

Serviks ve Endometrium Kanserinde Brakiterapi

Görkem AKSU

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kocaeli

Giriş

Brakiterapi uygulamaları aşağıdaki 4 ana başlık altında değerlendirilebilir:

1. İntrakaviter uygulamalar: Radyoaktif kaynakların vücut boşluklarına yerleştirilmesiyle yapılan tedavi şeklidir.
2. İnterstisyel uygulamalar
3. İntravasküler uygulamalar
4. Yüzey uygulamaları

Serviks Brakiterapisi

Serviks kanseri dünyada kadınlarda görülen kanserler türleri arasında dördüncü sıradadır. Kadınlarda, kanserden dolayı ölüm sıralamasında yine dördüncüdür. 5 yıllık sağ kalıma bakıldığında evrelere göre oranlar %84-93 EI, %73-75 EII, %59-68 EIII, %35 EIV gibidir.

Tedavi Şekli

Eksternal Radyoterapi sonrası Uretrovajinal Brakiterapi (Low Dose Rate (LDR), High Dose Rate (HDR), Pulse Dose Rate (PDR)) uygulanmaktadır. İdeal olan; Eksternal RT ile brakiterapi tedavilerinin toplam 8 hafta içinde tamamlanmasıdır. Bu nedenle bazı merkezler, brakiterapiye eksternal RT devam ederken başlamaktadır. Ancak, bu durumun en önemli sakıncası, tümör henüz tam küçülmeden uygulanan brakiterapide, bulky tümör varlığı durumunda tümöre yeterli doz verilememesidir. (Özellikle doz, A noktasına tanımlanı-

yorsa). Ayrıca brakiterapi verilen gün, KT verilmemesi önerilir.

Uretrovajinal Brakiterapi

Uretrovajinal Brakiterapi, servikal tümörlerin tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır.

Dimopoulos ve ark; D100>67 GY ve D90>86GY alındığında lokal kontrolün %90 olduğunu göstermişlerdir.

Pötter ve ark; eksternal radyoterapi sonrası takiben HRCTV'e (D90>85GY) 4x7Gy ile verilen HDR brakiterapi ile yüksek oranda lokal kontrol sağlandığını göstermişlerdir.

İridyum-192

Brakiterapide kullanılan en yaygın radyoaktif kaynaktır. Ir 191(n-g) Ir192 bozunmasıyla elde edilir. Ortalama enerji 370 keV'dir. Yarı ömrü 73.85 gündür ve HVL: Dokuda 6cm kurşunda 2.5 mm'dir. Kullanım şekli Tel, firkete, siddir.

Aplikatör Seçimi

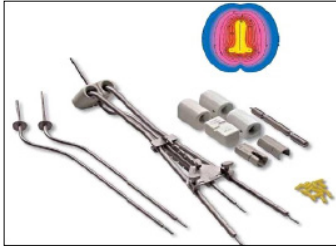
Brakiterapi uygulamasında radyoaktif kaynakla birlikte aplikatör önemlidir. Serviks kanseri tedavisinde intrakaviter (tandem+ovoid, ring, silindir) aplikatörler kullanıma uygundur. Bazı çalışma grupları hastalara özel mold aplikatörlerin uygunluğunu savunmaktadır. Bunu dışında büyük tümörlerde ve parametrium tutulumlarında intestinal brakiterapi endokaviter brakiterapiye birleştirilebilir. Fransada geliştirilen ve uterin tandem ile vajinal silinidiri kombine ederek 8 kanal içeren yeni bir aplikatör mevcuttur.

Aplikatör Çeşitleri ve Uygulanması

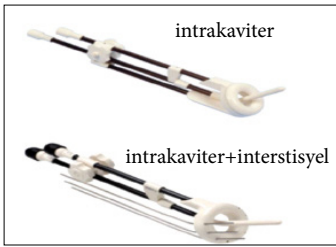
Modern ticari aplikatörler farklı sunumlarla karşımıza çıkmaktadır (Manchester style, Fletcher Style vb.) Bu aplikatörler farklı radyoaktif kaynaklarla kullanılabilirler (Cs-137, Ir-192 vb). Bu aplikatörlerin çeşitli türleri olduğu gibi CT ve/veya MR uyumludurlar. Farklı türdeki aplikatörlerin birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Farklı aplikasyon teknikleri birçok çeşitlilikler içerir:

farklı anatomi ve patolojik durumlar, vajinal kaynak büyüklüğü ve formu, vajinal kaynak aralıkları, uzunluk, eğrilik, intrauterin katater açısı, ovoid/ring arandaki geometri, rektum ve mesaneyi uzaklaştırma kapasitesi belirleyici özellikleridir.

Genel ya da spinal anestezi altında yapılmaktadır. Hastaya dorsal lithotomy pozisyonu verilir. Sonda mesane dozunun hesaplaması için ICRU da rapor edildiği gibi girilir. Mesane balonu radyopak madde ile doldurulur (7 cm³). Vajinal spekulum yerleştirildikten sonra hysterometre ile serviks uzunluğu ölçülür. Perforasyon mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Perforasyonda en yaygın durum, tümörün serviksi deforme etmesidir. Perforasyon durumunda tedaviyi kesmek veya devam etme konusunda karar verilmelidir ve perforasyon antibiyotik vb ile tedavi edilmelidir.



1- Tandem + 2 Ovoid



2- Ring tandem



3- Nice jinekolojik aplikatör

Brakiterapi Teknikleri

ICRU'nun 38 No'lu Raporu'na göre, geniş klinik deneyime dayalı üç temel sistem serviks kanseri tedavisi için geliştirilmiştir:

- Stockholm Sistemi
- Paris Sistemi
- Manchester Sistemi

1938 yılında tanıtılan Manchester Sistemi, orijinal Paris Sistemi'nden türetilmiş ve en yaygın kullanılan sistemdir. (Tod ve Meredith 1938)

Geçmişte tüm klasik brakiterapi teknikleri Ra-226 kullanılarak uygulanıyordu. Günümüzde ise kaynak olarak IR-192 kullanılmaktadır. Birçok aplikatör sistemleri (katı, esnek plastik yada metalik) HDR-LDR-MDR-PDR brakiterapi için uygundur.

Aplikasyon teknikleri:

- Paris (intrauterin katater+corks/ovoids),
- Manchester (intrauterin katater+ovoids)
- Stokholm (intrauterin katater+plate)
- Houston Tekniği
- Vienna Tekniği

Klasik Paris Sistemi

Düşük doz hızı ile intrakaviter ışınlamada Radium kullanılmıştır (1951). 3 vajinal kaynak (kolpostat) ve 3 radyum tüpünden ibaret bir intrauterin kaynak kullanılır. Kaynakların şiddeti 10–15 mgRa. Vajinal kaynakların aktivitesinin, uterus kaynaklarına oranı 0.66–1.5 arasında değişir. Işınlama süresi 6–8 gündür. Uygulamanın radyum miktarı 4500–9000 mgh (yaklaşık 7000 cGy) Paris sisteminden kaynaklanan modern afterloading teknikleri;

- IGR (Institut Gustave-Roussy)
- Creteil,
- Saint -cloud

Creteil Tekniği

Pierquin ve Marinello tarafından geliştirildi. Target volüm, tümör ölçüsüne bağlı olmayan sabit bir anatomik yapıyı içerir ve bu volümü bütünüyle saran fiziksel bir referans izodoz kullanılır. Tedavi volümü, serviks proksimal parametria ile, üst üçte bir vaginayı ihtiva eder Ir-192 kaynak telleri kullanılır. Vajinal mold kullanılır Afterloading cihazı kullanılmaz. Manuel uygulama yapılır Doz, günde 400 cGy'lik referans izodozunda 6000 cGy'dir.

