anda "Beam's Eye View" yöntemi ile değerlendirilmesine dayanır. Üç boyutlu noncoplanar planda aynı düzlem üzerinde olmayan, belli bir kural sınırlaması olmayan ve inhomojenite düzeltmesi yapılabilen tedavi planlamasıdır (24).

Bilindiği gibi çoğu ışın dozu hesaplamaları su fantomu üzerinde yapılmakta, oysa ışınlama hacmi içinde kemik, ayrıca akciğer, burun, larinks ve nazofarenks gibi hava bulunabilen dokulardan dolayı inhomojen ortam düzeltmeleri uzun süre aldığı için çoğu kez yapılamamaktadır. Ancak bu dokularda, ayrıca irregüler alan, tedavi sahasına konan bloklar nedeni ile doz değerleri %30 farklı olabilmektedir, inhomojenite düzeltmeleri üç boyutlu bilgisayarlı planlama üniteleriyle literatürde tarif edilen "Effective Path Length" ve "Delta Volume" yöntemleri ile daha kısa sürelerde hesap edilebilmektedir (18).



Şekil 5. Optik glioma için "y" ekseninde doz dağılımı örneği.

Tedavi pozisyonunda çekilen bilgisayarlı tomografi görüntüleme sırasında dört kenarlı alanlarda sistem laser işaretleri ile referans noktalar işaretlenir, irregüler sahalar için "Ruber Band" kullanılır. "Beam's Eye View" yöntemi ile her bir kesitte çizilen hedef volümler üç boyutlu görüntüledikten sonra tedavi girişleri istenilen düzlem ve açıda denir. Inhomojenite düzeltmeleri yapılır. Sistem her bir planlama için doz volüm histogram değerlerini saptar. Bu değerlerden entegre ve kümülatif doz volüm histogram grafikleri çizilerek ışınlanan doku volümlerinin oransal doz dağılımları saptanır. Genelde ışınlanan dokuda homojen olmayan bir ışınlanma vardır ve;

$$D_2' - D_2 + (V_1/V_2) \times (D_1 - D_2)$$

$$D_3' = D_3 + (V_2/V_3) \times (D_2' - D_2)$$

formülünden uniform doz volüm histogram değerleri bulunur(15).

Normal doku komplikasyon olasılıkları (Normal Tissue Complication Probability=NTCP) (102);

$$NTCP = (2\sigma)^{1/2} \int_{-\infty}^t e^{-t^2/2} dt$$

$$t = (D - TD_{50}/5(V)) / a(V)$$

$$TD_{50}/5(V) = TD_{50}/5 (1/V)^n$$

n=Geometrik düzeltme parametresi

$$a(V) = m^* \times TD_{50}/5(V)$$

m*=Doku nitelik, kinetik, biyoloji parametresidir. Bu formül ile elde edilen entegre komplikasyon olasılık grafiklerinden olasılıklar bulunur (16).

Tümör kontrol olasılığı (Tumor control Probability=TCP) aşağıda ki olasılık formülünden hesap edilebilir (28,29);

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{d} \right)^K}$$

TD50=%50 tümör kontrolü sağlayan doz

d=Uygulanmış doz

K=Tümör kontrol fonksiyon eğim parametresidir. Genelde tümör hacimi homojen ışınlanmadığı için esas volümün % 95 kısmının aldığı minimum dozdan hesaplamalar yapılır.

