

# Jinekolojik Tümörlerde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Brakiterapi Deneyimi

Istanbul University Istanbul Medical Faculty's Experience in Brachytherapy for Gynecologic Tumors

**Işık Aslay, Gönül Kemikler, Seden Küçüçük, İsmail Özbay, Maktav Dinçer, Murat Okutan, Aydın Çakır, Bengül Seraslan, Merdan Fayda, Şule Karaman, Gökhan Töre**

*Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul*

## AMAÇ

Çalışmamız, Türkiye’de jinekolojik tümörlerin brakiterapisinde yıllar içindeki gelişmeler ve uygulamaların değerlendirilmesine katkı amacı ile yapıldı.

## GİRİŞ

Kliniğimizde brakiterapi uygulamaları 1933 yılında Prof. Dr. F. Dessauer gelişi sonrasında Ra 226 uygulamaları ile başladı. O dönem jinekolojik tümörlerde Manchester aplikatörleri ve küratif endometriyum kanserinde Heyman kapsülleri kullanıldı. İlk HDR cihazımız 1966 da gelen Co 60 kaynaklı Cathetron cihazıydı. Bu cihaz ile Fletcher aplikatörlerine geçildi. Daha sonra Cesium 137 kaynaklı LDR Curietron cihazı (ki uzun yatış süresi nedeni ile bu cihaz ile 30 yalnız 30 hasta tedavi edildi) ve Co 60 kaynaklı Curietron Cihazı kullanıldı. 1992 yılında HDR cihazları kullanım dışı kalması ve ekonomik sıkıntılar nedeni ile jinekolojik ve nazofareks TÖRE aplikatörleri kullanılarak Ir 192 tel kaynaklı LDR uygulamaları yapıldı. 1998 yılında Ir-192 kaynaklı Gammamed HDR cihazı alındı. 1998-2007 yılları arasında HDR ve LDR uygulamaları devam etti. Hasta yükü fazla olan kliniğimizde tek fraksiyon ile tedavi olanağı sağlayan LDR uygulamalar ağırlıklı idi. Ir 192 kaynaklı Gammamed 12i cihazı 1998-2009 yılları arasında aktif olarak kullanıldı. Bu dönemde teknik 2 boyutluydu. 2010 yılı sonunda Nucletron Cihazı alınarak 3D uygulamalara geçilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1970-2011 arası kliniğimizde tedavi gören jinekolojik tümürlü hastaların dökümanite edilen verileri değerlendirildi. Standart tedavi yaklaşımları, tedavi protokolleri, tedavi teknikleri, uygulanan dozlar (fizik doz, BED, EQD 200) incelenerek tablolar oluşturuldu.

## BULGULAR

Kliniğimize başvuran hastaların ~ %10’nu jinekolojik tümörler oluşturmaktadır. 1970-2011 yılları arasında 1851 serviks kanseri (%68 küratif, %32 postoperatif), 1152 endometriyum kanseri (%3 küratif, %97 postoperatif), 1980-2011 yılları arasında 87 vulva kanseri (%6 küratif, %69 postoperatif, %25 kurtarıcı), 72 vagina kanseri (%100 küratif) hastası tedavi edilmiştir. Serviks kanseri tanılı hastalarda küratif eksternal radyoterapi klinik ve radyolojik verilere göre L4 veya L3-pelvis alanından, kutu tek-

## OBJECTIVES

We aimed to evaluate the development and applications of brachytherapy for gynecologic tumors in Turkey.

## INTRODUCTION

In our department brachytherapy applications started with Ra226 after the arrival of Prof. Dr. F. Dessauer. In that period, Manchester applicators were used for gynecologic tumors and Heyman capsules for endometrial cancer patients. Our first HDR machine arrived in 1966 was Cathetron with Co60 source. With this machine Fletcher applicators were started to be used. Later on, LDR Criuetron machine with Cesium 137 ( because of the long application period, only 30 patients were treated with this machine) and Curietron machine with Co60 source were used. In1992; because HDR machines were out of order and cause of funding problems; gynecological and nasopharyngeal TORE applicators were used with Ir-192 sources for LDR applications. In 1998, Gammamed HDR machine with Ir-192 source was in use. Between 1998-2007 HDR and LDR applications continued. Because of the patient load LDR applications were mostly preferred, that gave us the opportunity for single fraction treatment. Ir-192 sourced Gammamed machine was used actively between 1998 and 2009. For this period, 2D technique was in use. At the end of 2010, 3D technique was implemented via Nucletron machine.