Saint - Cloud Tekniği

Delouche ve Gest tarafından geliştirildi. Plastik aplikatörler kullanılır. Üç delikli, üç ebatlı bir uterin kate-

ter ve 2 ovoidi vardır. Cs-137 kaynakları kullanılır. Bir tek uterovajinal uygulama Büyük tümörlerde fraksiyone olabilir. Curietron afterloading cihazı kullanılır.

Stockholm Tekniği

Gösta Forsell (1914) ile başladı, Heyman ile geliştirildi. Kottmeir ve arkadaşları tarafından yürütüldü. Teknik; klinik deneme, tedavi edilmiş hastaların histolojik muayeneleri ve dikkatli gözlenmeleri üzerine kurulmuştur. Tipik radyum uygulamasıdır. Tedavi hastanın kişisel durumuna bağlıdır. 3 hafta ara ile 2 veya 3 Ra uygulamasıdır. Vajinaya 60–80 mgRa, uterusu 53–47 mgRa uygulanır

Manchester Sistemi

1930'lu yıllarda, radyoaktif kaynakların bir implant planında heterojen olarak dağıtılarak, imlant planından 0.5 cm mesafedeki paralel planda homojen bir doz dağılımı elde etmek amacıyla radyum kaynakları için geliştirilmiştir. Sistemin kaideleri değiştirilmeksizin, diğer radyoaktif kaynak implantları için (Au-198, Ir-192, Cs-137) kullanılabilceği kanıtlanmıştır. Kaynak şiddeti olarak genellikle mgRa eşdeğeri kullanılır. Diğer sistemlere göre daha homojen doz dağılımı verir.

A Noktası

Manchester dozimetri sisteminde endokaviter brakerapi uygulamalarında dozun belirlendiği noktadır. İntrauterin tüpünün flanşından ve ovoidlerin üst yüzeyinden 2 cm yukarısında, 2 cm sağ ve solunda yer alan noktadır (Şekil 4). Pratikte 2 A noktası vardır. A-Right (AR) ve A-Left (AL). Bu noktalarda dozlar farklı olabilir.

A noktası, minimum target dozunu (sağ ve sol A noktası arasındaki minimum doz), maksimum sağlıklı doku dozunu (sağ ve sol A noktaları arasındaki

maksimum doz) göstermektedir. Ayrıca, bu noktaların dozlarının ortalaması target dozunu göstermektedir. Anatomik olarak arteria üterea ile ureterin çaprazlandığı noktadır. Sistemin dozimetri noktası A noktasıdır. A noktası anatomik bir nokta olmayıp geometrik bir noktadır. Ayrıca, radyasyon nekrozlarının meydana geldiği ilk nokta olup hastalıklı doku için minimum doz, sağlıklı doku için de maksimum dozunu ifade eder.

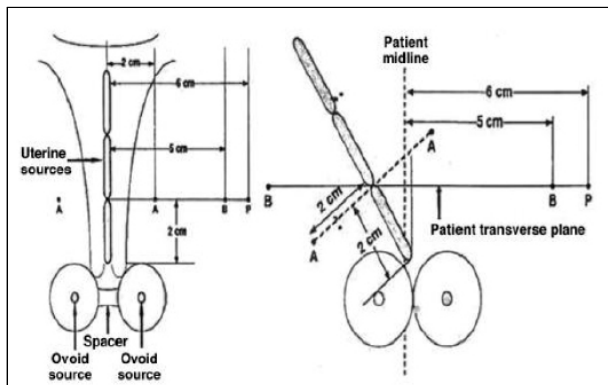
B Noktası

B noktası, uterin tüpün flanşından ve ovoidlerin üst yüzeyinden 2 cm yukarıda ve 5 cm sağ ve solda yer alan noktadır. Bu nokta A noktasının 3 cm lateralinde bulunmaktadır. Distal parametrium dozunu sağlamak için kullanılır. Eşdeğer kaynak aktivitesi, kaynak düzenlenmesi ve A noktasında tanımlanan doz için tedavi zamanları hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir. B noktası ise, çok daha stabil bir noktadır ve pelvisteki lateral yapılarıdaki dozunu gösterir. Tanımlanan A noktası hastanın anatomik yapısına bağlı olarak istenmeyen düşük veya yüksek dozlara neden olabilir. Kaynak yerleşimindeki dönüklükte sağ ve sol A noktasının dozunu etkilemektedir.

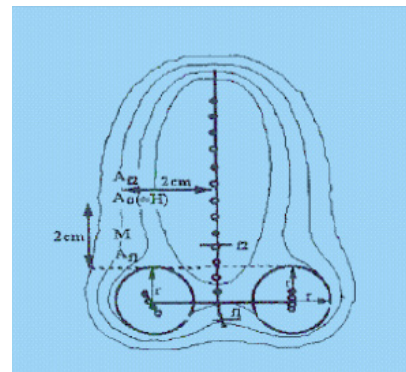
H Noktası

H noktası, ovoid kaynaklarını birleştiren çizginin orta noktasından tandem boyunca ovoid yarı çapı +2 cm uzaklıkta ve 2 cm lateralde belirlenen noktadır. H noktası bulma, ovoidlerin orta dwell pozisyonlarını birleştiren bir doğru çizimle başlar. Bu doğrunun tandemle kesim noktasından ovoidlerin çapı +2 cm yukarı çıkılır. Bu noktanın 2 cm lateralinde yer alan noktalar H noktalarıdır.

H noktasının belirlenmesinin amacı; A noktasının belirlenmesinde referans rolü olan intrauterus tandem flanşının radyografik olarak belirlenmesindeki zorluklar, Flanşın istenen yerinde olmamasına bağlı koordinat farklılıkları, A noktası belirlenmesindeki bu zorluklar ve anatomik yapıya bağlı olarak bu noktalardaki dozların



Şekil 4. Manchester Sistemi A ve B noktaları.



farklılık göstermesi nedeniyle A noktası ile birlikte, doz hastaya göre belirlenen hacimde referans izodozla tanımlanması gerekir. Hastaya uyan target hacminin eni, boyu ve genişliği önemlidir.