Steriotaktik Radyoterapi

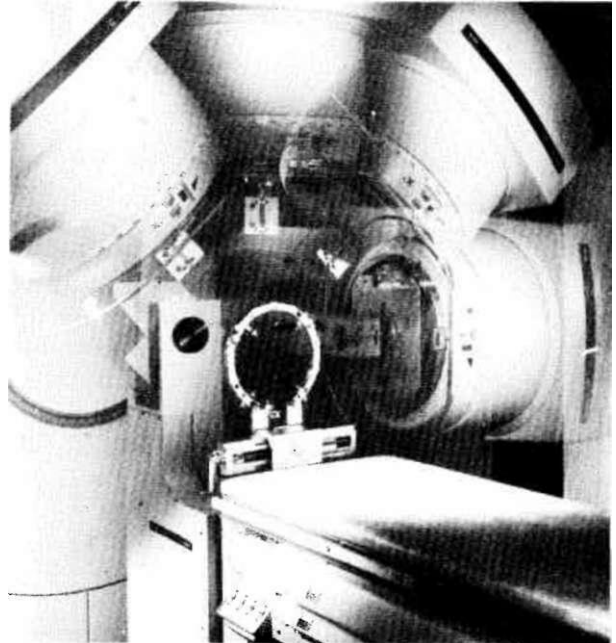
"Radiosurgery" (RS) deyimi orto voltaj x-ışınları ile küçük intrakraniyal hedeflerin üç boyutlu tedavisi için tarif edilmiş, daha sonradan kobalt, lineer hızlandırıcı, proton, alfa, nötron ışınlamaları ile tedavi içinde geçerli olmuştur (30). Genelde en fazla 30 mm çap ve 30

cm³ hacim lezyonlar için tek bir fraksiyonda uygulanır. Kafanın içinde bulunan hedef sabit olan ve sabitleyici görevi yapan iskelet yapı içine yerleştirilip çok sayıda kaynak (C0-60) veya birden fazla ark üzerinde sirküler hareket edebilen lineer hızlandırıcı, partiküler radyasyon ile üç boyutlu ve izosentrik olarak ışınlanır (Şekil 6).

Arterio venöz malformasyon (AVM), glial tümör, akustik nörinom, hipofiz adenomu, menenjiom, kraniyofarinjiom, metastazlar vbg. tedavi edilebilir. Hedef lokalizasyon, genişlik, koordinatların saptanması ve planlama, anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi görüntüleme ile yapılır.

Genel prensip olarak; hedef çok iyi saptanmalı, geometrisi bilinmelidir. Yuvarlak lezyonlarda daha kolay doz dağılımı elde edilir, irregüler hedefin şekline göre tedavi saha genişliği, koordinatı, sayısı ve süresi ayarlanır. Hedefin yanında ki sağlıklı dokuda çok küçük bir aralıkta (milimetre) doz gradientinin düşmesi istenir. Geniş çaplı tedavi sahalarında saçılan ışına bağlı olarak çevre doku ışınlanmasında fazla olmaktadır (31).

1-30 cm³ hacimli lezyonlarda daha etkilidir. Yüksek gradeli tümörlerde çevre doku infütrasyonu tedaviyi zorlaştırır. Dozun bir kerede verilmesi lokal kontrol sağlamakla beraber birden fazla uygulamaların plan hataları önlenmiş olur. Çeşitli kliniklerin kullandığı cihazlara göre tedavi alanları 3-50 mm çap ve hedef dozları 1000-5000 cGy arasında değişir. Tedavi saha şekil ve genişliği kollimatör silindirler ile sağlanır. Hedef ve çevre doku doz volüm histogramları üç boyutlu bilgisayarlı planlama sistemiyle saptanır. Bir futbol topunda gibi tedavi saha giriş ve çıkışlarının üst üste gelmemesi daha çok istenir.



Şekil 6. Steriotaktik radyoterapi sistemi.

AVM için anjiyografik tam cevap oranları %50-90 arasındadır (32,33).

Columbo (34) grade 1-2 astrositomlu vakaların %60-70'inde bilgisayarlı tomografi ile cevap saptamıştır.

Tedaviye bağlı baş ağrısı,ısı artışı,konvulsiyon, bulantı ve kusma olabilir. 12-24 ay sonra radyonekroza bağlı nörolojik hasar %2-10 arasındadır (35-36).

Halen literatürde yeterli sayıda çalışma ve standart protokoller olmamasına rağmen bu tedavi ile yakın gelecekte özellikle intrakraniyal tümörlerin cerrahisiz tedavisinde ilerlemeler olacaktır.

"Multileaf" Kollimatör

Bu sistem dört köşe olan klasik kollimatör sistemi ile ancak ikinci blok sistemi eklendikten sonra ve her tedavi planı için yeni blokların hazırlanıp kesilmesi ve sisteme monte edilmesi yerine, her biri yaklaşık 10 mm kalınlıkta ve 15-20 cm saha içine ilerleyebilen 50-60 adet ve istenilen şekilde hareket ettirilebilen çubuklardan oluşan kollimatör sistemidir. Bu sayede tümör hacminde yüksek oranda tümör kontrolü sağlanırken çevre sağlam ve kritik normal doku ışınlanması en aza indirilmektedir (Şekil 7).