## MATERIAL AND METHOD

The documented data of patients diagnosed with gynecologic tumors and treated in our clinic between 1970 and 2011 were evaluated. Standard treatment approaches, treatment protocols, treatment techniques, applied doses (dose, BED, EQD200) were reviewed with tables.

## RESULTS

About 10% of the patients referred to our clinic were diagnosed with gynecologic malignancies. Between 1970 and 2011, 1851 cervical cancer patients (68% curative, 32% postoperative), 1152 endometrial cancer patients (3% curative, 97% postoperative) and between 1980 and 2011, 87 vulvar cancer patients (6% curative, 69% postoperative, 25% salvage), 72 vaginal cancer patients (100% curative) were treated. Curative external beam radiation therapy for cervical cancer was applied with box technique con-

niği ile karın altı yastığı kullanılarak prone pozisyonda, konformal olarak yapılır. Günde 1,8-2 Gy olacak şekilde küratif ışınlamalarda 50-50,4 Gy, postoperatif ışınlamalarda 45-50,4 Gy verilir. Brakiterapi eksternal radyoterapi tamamlandıktan sonra uygulanır. Küratif tedavide evreleme değerlendirmesi ve servikal kanal dilatasyonu 1993 yılından beri genel anestezi altında yapılmaktadır. LDR uygulamalarda ICRU-38 referans izodozuna ortalama 50 cGy/h ile toplam 20-30 Gy, HDR uygulamalarda ise A noktasına 2-5 fraksiyonda 20-30 Gy doz verilmiştir. Aralık 2010 dan sonra geçilen 3D uygulamalarda ise verilen doz HRCTV ye normalize edilmekte 7 Gy / 3 frk da riskli organ dozları gözetilerek (0.1cc, 1cc, 2cc dozları) ve DVH değerleri göz önüne alınarak optimizasyon ile planlanmaktadır. Postoperatif brakiterapi 2D planlarda 0,5 cm derinlikte 5 Gy/frk veya satıhta 6 Gy/frk, 3-5 fraksiyonda uygulanmıştır. 3D uygulamalarda CTV vagen kaf 1/3 üst bölümünü oluşturmakta normalizasyon CTV ye yapılmakta , yine riskli organ DVH verilerine göre optimizasyon yapılmaktadır. Doz CTV'ye 5-7 Gy/frk, 3-5 fraksiyonda olacak şekilde verilmektedir. Ayrıca eksternal radyoterapi ve brakiterapinin BED10 ve BED3 toplam dozları hesaplanır. Küratif tedavide BED10 değerinin 85-90 Gy, postoperatif tedavide 80-85 Gy, rektum BED3 değerinin maksimum 120 Gy, mesane BED3 değerinin maksimum 130 Gy olması hedeflenir. Küratif tedavide her hastada (medikal sorunu olmayan), postoperatif tedavide bulky tm, pelvik lenf nodu (+), cerrahi sınır (+), parametrium invazyonu (+) hastalarda konkritan kemoterapi 40 mg/m<sup>2</sup>/haftada olacak şekilde uygulanmaktadır. Pelvik lenf nodu tutulumu olan lokal ileri hastalarda profilaktik, paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastalarda küratif amaçla paraaortik alan ışınlaması 45 Gy + tutulmuş lenf nodlarına 10-12 Gy ek doz planlaması ile yapılmıştır. 3D planlamaya geçildikten sonra paraaortik alanların ışınlamasında IMRT tekniği ve 10 Gy eş zamanlı ek doz kullanılmakta, pelvik konformal alan ile birleştirilmektedir. Eğer over transpozisyonu söz konusu ise pelvik alan L5-S1 de kesilerek common iliac ganglionlar IMRT alan içine dahil edilmektedir. Küratif radyoterapi yapılan serviks kanseri tanılı hastalarda evreler göre 5 yıllık genel sağkalım radyoterapi ile E1-2a %76, E2B % 64, E3 %45, E4 25; konkritan kemoradyoterapi ile E1-2a 100, E2B %71, E3 %64, E4 %33'dür. Endometriyum kanseri tanılı hastalarda düşük riskli hastalarda tek başına postoperatif brakiterapi, orta-yüksek riskli hastalarda eksternal radyoterapi ve brakiterapi uygulanmıştır. 2009 yılından sonra orta risk grubunda brakiterapi, yüksek risk grubunda adj. kemoterapi sonrası cerrahi ve patolojik veriler de değerlendirilerek tercihan ERT+BT uygulanmaktadır. Seyrek de olsa cerrahi yapılamayan hastalarda ise küratif radyoterapi uygulanmaktadır. Eksternal radyoterapi L5-pelvis alanından kutu tekniği ile, konformal olarak yapılır. Günde 1,8-2 Gy olacak şekilde küratif ışınlamalarda 50-50,4 Gy, postoperatif ışınlamalarda 45-50,4 Gy verilir. Brakiterapi eksternal radyoterapi tamamlandıktan sonra uygulanır. Tek başına brakiterapi yapılan hastalarında LDR ile 0,5 cm'de 30-70 cGy/h referansında 70 Gy, HDR ile 0,5 cm veya satıhta 5-7 Gy/frk da 3-5 frk olarak uygulanmıştır. 3D uygulamalarda CTV vagen kaf 1/3 üst bölümünü oluşturmakta normalizasyon CTV'ye yapılmakta, yine riskli organ DVH verilerine göre optimizasyon yapılmaktadır.