Houston Teknik

G.Fletcher geliştirdi. Hastalığın volümü tedavi şemasının seçiminde temeldir. Tedavi genellikle, parametrial lenf nodülleri ve diğer pelvik organların bölgesel kontrolünü elde etmek için, eksternal tedavi ile başlar, sonra intrakaviter tedavi yapılır. İntrakaviter tedavinin amacı, komplikasyon risklerini arttırmaksızın rezidual tümörü bütünüyle tedavidir ve genellikle 2 aşamalıdır. Eksternal – İntrakaviter tedavi doz oranları birbirine bağlıdır

Eksternal + İntrakaviter doz toplamı 9000–10000 cGy. Orijinalde Radyum kaynakları, bazı Avrupa ülkelerinde Cs-137 kaynakları kullanılır. Aplikatör olarak Fletcher Aplikatörü olarak isimlendirilen bir uterus rijid aplikatör ve silindirik vajinal aplikatör (Fletcher ovoidleri) kullanılır. Eksternal tedavi ile 40–50 Gy, intrakaviter ile 20–30 Gy verilir.

ICRU Sistemi

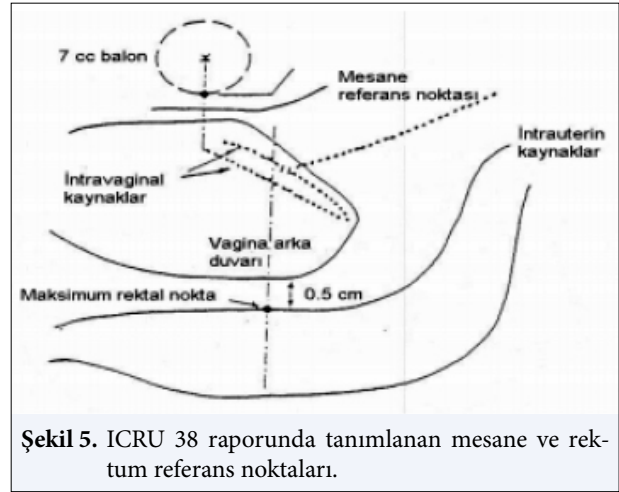
Jinekolojik İntrakaviter Brakiterapide Rapor için Gerekli Bilgiler:

- Tekniğin Tanımı
- Total Referans Air Kerma Referans Volümün Tanımı
 - Eğer doz 60 Gy'den Farklı ise
 - Referans Volüm Ebatları (H, W, T)
- Referans Noktalardaki Absorbe Doz
- Zaman- Doz Şeması
- Referans Noktalarındaki Doz
 - Mesane Ref. Noktası
 - Rektum Ref. Noktası
 - Lenfatik Trapozoid
 - Pelvik Duvar Ref. Noktaları
- Zaman- Doz Şeması
 - Doz-Hızı
 - Aplikasyonlar arası süre
 - External Tedavi ile aradaki süre
 - Aplikasyon Tedavi Süresi

Mesane ve Rektum Referans Noktaları

Mesane Referans Noktası

ICRU 38 raporuna göre mesane referans noktasını belirlemek için bir foley kateter kullanılmaktadır. Kate-



Şekil 5. ICRU 38 raporunda tanımlanan mesane ve rektum referans noktaları.

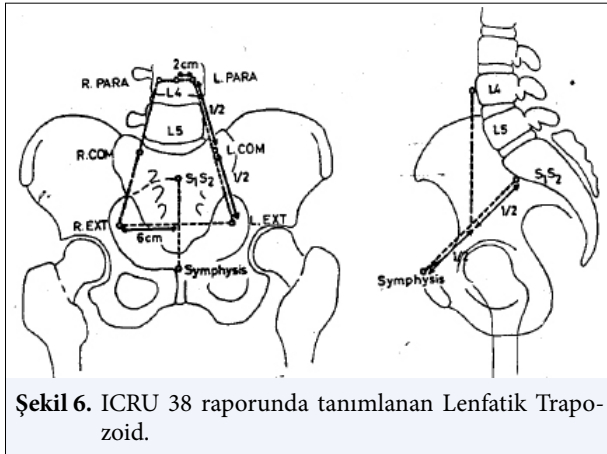
ter (balon) 7 cc'lik radyoaktif sıvıyla doldurularak şişirilir ve mesane boynuna kadar aşağıya çekilir. Mesane referans noktası, yan radyogramlarda balonun merkezinden çizilen ön arka çizginin balonun arka yüzüne kestiği noktada, ön arka radyogramlarda ise balonun merkezi alınır.

Rektum Referans Noktası

ICRU 38 tanımına göre rektum referans noktası yan radyogramlarda intrauterin kaynağın alt ucundan ya da intravajinal kaynağın ortasından bir ön ve yan çizgi çizilir. Referans nokta bu çizgi üzerinde vajinal arka duvarın 5 mm arkasındadır. Ön arka filmde bu referans noktası intrauterin kaynağın en alt ucu veya intravajinal kaynakların orta noktası alınır. Arka vajinal duvarı belirlemek ve rektumu kaynaklardan uzaklaştırmak için rektal retraktör kullanılır. Eğer retraktör yoksa kontrast madde ve sıvı vazelin karışımı ile ıslatılmış gazlı bezler ile vajene paketleme yapılmalıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda rektal dozun ICRU'nun belirlediği tek noktada değilde uygulamanın uzunluğu boyunca en az dört noktada ölçülmesinin komplikasyonların tahmin edebilmek için gerekli olduğu belirlenmiştir. Ayrıca her zaman ICRU referans noktasının maksimum rektal doz olmayacağı, ovoidlerin ucu ile intrauterin tandem flanjı arasında kalan noktalarda da maksimum rektal doz noktası olabileceği bulunmuştur.

Lenfatik Trapozoid

S1-S2 kıvrımından symphysisin tepesine bir çizgi çizilir. Bu çizginin ortasında L4'ün önüne bir çizgi daha çizilir. Pelvik üst düzlemdeki ve L4'ün gövdesinin ön kısmının ortasındaki transvers çizgiden geçen düzlemde bir trapezoid oluşturulur (Şeki 6). Bu şeklin alt ucunda orta hattan 6 cm yanlardaki nokta eksternal ili-



Şekil 6. ICRU 38 raporunda tanımlanan Lenfatik Trapozoid.

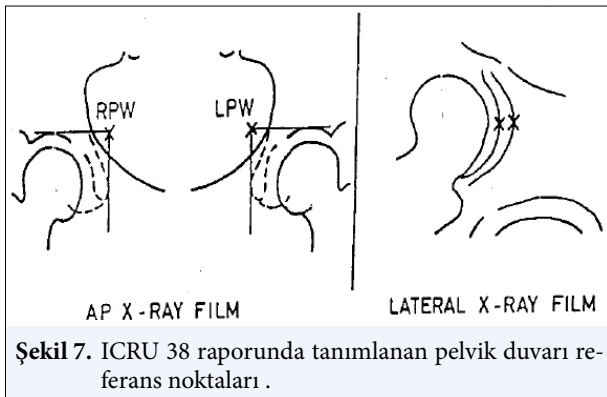
ak, L4'ün ortasından 2 cm yanlarındaki parailiak, ve bu iki noktayı birleştiren çizginin ortası ise common iliak lenf nodlarıdır.