Sistem her yeni tedavi için yaklaşık 10 saniyede 360 derece açıda bilgisayar ile şekil alabilir. Tedavi sırasında küçülen tümör hacmine göre yeniden kollimatör düzenlemesi yapılır. Her hastanın tedavi saha kollimatör planı bilgisayarda saklanarak bir komut ile çağrılır. Üç boyutlu bilgisayarlı planlamalar için ideal bir sistemdir. Kafanın dönmesi sırasında blokların düşmesi gibi tesbit etmek problemi yoktur. Bu sayede hastanın tedavi odasında bulunma süresi kısaltılmakla beraber bazı ağır blokların sekonder kollimatör sisteme yerleştirilmesi gereği kalkmaktadır (37-39).

Hiperfraksiyone Radyoterapi (HFRT)

Radyasyona erken ve geç cevap veren dokular ile neoplasmlar radyasyonun lethal ve sublethal hasarından etkilenirler. Fraksiyon dozunun azaltılıp toplam tedavi süresinin kısaltılmadığı hiperfraksiyone tedavide geç cevap veren dokular (spinal kord, kemik, böbrek, deri, kas) sublethal hasarı daha kolay onarabildikleri için tümör hücresinden daha az etkilenmekte ve oluşacak yan etkiler minimuma ulaşabilmektedir.

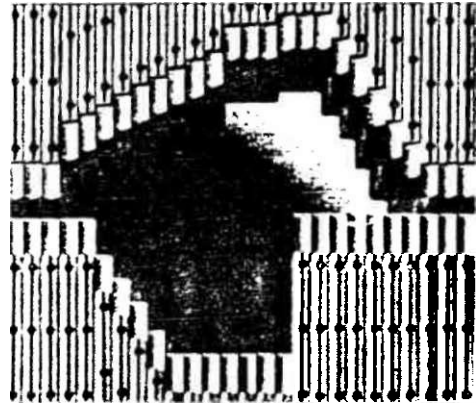
Hiperfraksiyone tedavide akut cevap veren dokuların(epitel yüzey ve membranlar, hematopoetik doku) cevabı da artmaktadır; ancak iyi bir bakımla bu etkiler tolere edilmektedir (40-43). Klinik bulgular, günlük iki kez 1.15-1.25 Gy'nin günlük tek doz 2 Gy'e eşit olduğunu veya günlük üç kez 0.85 Gy'nin yine günlük tek doz 2 Gy'e eşit olduğunu göstermektedir (40,43).

Hızlandırılmış hiperfraksiyone radyoterapi total tümör dozunu azaltmadan, fraksiyon başına verilen doz miktarını daha yüksek tutarak (160-300 cGy/fr) toplam tedavi süresini kısaltarak tedavi sırasında tümör hücre rejenerasyonunu daha fazla engelleyerek tümör kontrol oranını arttırmayı amaçlamaktadır. Genelde geç cevap

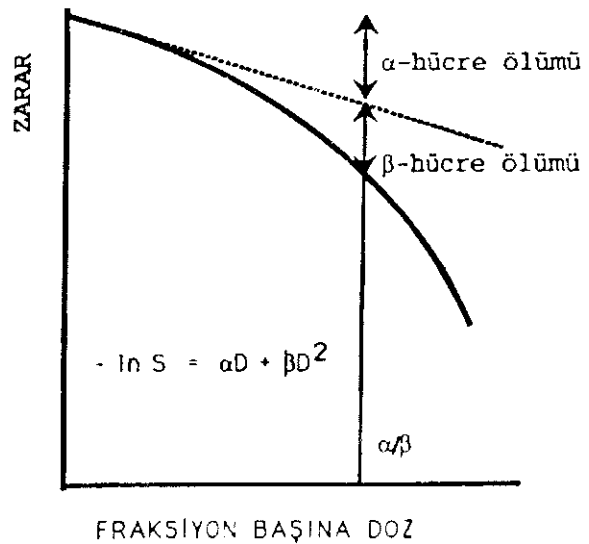
veren dokularda komplikasyon oranları hiperfraksiyone tedavi ile benzer olmakla beraber akut cevap veren dokularda komplikasyon oranları artabilir.Bu nedenle toplam verilen doz miktarının azaltılması düşünülebilir (44).