formally with a treatment field including L4 or L3-pelvis in prone position with a belly board . The prescribed doses are for curative treatments 50-50.4Gy and for postoperative treatments 45-50.4 Gy with daily fractions of 1.8-2 Gy. Brachytherapy was applied at end of the external beam irradiation. Since 1993, anesthesia was used for staging and the dilatation of cervical canal in curative treatments. For LDR applications, a total dose of 20-30 Gy in mean 50 cGy/h to the ICRU-38 reference isodose and for HDR applications a total dose of 20-30 Gy in 2-5 fractions was referred to the A point. For 3D applications beginning from December 2011, the dose prescribed to HRCTV was 7 Gy in 3 fractions with optimization considering the doses of normal tissues at risk (doses for 0.1cc, 1cc, 2cc) and DVH values. For postoperative 2D-brachytherapy 5 Gy/fr in 0.5 cm depth and 6 Gy/fr in 3-5fractions at surface was applied. In 3D applications CTV was described as 1/3 proximal of vaginal cuff. The prescribed dose to the CTV was 5-7 Gy/fr in 3-5 fractions. Moreover; BED10 and BED3 doses of both external radiation and brachytherapy were evaluated. For curative treatment total BED10 was aimed to be 85-90 Gy and for postoperative treatment 80-85Gy; for rectum total BED3 was aimed to be 120 Gy and for bladder BED3 was 130 Gy. Concomitant chemotherapy was used as 40 mg/m<sup>2</sup> per week for each patient without comorbidities in curative treatment and for patients with bulky tumors, positive pelvic lymph node, positive surgical margin and parametrial invasion in postoperative treatment. A dose of 45 Gy to the paraaortic field was added to the treatment field for patients with locally advanced disease with proflactic intend and for patients with positive paraaortic lymph node with curative intend, with a 10-12 Gy boost dose to the extended lymph nodes. Since 3D planning systems were used, IMRT technique and 10 Gy simultaneous boost was implicated in the paraaortic field and adjoined to the pelvic field irradiation. If over transposition is the case, upper end of the pelvic field should be L5-S1 and common iliac lymph nodes should be in the IMRT field. The 5-year overall survival rates of cervical cancer patients who underwent curative radiotherapy in our clinic was 76% in FIGO stage 1-2A, 64% in stage 2B, 45% in stage 3 and 25% in stage 4. The 5-year overall survival rates of cervical cancer patients who underwent concomitant chemoradiotherapy 100% in FIGO stage 1-2A, 71% in stage 2B, 64% in stage 3 and 33% in stage 4. For patients diagnosed with low risk endometrial carcinoma postoperative brachytherapy and for medium-high risk group external beam irradiation and brachytherapy were applied. After year 2009 for medium risk endometrial cancer we applied postoperative brachytherapy and for high risk group adjuvant chemotherapy followed by optional external beam irradiation and brachytherapy were applied. Rarely for inoperable patients curative treatment was used. External radiotherapy was applied with box technique conformally with a treatment field of L5-pelvis. For curative treatments 50-50.4 Gy and for postoperative treatments 45-50.4 Gy in 1.8-2 Gy daily fractions were applied. Brachytherapy starts at the end of the external beam irradiation. For patients treated only with brachytherapy a total dose of 70 Gy was delivered in reference dose of 30-70 cGy/h at 0.5 cm depth with LDR and with HDR 5-7 Gy/fr for 3-5 fractions was delivered at surface or 0.5 cm depth. In 3D applications CTV was de-