Pelvik Duvar Referans Noktaları

Ön arka ve iki yan filmler üzerinde sabit kemik yapılar olarak görüntülenir. Bu noktadaki doz parametrium distal bölümündeki opturatör lenf nodlarında absorbe edilen dozu belirler. Ön arka radyogramda iki asetablumun üst marjı boyunca 27 tanjansiyel, yatay bir çizgidir. Asetablumun orta yüzeyine tanjansiyel dikey bir çizgi çizilir. Referans nokta bu çizginin kesim noktasıdır. Yan radyogramlarda sağ ve sol asetablumun en üst noktaları baş ayak doğrultusunda birleştirilir. Bu iki noktanın ortası referans noktasıdır (Şekil 7).

HDR Brakiterapi

Serviks kanseri tedavisinde HDR ve LDR uygulamaların "sağkalım açısından benzer" oldukları çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Tüm modern çalışmalarda hem HDR hem de LDR uygulamalarına yer verilmektedir. Ancak bugün için ABD'deki merkezlerin %85'i HDR tekniğini kullanmaktadır.



Şekil 7. ICRU 38 raporunda tanımlanan pelvik duvarı referans noktaları .

HDR'in avantajları; ayaktan hasta tedavisine olanak sağlaması, ekibin radyoaktif kaynağa maruziyetini azaltması, aplikatör pozisyonlanması ve sabitlenmesinin daha iyi şekilde denetlenebilmesi ve değişken dwell-time stepping kaynak metodu ile daha iyi doz optimizasyonu sağlanabilmesidir.

HDR metodu ve 3D planlama ile Yüksek risk CTV'ye (HR-CTV) uygun olan doz verilirken, riskli organları (OAR) korumak mümkün olabilmektedir. Ancak planlama sırasında alan içindeki sıcak ve soğuk alanlara dikkat etmek önemlidir. Ayrıca, bir alanda yaptığınız değişikliğin tüm planı etkileyebileceğini unutmamak gerekir!!

Üç Boyutlu Brakiterapi Planlamasında Kontrolama

Tüm serviks ve serviks dışına yayılan tümör kısmını içermektedir. Bu bölgedeki rezidüel makroskobik tümörü ortadan kaldırmak için verilebilecek en yüksek doz belirlenmelidir. MR'da görüntülenen gri zondur. Güvenlik marjı eklenmez. YR-CTV belirlenirken özellikle MR görüntüleme önem kazanmaktadır. Eksternal radyoterapi sonrası çekilecek planlama ile uyumlu MR görüntülemelerinde ERT sonrası rezidü tümör hacmi belirlenerek YR-CTV olarak tanımlanır.

Gross Tümör Volüm-Diagnosis (GTVD): Tanı anında genel anestezi altında muayene ve MR görüntüleme ile saptanan makroskobik tümör yayılımını ifade eder.

Gross Tümör Volüm-Brakiterapi (GTVB): Brakiterapi öncesi genel anestezi altında muayene ve MR görüntüleme ile saptanan makroskobik tümör yayılımını ifade eder.

Yüksek Risk CTV: Eksternal radyoterapi sonrası saptanan rezidüel tümör hacmidir.

Lokal yineleme açısından en yüksek riskli hacimdir.

Eksternal Radyoterapi Sonrası Brakiterapi Uygulanan Olgularda ORCTV

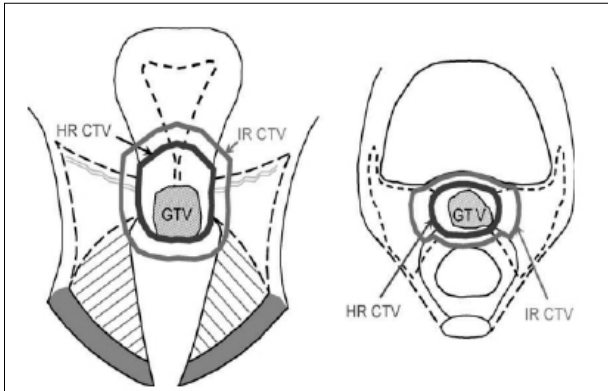
GTVB ve GTVD ayrı ayrı girilir. Emniyet marjı tanı anındaki tümörün yaygınlığı ve eksternal radyoterapi kemoterapiye alınan yanıtı göre belirlenir. Rektum ve mesane invazyonu olmadığı sürece rektum ve mesane alan dışında bırakılır. Rektum ve mesane invazyonu varsa sadece invazyon olan organın duvarı alana dahil edilirken, lümen alan dışarı çıkarılır. Eksternal radyoterapi sonrası tam yanıt alınan vakalarda, OR-CTV, YR-CTV ile tedavi öncesi makroskobik tümör hacmini içerir, herhangi bir emniyet marjı gerekmez.

Eksternal radyoterapi+kemoterapiye kısmi yanıt veren vakalarda potansiyel yayılım bölgesine (parametrium, uterus, ya da vajen yönünde) 10 mm eklenir. Yanıtsız

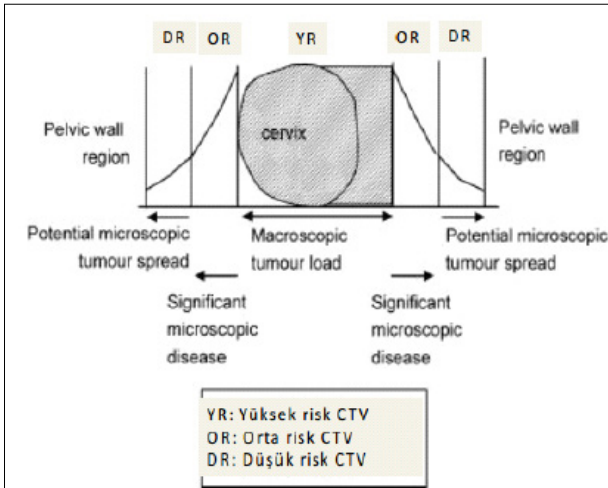
vakalarda makroskopik tümör hacmine 10 mm eklenir. 3B brakiterapi planlamasında organ hareketi, set-up belirsizlikleri olmadığı için planlanan tümör hacmi

Planning Target Volume, PTV = CTV

Orta Risk CTV (OR CTV, Intermediate Risk-IR CTV): Eksternal radyoterapiye başlamadan önceki tümör hacmidir. Aynı zamanda brakiterapi öncesi mikroskopik tümör hacmini ifade eder. Yüksek riskli CTV hacmini 5-15 mm kaplar (güvenlik sınırı, tümörün büyüklüğü, yerleşimi, potansiyel yayılımı, tedavi seçimine göre değişir). Tedavi sonrası lokal yineleme açısından yüksek risk taşımaktadır. Mikroskopik hastalık kontrolü için OR-CTV dozu en az 60 Gy olmalıdır. Tümör boyutu, lokalizasyonu, potansiyel tümör yayılımı, eksternal radyoterapi sonrası tümörde gözlenen gerileme ve tedavi stratejisine göre yüksek riskli alanın 5-15 mm çevresidir (Şekil 8).