HFRT ve lineer kuadratik formül hakkında bir çok çalışma ve tecrübe elde edilmiştir (40,43,45-53)

Deneyisel olarak hücre kültürlerinde fraksiyon başına düşen doz miktarını değiştirerek hayatta kalıma karşı elde edilen değerler yerine konarak bir eğri çizilirse Şekil 8'de ki gibi bir grafik görülür. Bu hayatta kalım eğrisi formüle edilip matematik olarak açıklanırsa, radyasyon etkisi altında kalan hücre popülasyonunun tek vuruşta kendini yenileyemeyen komponenti (alfa ile ifade edilir) ile bir çok vuruştan sonra çoğalması duran, yani bu aralarda kendini yenileyebilen (beta ile ifade edilir) komponentin dikkate alınması gerekmektedir. Bu şekilde elde edilen eğrinin matematik formülü ise "Li-



Şekil 7. "Multileaf" Kollimatör



Şekil 8. Doza karşı lineer ve kuadratik sağ kalım eğrisi.

near Quadratic Survival Formulation" şeklinde ifade edilir ve;

$$\text{Log}_e S = \alpha \times d + \beta \times d^2$$

şeklinde yazılması gerektiği deneylerle saptanmıştır. Formül ve grafikte ki alfa, logaritmik olarak hücre ölümlerinin lineer olan ve kendini yenileyemeyen kısmıdır (LİNEER); beta, ancak artan dozlarda ölümlerle sonuçlanan, bu arada kendini yenileyebilen ancak gerekli doz birikimine (eşik) ulaştıktan sonra hızlı bir şekilde eğimi artarak hücre ölümüne yol açan ve radyasyonun öldürücü etkisinde daha önemli yeri tutan kısmı ifade eder (**KUADRATİK**); formüldeki "d" fraksiyon dozudur.

Işınlama sonrası oluşan geç etkilerin şiddeti, doz aynı akut etkiyi oluşturacak şekilde seçildiğinde fraksiyon başına düşen doz miktarına bağlı olarak değişir. Şayet fraksiyon dozu azaltılır ise geç cevap veren dokulara daha az hasar verilmiş olur.

Genelde akut cevap veren dokuların alfa/beta oranı yüksek (6-15 Gy) iken geç cevap veren dokuların daha düşüktür (1-7 Gy) (Tablo 1).

Yukarıda elde edilen eğrinin resiprokal total doza karşı her bir fraksiyonda ki doz miktarı değiştirilerek elde edilen ;örneğin akut cilt reaksiyonu eğrisi çizilebilir (Şekil 9). Bu eğrinin y eksenini kestiği nokta alfa, eğim ise beta x d olarak ifade edilir.

Beyin sapı gliomlarında Northern California Oncology Group en az 4 saat aralar ile günde iki kez 100 cGy'den 7200 cGy uygulayarak ortalama sağ kalım süresinde artış saptamış ve hiç bir vakada beyin sapı nekrozu gelişmemiştir (54).

Horiot (55), T2-3 orofarenks kanserlerinde 6-8 saat aralarla 2 x 115 cGy ve 1x200 cGy uyguladığında, sırasıyla 5 yıllık sağkalım oranlarını %57 ve %38 bulmuş, akut ve geç mukozit etkiler açısından anlamlı fark saptamamıştır.