Postoperatif tedavide toplam BED10 değerinin 70-80Gy, rektum BED3'ün maksimum 120 Gy, mesane BED3'ün maksimum 130 Gy altında kalmasına dikkat edilir. Kliniğimizde postoperatif radyoterapi yapılan endometriyum hastalarında 5 yıllık GS E1 de %91, E2 de %80, E3 de %72'dir. Kliniğimizde postoperatif amaçla tedavi edilen vagina kanseri hastası yoktur. Küratif tedavide serviks kanseri protokolleri kullanılmaktadır. Alt 1/3 lokalizasyonlu hastalarda inguinal bölgeler de tedaviye alınmaktadır. Ayrıca brakiterapide hastaya özgü tedavi amacı ile mold uygulamaları gereğinde interstisyel tedaviler eklenerek yapılmaktadır. Vulva kanseri hastaları ise sıklıkla postoperatif veya kurtarıcı tedavi amacı ile başvurmuştur. Eksternal radyoterapi 2D planlamalarda vulva ve bilateral inguinal alanları içeren ön-arka alanlardan oluşmuştur. Pozitif lenf nodu var ise pelvis bölgesi de ışınlanır. Doz 1,8 Gy/frk, toplam 45-50,4 Gy olarak verilir. Pozitif lenf nodu var ise bu alana uygun enerjide elektron kullanılarak 10-14 Gy ek doz uygulanmıştır. Genelde ileri yaş ve morbiditeleri olan hastalar oldukları için konkomitan kemoterapi yapılamamaktadır. 2009 yılından itibaren bu hastalarda IMRT tekniği ile ışılama tercih edilmekte ve alan anatomisi nedeniyle varolan set-up problemleri de ortadan kaldırılmış olmaktadır. Vulva ca nedeni ile postoperatif radyoterapi yapılan hastalarımızda 3 yıllık genel sağkalım %66 dır. Kliniğimizde 1984-2011 yılları arasında 31 jinekolojik hastaya kurtarıcı brakiterapi uygulanmıştır. Bireysel tedaviler olması nedeni ile aplikasyon şekli her hastada farklıdır. İnterstisyel, intrakaviter, mold ve bunların kombine uygulamaları yapılmıştır. Doz daha önce yapılan tedavilere göre değişmektedir. Kurtarıcı tedavi sonrası 5 yıllık genel sağ kalım oranımız %42 dir.Son yıllarda postoperatif hastalarda ve paraaortik alanların ışınlanmasında IMRT tercih edilmektedir.