Şekil 8. GTV, yüksek risk CTV ve orta risk CTV için koronal ve enine kesitlerin şematik görünümü.



Şekil 9. Boyutlu Brakiterapi Planlamasında Belirlenen Hedef Hacimler.

HDR Brakiterapide Doz Hesaplamaları

2000 yılında ABS tarafından HDR fraksiyonasyonlarının 2 Gy/fr biyolojik eşdeğerleri hesaplandı ve bir kılavuz olarak yayınlandı. Bu dozlar; Normalized therapy doses (NTDs) veya EQD2 olarak tanımlanmaktadır (www.americanbrachytherapy.org/guidelines).

Çoğu merkezde halen A noktasına verilen doz tanımlansa da, hedeflenmesi gereken nokta, "tümör volümünün %90'ın EQD2 ≥ 80 Gy" tarafından sarılmasıdır (özellikle; tam yanıt veya rezidüel tümör < 4 cm kalanlarda) Yanıt vermeyen tümörler veya > 4 cm rezidüel tümürlü hastalarda ise; A noktasına veya D90 için EQD2 ≥ 85 Gy'lik bir doz uygulanmalıdır. Doz kısıtlamaları ise D2cc tanımlaması mevcut (normal doku volümünün en çok RT alan 2 cm³lük kısmı) D2cc için EQD2 limitleri;

Rektum-sigmoid: 70-75 Gy

Mesane: 90 Gy

Plan Optimizasyonu

Tedavi hacmindeki uygun sayı ve onların en iyi pozisyonlaması planlama sürecinin sonuçlarıdır. HDR brakiterapide doz, kaynak dwell sürelerinin değiştirilmesiyle kontrol edilir. İmplant edilmiş kateter boyunca yerleştirilen noktalarda harcanan sürelerdir. Plan optimizasyonu, bir sistem kullanıldıktan sonra doz dağılımını manuel bir değişikliği olarak ifade edilir.

Plan Optimizasyon Metodları

Brakiterapide plan optimizasyon metodları üç çeşittir.

- Manual dwell weights/times
- Graphical optimization
- Points optimization

Brakiterapi Doz Optimizasyonu

Tedavi planı oluşturulmadan önce kateterlerin pozisyonu ve hasta anatomisi görüntülenir. Hasta imajlarının üzerine ilgili bölgeler çizilir. Bu hedef hacmi, riskli organları ve normal dokuları içerir. İstenen doz dağılımını elde etmek için, hedef hacimle ilişkili doz noktaları oluşturulur. Tedavi planlamasında istenen doz bu noktalarda tanımlanır. Bu noktalardaki gerçek doz her bir duruş noktasının doz katkılarının toplamına eşittir. Burada problem, kaynak duruş noktalarının ve buralardaki duruş sürelerinin tayin edilmesidir.

YDH brakiterapi sistemlerinde istenen doz dağılımlarını en iyi karşılayan doz dağılımını elde etmek için optimizasyon algoritmaları kullanılır. Bir stepping kaynakla tedavi yapılırken, hem kaynak duruş pozis-

Tablo 1 Birleşik Devletlerde sıklıkla tandem ve ovoid veya tandem ve ring brakiterapi için kullanılan rejimlere örnekler

EBRT, IMRT durumunda ICRU 52 noktasına veya medyan doza doz	A noktası fraksiyanasyonu (Gy)	EQD2 (Gy) tümöre (A noktası dozu $\alpha/\beta = 10$ Gy) ^a $\alpha/\beta = 3$ Gy	EQD2 (Gy), $\alpha/\beta = 3$ Gy kullanarak hedef dozun %90'ı OAR ile birlikte	EQD2 (Gy), $\alpha/\beta = 3$ Gy kullanarak hedef dozun %70'i OAR ile birlikte
25x1.8 Gy	4x7 Gy	83.9	90.1	74.2
25x1.8 Gy	5x6 Gy	84.3	88.6	73.4
25x1.8 Gy	6x5 Gy	81.8	83.7	70.5
25x1.8 Gy	5x5.5 Gy	79.8	82.6	69.6

Tablo 2 Target ve kritik organ doz limitleri

Tanımlanan doz	Radyograflar	3D görüntüleme
A noktası	5x5-6 Gy	Değişken
D ₉₀		≥80-≤90 Gy EQD2
ICRU mesane nokası	5x≤3.7 Gy	
ICRU rektum nokası	5x≤3.7 Gy	
D _{2cc} mesane		≤90 Gy EQD2
D _{2cc} mesane		≤75 Gy EQD2
D _{2cc} sigmoid		≤75 Gy EQD2

EQD2 = normalized therapy dose; 3D = three dimensional.

Önemli nokta; eğer doz A noktasına tanımlanıyorsa ve bu durumda OAR dozları yüksek çıkıyorsa, "3D boyutlu planlama ile volüm-doza belirlenmesi gerekebilir!!" EQD2: Normlize edilmiş tedavi dozu; 3D: 3 boyutlu.

yonları hem de duruş zamanları, implantın her yerinde mümkün olduğu kadar homojen dozu sağlamak ve doz dağılımlarını iyileştirmek için ayarlanabilir.

Yüksek doz hızlı brakiterapi de tedavi planlaması için, belirlenen aplikatör yolu boyunca kaynak duruş pozisyonu (dwell position) ve duruş sürelerini (dwell time) hesaplamak için çeşitli modeller geliştirilmiştir.

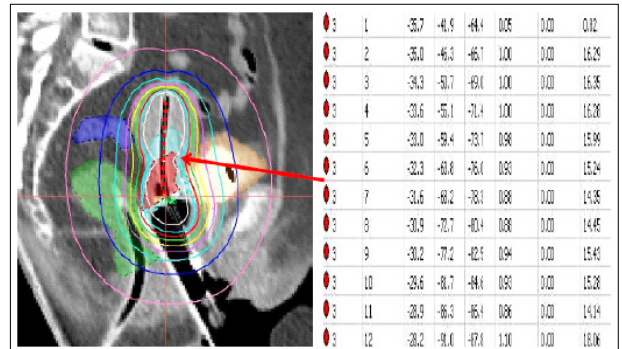
Günümüzde, hasta tomograflarının bilgisayarlara girilmesiyle optimizasyondan önce, hedef hacimde ve riskli organlarda doz hedeflerinin konması mümkün hale geldi.

Bu nedenle bu modeller hasta anatomisini dikkate alır. Sonuçta optimal kaynak duruş pozisyonu ve duruş süreleri elde edilir. Burada herhangi bir manuel ayarlama gerek yoktur. Bu şekilde yapılan optimizasyon "inverse planlama" olarak isimlendirilir.