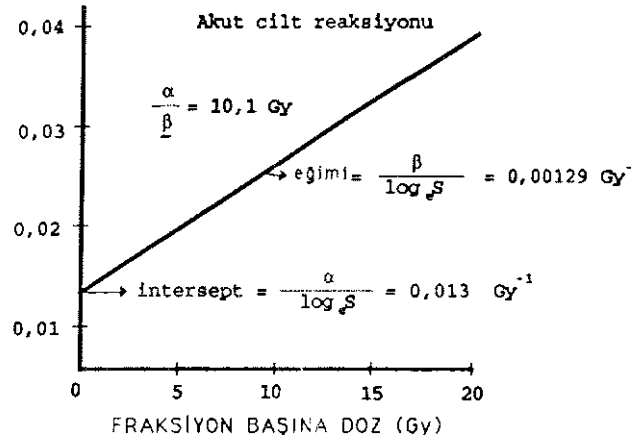
Edsmyr (56), T3-4 mesane kanserlerinde 4 saat aralarla 3x100 cGy .toplam 8400 cGy ve 1x200 cGy, toplam 6400 cGy uyguladığında tam cevap oranlarını sırasıyla % 65 ve % 36 , 5 yıllık sağ kalım oranlarını % 34 ve % 22 bulmuştur. Geç ciddi komplikasyonlardan

Tablo 1. Radyasyona cevap veren bazı dokuların α/β değerleri

Doku	α/β (Gy)
Akut reaksiyonlar	
Deri	9-12
Jejunum	6-10
Kolon	10-11
Testis	12-13
Kallus	9-10
Geç reaksiyonlar	
Spinal kord	1.0-4.9
Böbrek	1.5-2.4
Akciğer	2.4-6.3
Mesane	3.1-7

Resiprokol

total doz (Gray)



Şekil 9. Doza karşı resiprokal sağ kalım eğrisi.

bağırsak tıkanması, fistül ve kanamayı % 12 'ye karşılık % 5 olarak bildirmiştir.

Sonuç olarak hiperfraksiyone radyoterapi ile geç cevap veren dokularda komplikasyon oranları azalırken tümör kontrol oranları artırılabilir.

KAYNAKLAR

- Perez CA. Hyperthermia. PP of Radiation Oncology JB Lippincott Comp Phil 1992; 396-446,
- Welch WJ. Nuclear and nucleolar localization of the 72 000 dalton heat shock protein in heat shocked mammalian cells. J Biol Chem 1984; 259:4501-13.
- Sapareto SA. Thermal dose determination in cancer therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10:787-800.
- Van J. Hyperthermia, clinical experience with the sonotherm 1000, Labthermics Technologies, Inc 701 Devonshire Drive Champaign, Illinois 61820.
- Meyer JL. Hyperthermic oncology, Current biology, physics and clinical results. Pharmacol Ther 1989; 42:251-88.
- Perez CA. Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: A report by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16:551-8.
- Kapp DS. Stanford University institutional report, Phase I evaluation of equipment for hyperthermia treatment of cancer. Int J Hyperthermia 1988; 4:75-115.
- Arcengeli G. Hyperthermia trials, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14:93-109.
- Perez CA. Clinical trials with local (external and interstitial) irradiation and hyperthermia. Radiol Clin North Am 1989; 27:525-42.