## SONUÇ

Jinekolojik tümörlerin tedavisinde brakiterapi tedavinin önemli bir komponentidir. Kliniğimizde 1933 yılından itibaren günümüze kadar jinekolojik tümörlerin brakiterapi uygulamaları değişiklikler göstermekle birlikte tedaviler daima güncel kriterlere göre yapılmıştır. Ve dolayısıyla önemli bir bilgi birikimi ve deneyim oluşmuştur.

scribed as 1/3 proximal of vaginal cuff and the dose optimization was made in consider to the doses of normal tissues at risk (doses for 0.1cc, 1cc, 2cc) and DVH values For postoperative treatments BED10 was targeted to be 70-80 Gy, BED3 for rectum 120Gy and BED3 for bladder to be 130 Gy at maximum. The 5-year overall survival rates of endometrial cancer patients who underwent curative radiotherapy in our clinic was 91% in FIGO stage 1, 80% in stage 2 and 72% in stage 3. In our clinic we had no patients diagnosed with vaginal carcinoma treated postoperatively. Curative treatment guidelines were similar to the guidelines for cervical cancer. For patients with primary tumors localized at the distal 1/3 of vagina, inguinal regions were added to the treatment fields and to individualize the interstitial treatment mold applications were used. Patients with vulvar cancer are mostly referred to our clinic for postoperative or salvage treatments. External irradiation field includes the vulva and bilateral inguinal regions in 2D planning. Pelvic field irradiation is added to the treatment field in the presence of positive lymph node. A total dose of 45-50.4 Gy in 1.8 Gy per fraction is delivered. In the presence of positive lymph node, 10-14 Gy boost is administered. As patients were mostly elderly and with comorbidities concomittant chemotherapy could not be applied. Since year 2009 we preferred IMRT technique in these patients, thus we could reduce the set-up problems due to the anatomy of the irradiated field. The 3- year overall survival rate in vulvar cancer patients, who had postoperative irradiation was 66%. In our clinic; between 1984 and 2011, 31 patients with gynecologic malignancies were treated with salvage brachytherapy. Since individualized treatments have been used, application type was different for each patient. Interstitial, intracavitary, mould applications and combination of them were used. Dose varied according to the prior treatment. The 5-year overall survival after salvage treatment was 42%. Recently, IMRT is preferred for postoperative patients and paraaortic field irradiation.

## CONCLUSION

Brachytherapy is an essential part of the treatment for patients diagnosed with gynecologic malignancies. Although since 1933 brachytherapy applications varied in our clinic; treatments were applied according to the current guidelines, therefore an extensive experience and knowledge were built.

## JİNEKOLOJİK TÜMÖRLERİN TANILARA VE TEDAVİ YÖNTEMLERİNE GÖRE DAĞILIMI

Merkez: İ. Ü. İTf Radyasyon Onkolojisi , İ. Ü. Onkoloji Enstitüsü

Kliniğin toplam hasta sayısı:105000

Jinekolojik tm. Hasta sayısı:10500 (%10) 1970-2011

Cihazlar:EBRT→ 4 adet LinAc (Satürn, Oncor,Clinac, Rapidarc)

1 adet Cyberknife

1 adet Co60 (Cyrus)

BT→ Nucletron(Ocak 2010)

Serviks ca 1851 (1970-2011)	Endometrium ca 1152(1970-2011)	Vulva ca 87 (1981-2011)	Vagina ca 72 (1980-2011)
Küratif 1265	Küratif 36	Küratif 5	Küratif 72
Postoperatif 586	Postoperatif 1116	Postoperatif. 60 Yineleme 22	Postoperatif. -

1

## Serviks kanseri

PROTOKOL	KÜRATİF	POSTOPERATİF
<b>EKSTERNAL RT</b>	Doz/frk Yöntem (2D-3D) 50-50.4 Gy/25-28 frk 2004 sonrası 3D	45-50.4 Gy/25-28 frk 2004 sonrası 3D
<b>Kemoterapi</b>	Egzamanlı Adjuvan Kür sayısı: 40 mg/m <sup>2</sup> - 2-6 (4)	40 mg/m <sup>2</sup> - 2-6 (4)
<b>Brakiterapi</b>	Doz hızı: Frk dozu/ sayısı: Cihaz Yöntem (2D-3D) LDR (1992-2007), HDR (1970-92; 1998-2011) LDR: 15-30 (20) Gy/1-2 frk HDR: 15-30 Gy (2-5 frk) Gammamed, NUCLETRON 2D; 2010 ..3D	LDR (1992-2007), HDR (1970-92; 1998-2011) LDR: 15-30 (20) Gy/1-2 frk HDR: 15-30 Gy (2-5 frk) Gammamed, NUCLETRON 2D; 2010 ..3D
<b>BED10</b>	Toplam Brakiterapi HDR 110±15 ; 77±6 20-35 (30 Gy)	HDR 85±10 20-30 (25Gy)
<b>EQD 200</b>	90 Gy	70 Gy
<b>Rektum</b>	Doz BED3 90-160 Gy (120 Gy) ;	90-140 Gy (120 Gy) ;
<b>Mesane</b>	Doz BED3 90-160 Gy (140 Gy) ;	90-150 Gy (130 Gy) ;