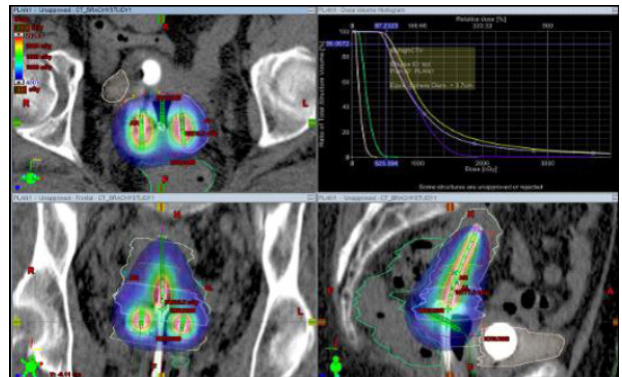
Manuel Optimizasyon

Bu yöntemi kullanarak, kaynak duruş zamanlarını veya ağırlıklarını manuel değiştirme yoluyla optimizasyon yapılmaktadır (1,2). Ağırlıklar relatif sayılar olduğundan, en yüksek ağırlık değeri daima 1'e göre derecelendirilmektedir.

Bu metotta, duruş sürelerinin sürekli değiştirilmesiyle, kriterleri sağlayan doz dağılımı elde edilmeye



Şekil 10. Kaynak duruş ağırlıkları ve sürelerinin değişimi ile elde edilen doz dağılımı.



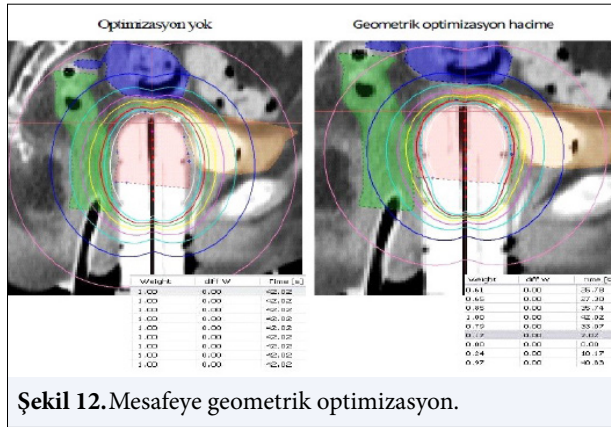
Şekil 11. Manuel optimizasyon ile elde edilen doz dağılımı.

çalışılmaktadır. Optimizasyon işlemi boyunca, kritik organların veya normal dokuların varlığı dikkate alınmamaktadır.

Amaç hedef hacime homojen doz dağılımı vermeye sağlamaktır ve bu da kateterlerin yerleşimine bağlıdır. Duruş süreleri değiştikten sonra bilgisayar, doz dağılımını yeniden hesaplamakta ve elde edilen dağılımı değerlendirilmektedir. Bu işlemler, istenen doz dağılımı elde edilinceye kadar tekrarlanmaktadır.

Geometrik Optimizasyon

Bu optimizasyon yönteminde, relatif duruş zaman-

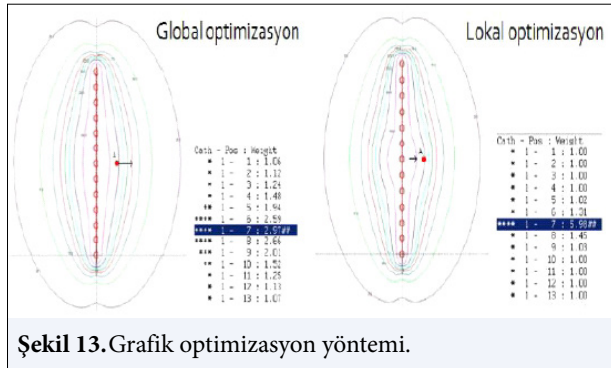


Şekil 12. Mesafeye geometrik optimizasyon.

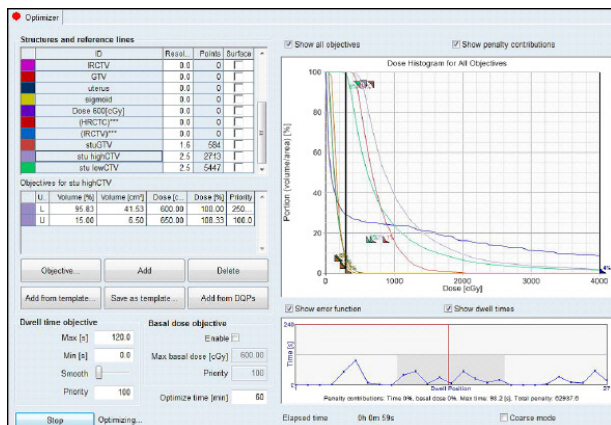
ları implantın geometrisiyle tayin edilmektedir. Hedef içindeki bir noktaya normalizasyon ile, aplikatörlerin etrafında uygun doz dağılımı elde etmek için duruş zamanları ayarlanmaktadır.

Grafik Optimizasyon

Doz dağılımlarını optimize etmek için izodoz eğrilerinin değiştirilmesi ile yapılan optimizasyon yöntemidir. Global ve lokal düzeltme seçenekleri ile her bir izodoz eğrisi manuel olarak istendiği şekilde değiştirilebilmektedir. Manuel ayarlardan sonra algoritma,



Şekil 13. Grafik optimizasyon yöntemi.



izodoz dağılımına uyan kaynak duruş zamanlarını hesaplamaktadır.

Inverse Optimizasyon Yöntemi

Bu optimizasyon yönteminde hedef hacim ve kritik organların doz sınırlamalarını karşılayan kaynak duruş süreleri otomatik olarak belirlenmektedir.

Serviks kanseri-Sonuç

Sonuç olarak, inopere serviks kanserinde brakiterapinin yeri tartışılmazdır. Bununla birlikte etkin lokal kontrole ulaşmak için hasta anatomisine ve tümör lokalizasyonuna en uygun aplikatör seçimi kritik önem taşımaktadır. Konvansiyonel BRT'de tümör ve riskli organ dozlarını değerlendirmek amacıyla ICRU 38 referans noktalarına başvurulmaktadır. Konformal BRT planlamasında ICRU 38 referans noktalarının ötesinde GTV, CTV ve riskli organların bütününe konturlanması yapılmaktadır.

Endometrium Kanseri Brakiterapi

Endometrium kanseri için başlıca sorular:

- Hangi endometrial kanserli hastalarda histerektomi sonrası ek tedaviye gerek yoktur?
- Hangi endometrial kanserli hastalarda vajinal cuff brakiterapisi gereklidir?
- Hangi endometrial kanserli hastalarda pelvik RT uygulanmalıdır?
- Ekternal RT'ye ek olarak BT ne zaman kullanılır?
- RT ve KT endometrial kanserli hastalarda nasıl birlikte uygulanır?

Hangi Endometrial Kanserli Hastalarda Histerektomi Sonrası Ek Tedaviye Gerek Yoktur?