10. Arcertgeii Q. Tumor response to heat and radiation: Prognostic variables in the treatment of node metastases from head and neck cancer. *Int J Hyperthermia* 1985; 1:207-217.
11. Kim JH. Combination hyperthermia and radiation therapy for malignant melanoma. *Cancer* 1982; 50:478-82.
12. Aritizabal SA. Combined interstitial Irradiation and localized current field hyperthermia: Results and conclusions from clinical studies. *Cancer Res* 1984; (Sup) 44:4757-60.
13. Vora NL. Interstitial thermoradiotherapy (IT) in recurrent and advanced malignant tumors. Seven years of experience. *Hyperthermic Oncology* 1989; 1:588-90.
14. Munzenrider JE. Numerical scoring of treatments plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:147-163,
15. Lyman JT. Optimization of radiation therapy.IV: A dose volume histogram reduction algorithm, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:433-6,
16. Burman C. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:123-135.
17. Kutcher GJ. Three dimensional photon treatment planning for carcinoma of the n?Svharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:169-82.
18. Wong JW. Role of inhomogenelty corrections In three dimensional photon treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:59-89.
- 19 Brown AP, Three dimensional photon treatment planning for Hodgkin's disease, *int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:205-15.
20. Dryzmala RE. Dose volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:71-8.
21. Leibel SA. Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:823-833.
22. Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:109-22.
23. Cola L. Three dimensional photon treatment planning in carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:183-92.
24. PTPCWG. The clinical three dimensional treatment planning studies: A prologue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:165-7.
25. Mohan R. A comprehensive three dimensional radiation treatment planning system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:481-95.
26. Sherouse GW. Computation of digitally reconstructed radiographs for use in radiotherapy treatment design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:651-8.
27. Jacky J. Testing a 3D radiation planning program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:253-61.
28. Goitein M. The probability of controlling an inhomogeneously irradiated tumor. Report of working group on the evaluation of treatment planning for particle beam radiotherapy. National Cancer Institue, Sep 1987.
29. Niemierko A. Optimization of 3D radiation therapy with both physical and biological end points and constraints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:99-108.
30. Colombo F. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery* 1985; 16:154-9.
31. Lutz W. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:373-81.
32. Betti O. Treatment of arteriovenous malformations with the linear accelerator. *Appl Neurophysiol* 1987; 50:262.
33. Colombo F. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1989; 24:833-40.
34. Colombo F. Radiosurgery using a 4 MV linear accelerator. *Acta Radiol* 1986; (Sup) 369:603-7.
35. Fabricant JI. Heavy charged particle Bragg peak radiosurgery for intracranial vascular disorders. *Radiat Res* 1985; 104:244-58.
36. Marks MP. Intracranial vascular malformations: Imaging of charged particle radiosurgery. *Radiology* 1988; 168:447-55.
37. Brahme A. Neutron beam characteristics from 50 MeV protons or beryllium using a continously variable multileaf collimator. *Radiother Oncol* 1983; 1:65.
38. Kallman P. Shaping of arbitrary dose distributions by dynamic multileaf collimation. *Phys Med Biol* 1988; 33:1291.
39. Takahaski K. Treatment planning system for conformation radiotherapy. *Radiology* 1983; 147:567,
40. Fowler JF. What next in fractionated radiotherapy. *British J Cancer* 1984; (Sup) 6:285-300.
41. Moss TW. Physical and biological basis of radiation therapy. *Radiation Oncology RT Results. The CV Mosby Comp Toronto* 1985; 1-57.
42. Perez CA. Biologic basis of radiation therapy .PP of *Radiation Oncology. JB Lippincott Comp Phil* 1987; 89-91.
43. Withers HR. Biologic basis for altered fractionation. *Cancer* 1985; 55:2086-95.
44. Fowler JF. The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62:679-94.
45. Arcangeli G. Multiple daily fractionations in radiotherapy: Biological rationale and preliminary clinical experiences. *Europ J Cancer* 1979; 15:1077-83.
46. Collis CH. The effect of dose rate and multiple fractions per day on radiation induced lung damage in mice. *The British J of Radiology* 1984; 57:1037-39.
47. Cox JD. Time dose and fractionation in radiation therapy. An historical perspective. *Front Radiat Ther One* 1988; 22:14-18.

48. Dale RG. A graphical method to simplify the application of the linear quadratic dose effect equation to fractionated radiotherapy. The British J of Radiology 1986; 59: 1111-15.
49. Dale RG. The application of the linear quadratic dose effect equation to fractionated and protacted radiotherapy. The British J of Radiology 1985; 58:515-528.
50. Dale RG. The application of the linear quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions and possible implications for treatments involving multiple fractions per day. The British J of Radiology 1986; 59:919-27.
51. Fowler JF. The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. The British J of Radiology 1989; 62:679-94.
52. Mills JA. Biological equivalence between fractionated radiotherapy treatments. The British J of Radiology 1989; 62:565-566.
53. Turesson I. The progression rate of late radiation effects in normal tissue and its impact on dose response relationships. Radiotherapy and Oncology 1989; 15:217-26.
54. Edwards MSB. Hyperfractionated radiation therapy for brain stem glioma: A phase I-II trial. J Neurosurg 1989; 70:691-700.
55. Horiot J. Time dose and fractionation in the radiation therapy of cancer. Front Radiat Ther Oncol 1988; 22:149-61.
56. Edsmyr F. Irradiation therapy with multiple small fractions per day in urinary bladder cancer. Radiother Oncol 1985; 4:197-203.