2

## KORPUS KANSERİ

PROTOKOL	KÜRATİF	POSTOPERATİF
<b>EKSTERNAL RT</b>	Doz/frk Yöntem (2D-3D) 50-50.4 Gy/25-28 frk	45-50.4 Gy /25-28 frk 2004 sonrası 3D
<b>Kemoterapi</b>	Kür sayısı -	Kötü histolojide postop (RT öncesi) 2-6 kür
<b>Brakiterapi</b>	Doz hızı: Frk dozu/ sayısı: Cihaz Yöntem (2D-3D) Hayman kapsülleri (Ra-226) HDR	LDR (1992-2007), HDR (1970-92; 1998-2011) LDR: 15-30 (20) Gy/1-2 frk HDR: 18-30 Gy (3-5 frk) Gammamed, NUCLETRON 2D; 2010 ..3D
<b>BED10</b>	Toplam Brakiterapi 85-90 Gy Tek braki ... A noktası 60 Gy Kombine ...A noktası 30 Gy	70-80 (75 Gy) 30-40 (35 Gy)
<b>EQD 200</b>		60-70 (65 Gy) 20-30 (25 Gy)
<b>Rektum</b>	Doz BED3	90-120 (100 Gy)
<b>Mesane</b>	Doz BED3	90-130 (110 Gy)

3

## VULVA KANSERİ 1

1981-2011	Hasta sayısı (87)	%
Yaş	25-83 (65)	
Cerrahi tip		
Postoperatif	60	%69
Yineleme	22	%25
Inop	5	%6

**RT dozu : 45- 50.4 Gy /25-28 frk**  
**İnguinal boost : 10-14 Gy**  
**Teknik : 2D, 3D,IMRT**  
**Brakiterapi: 2. seri uygulamalarda , doz bireysel**  
**Eş zamanlı Kemoterapi: Standard (-), bireysel**

4

## Vagina kanseri

PROTOKOL	KÜRATİF	POSTOPERATİF
<b>EKSTERNAL RT</b>	Doz/frk Yöntem (2D-3D) 50-50.4 Gy/25-28 frk 2004 sonrası 3D	-
<b>Kemoterapi</b>	Egzamanlı Adjuvan Kür sayısı: 40 mg/m <sup>2</sup> (20 hastada) - 2-6 (4)	-
<b>Brakiterapi</b>	Doz hızı: Frk dozu/ sayısı: Cihaz Yöntem (2D-3D) LDR (1992-2007), HDR (1970-92; 1998-2011) LDR: 15-30 (20) Gy/1-2 frk HDR: 15-30 Gy (2-5 frk) Gammamed, NUCLETRON 2D; 2010 ..3D	-
<b>BED10</b>	Toplam Brakiterapi 74-110 (85 Gy) 20-35 (30 Gy)	-
<b>EQD 200</b>	70 Gy	-
<b>Rektum</b>	Doz BED3 90-160 Gy (120 Gy) ;	-
<b>Mesane</b>	Doz BED3 90-160 Gy (140 Gy) ;	-

5

## JİNEKOLOJİK TÜMÖRLERDE KURTARICI RADYOTERAPİ

1984-2011; 31 hasta

UYGULAMA YÖNTEMİ	Hasta sayısı	%
İnterstisyel	8	26
Mold	10	32
İ+M	8	26
İntrakaviter	5	16
LDR	28	
HDR	3	

2. Kurtarıcı tdv 5 hasta

6