Evre1, grade 1veya 2 myometrial invazyon(MI) <%50, endometrioid histolojik tm, servikal stroma invazyonu ve lenfovasküler tutulum olmayan hastalarda ve mutlak tekrarlama riski <%5 Düşük riskli BT uygulanan hastalar ile hiçbir tedavi uygulanmamış hastaların karşılaştırıldığı çalışmada vajinal nüks görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (%3.19 vs %1.2 p=1.1).

Bu sonuçlara göre histerektomi sonrası düşük risk grubu hastalara tedavi vermeden takip önerilmektedir

Hangi Endometrial Kanserli Hastalarda Vajinal Cuff Brakiterapisi Gereklidir?

Adjuvan RT almamış erken evre endometrial kanserli kadınlarda nüks etme yeri en fazla vajinal cuff'tır.

Vajinal cuff BT'si nüks riskini azaltır. Pelvik RT'den daha az toksiktir. Yan etkileri hafif üriner sistem yan etkileridir. Lokal nüksü önleme bakımından 5Gyx6 ile 7Gyx3 fr (d=5 mm) arasında fark yoktur. Ancak; 7Gyx3 vajinal fibrozisi artırır. 6Gy x 5 fr veya 4Gy x 6 fr rejimleri; minimum toksite ve maksimum lokal kontrol için ideal gözükmemektedir.

Orta ve Yüksek Risk Endometrial Kanserli Hastalarda Vajinal Cuff Brakiterapisi

Derin myometrial invazyon, yüksek grade, LVSI ve/veya yüksek yaş (>60) bu grubu tanımlar. Norveç çalışmasında, orta risk hastalarda pelvik RT sonrası BT vs. tek başına BT uygulanan hastalar randomize edildi. Lokal nüks pelvik RT alanlarda %2, sadece BT uygulananlarda %7 (p<0.1) dir.

Yine aynı çalışmada alt grup incelemesi yapıldı-

ğında derin invazyonlu grade 3 tümörlerde pelvik RT uygulanması sağkalımı artırmıştır. PORTEC-2 çalışmasında ise orta risk endometrial kanserli hastalar arasında vajinal cuff BT ve pelvik RT karşılaştırıldı. Buna göre; >60y, derin invazyonlu, grade 1 ve 2 hastalık veya minimal invazyonlu grade 3 hastalık. Primer sonlanım noktası vajinal nüks.

Pelvik RT alanlarda vajinal nüks %1.6, sadece BT alanlarda %1.8, (p=0.7). Pelvik RT alan hastalarda pelvik nüks(lenf nodu) %0.5, sadece BT alanlarda %3.8 (p=0.02). Pelvik RT lokal nüksü azaltıyor, sağkalım avantajı yok.

Hangi Endometrial Kanserli Hastalarda Pelvik RT Uygulanmalıdır?

PORTEC-1 çalışmasında; myometrial invazyonu >%50 olan grade1-2 hastalık, yüzeysel invazyonlu grade

Tablo 3 Brakiterapi ile postoperatif adjuvan manşet radyasyon tedavisinin sonuçları

Yazar/referans	n	Tedavi	Kontrol/sağkalım	Toplam pelvik nüksler (%) ^a	Vajinal nüksler (%)	Komplikasyonlar
Sorbe ve Smeds (5)	404		5-y OS, %92	3.0	0.7	%6.9 klinik olarak önemli
Noyes ve ark. (6)	63	16.2 Gy 2 ovoid yüzeyine	OS, %98.5	1.6	0	Hayır, Grad 3/4
Fanning ve ark. (7)	60	7 Gy 3 0.5 cm'ye	3-y NED, %100	0	0	Hayır, Grad 3/4
Kloetzer ve ark. (8)	108	10Gy 4 0.5 e ya da 1 cm'e	3-y OS, %96	0	0-3	%0-12.6, Grad 3/4
Hong ve ark. (9)	44	7Gy 3 0.5 cm'ye	5-y DFS, %92	0	2.9	Hayır, Grad 3/4
MacLeod ve ark. (10)	141	8.5 Gy 4 yüzeye		2	1.4	Hayır, Grad 3/4
Weiss ve ark. (11)	122	7 Gy 3 yüzeye	5-y NED, %94	4.1	1.6	Hayır, Grad 3/4
Petereit ve ark. (12)	191	16.2 Gy 2 ovoid yüzeyine	4-y OS, %95	0.5	0	%0.5, Grad 4
Chadha ve ark. (13)	38	7 Gy 3 0.5 cm'ye	5-y OS, %93	0	0	Hayır, Grad 3/4
Eltabbakh ve ark. (14)	332	30 Gy 3 0.5 cm'ye (LDR)	5-y DFS, %98.9	0.6	0	%2.1, Grad 3/4
Anderson ve ark. (15)	102	5 Gy 3 0.5 cm'ye	5-y OS, %84	1.9	1	Hayır, Grad 3/4
Horowitz ve ark. (16)	164	7 Gy 3 0.5 cm'ye	5-y OS, %87	0.6	1.2	Hayır, Grad 3/4
Rittenberg ve ark. (17)	53	5.6 Gy 3 0.5 cm'ye	5-y OS, %91	0	0	Hayır, Grad 3/4
Jolly ve ark. (18)	50	5 Gy 5 0.5 cm'ye	4-y OS, %97	2	2	Hayır, Grad 3/4
Alektiar ve ark. (19)	382	7 Gy 3 0.5 cm'ye	5-y OS, %93	0	0.8	%0.5, Grad 3; %0.25, Grad 4
Solhjem ve ark. (20)	100	7 Gy 3 0.5 cm'ye	3-y OS, %97.9	0	0	Hayır, Grad 3/4
Cengiz ve ark. (21)	31	7 Gy 3 0.5 cm'ye (HDR) ya da 70 GY yüzeye (LDR)	5-y OS, %93	3.2	0	Hayır, Grad 3/4
Atahan ve ark. (22)	128	5.5 Gy 5 0.5 cm'ye	5-y OS, %96	1.6	0	Hayır, Grad 3/4
Lin ve ark. (23)	42	7 Gy 3 0.5 cm'ye (HDR) ya da 65 Gy yüzeye (LDR) 30 Gy 0.5 cm'ye (LDR)		0	2	Hayır, Grad 3/4
McCloskey ve ark. (24)	75	7 Gy 3 0.5 cm'ye		2.6	1.3	
Aalders ve ark. (25)	277	60 Gy yüzeye (LDR)	5-y OS, %89	6.9 ^b		%1, Grad 4
Knocke ve ark. ^c (26)	325	8.5 Gy 4e5 kaynağın merkezinden intrauterin ile ve 7 Gy 1e2 intravajinal ile 2 cm'ye	5-y OS, %52.7	13.8 ^b		%3.1, Grad 3/4
PORTEC-2d (3)	213	7 Gy 3 0.5 cm'ye (HDR) 30 Gy 0.5 cm'ye (LDR)	5-y, %84.8	3.8	1.8	%2.3, Grad 3; hayır, Grad 4

Tablo 4 EBRT ve vajinal brakiterapi ile postoperatif adjuvan manşet radyasyon tedavisinin sonuçları

Yazar/referans	n	Tedavi	Kontrol/sağkalım	Toplam pelvik nüksler (%) ^a	Vajinal nüksler (%)	Komplikasyonlar
Lybeert ve ark. (27)	291 postop	40 Gy EBRT p5 Gy 4 0.5 cm'ye (HDR)	5-y NED I: %88 II: %68 III/IV: %50	2.7	2.7	Hayır, Grad 3/4
Nori ve ark. (28)	300	40 Gy EBRT p7 Gy 3 0.5 cm'ye (HDR)	20-y DFS, %96	0.3	2	Hayır, Grad 3/4
Algan ve ark. ^b (29)	81	45 Gy EBRT p 4 Gy 3 0.5 cm'ye (HDR) ya da 30 Gy yüzeye (LDR)	5-y OS, %83	3	4	
Cannon ve ark. (30)	50	45e51 Gy EBRT p 5 Gy 3/7.8 2 yüzeye (HDR)	5-y OS, %82	4	0	%2, Grad 3; %2, Grad 4
Fayed ve ark. (31)	1179	50.4 GY EBRT p2 Gy 6 0.5 cm'ye (HDR)/60e70 Gy toplam yüzeye (LDR) ^c	5-y OS, %70 (LDR) and %68 (HDR)	9 (LDR); 14 (HDR) ^{d,e}		%1.9, Grad 3/4
Aalders ve ark. (25)	263	40Gy EBRT 60Gy yüzeye (LDR)	5-y OS, %91	2 ^e		%0.7, Grad 5; %0.4, Grad 4

3 hastalık, grupları randomize edildi. Buna göre; 46Gy pelvik RT alan grupta lokal nüks %4, Hiçbir tedavi uygulanmamış grupta ise %14 (p=0.001). 5 yıllık sağkalım eşit bulunmuştur.

GOG-99 çalışması da PORTEC 1'e benzer olarak pelvik RT lokal nüksü azaltıyor, sağkalım farkı yok. Son olarak yapılan ASTEC çalışmasında da pelvik RT alanda nüks %2.9, sadece BT alanlarda %6.1 saptandı. Sağkalım farkı yoktur.

Bu çalışmalarda bulunan az sayıdaki yüksek riskli hastalar için pelvik RT ile vajinal BT'nin yer değişimine ilişkin somut bilgi yoktur. Bu sorunun cevabı GOG 0249'da gelebilir !!

(KT sonrası BT- pelvik RT karşılaştırılması). SEER database incelemesi: Toplam 21249 hasta incelenmiş ve

myometrial invazyonu >%50 olan hastalarda sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir.

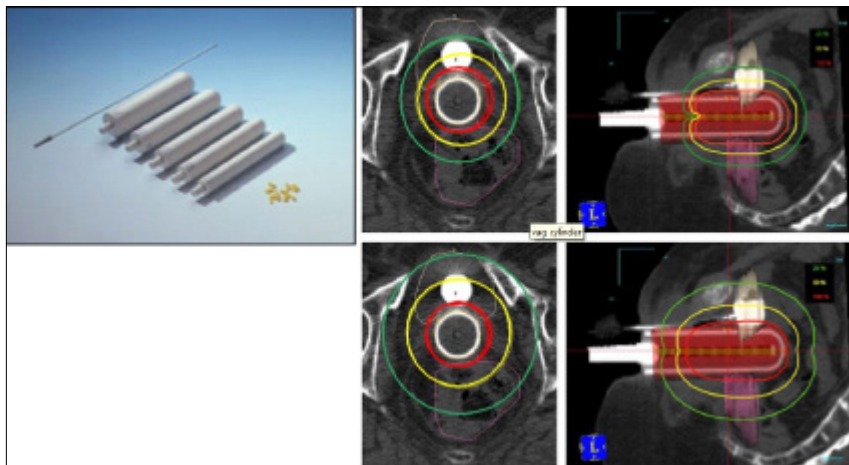
Yüksek riskli endometrial kanserli hastalarda (derin invazyon ve/veya grade 3) postop pelvik RT standarttır.

Aplikatörler

En önemli nokta uygun aplikatör seçimidir. Farklı anatomik yapılar ve hastalık boyutları nedeniyle değişik aplikatörler kullanılmaktadır.

En sık kullanılan aplikatörler; vaginal silindir veya ovoidlerdir.

Aplikatör seçimi merkez ve hastaya göre farklılıklar göstermektedir. Ovoidler, vaginanın sadece üst kısmını (vaginal cuff) tedavi ederler. Silindir ise; tüm vajinayı



tedavi edebilir. Vaginanın şekli; hastaların büyük çoğunluğunda silindirik olduğundan; dünyada ve bizde en sık kullanılan aplikatör SİLİNDİR'dir.

Önemli olan doğru volümde silindir seçilmesidir. Vaginadan küçük bir silindir seçildiğinde arada HAVA BOŞLUKLARI kalabilir ve bu durumda istenen doz dağılımı elde edilemez.

Bazı hastalarda cerrahi sonrası vaginal forniksler genişleyebilir ve bu durum için "Köpek kulağı vagina" terimi kullanılır. Bu durumda silindir yerine ovoidler kullanılabilir ancak; ovoidler ile silindir kullanımı arasında nüks sıklığı açısından herhangi bir fark gösterilmemiştir. Yani bu durumda dahi Silindir kullanımı yeterlidir.

Ovoidlerin, vagina apeksinde doz azalmasına neden olabileceğini de unutmamak gerekir!!

Silindir ve ovoidlerin birlikte kullanılması ise; oluşturduğu dozimetrik belirsizlik nedeniyle genellikle ÖNERİLMEZ!!!

Silindir

2 ila 4 cm arası çap ve farklı boyutlarda silindirler mevcut. Eğer hedef sadece vagina üst kısmı ise ABS tarafından, hasta konforu açısından silindirin intraoitus'un dışına taşmaması önerilir. Tam tersine, hedef intraoitus'a yakın bir bölgede ise; bu sefer de silindirin intraoitus'un bir miktar dışına çıkması ve böylece yeterli doz dağılımı sağlanması önerilir. Çoğu silindirin tek kanalı mevcuttur.

Birden çok kanallı aplikatör de mevcuttur. Bunların avantajları; kanallara farklı doz yüklemeleri yaparak uygun bir doz dağılımı sağlanmasıdır.

Böylece; hedef dozu azaltmadan, mesane ve rektum dozunu azaltmak mümkün olmaktadır. Kullanımları çok yaygın değildir ve maliyet daha yüksektir (nüks üzerine avantaj ?).

Ovoidler

Fletcher-benzeri 2, 2.5 ve 3 cm'lik. Henschke-benzeri 2.5 ve 3 cm'lik ovoidler mevcut. Ayrıca ring tarzı aplikatörlerle ilgili dozimetrik çalışmalar da mevcut. Uygun ovoid seçimi, doktor ve merkezlere bağlı değişmekte. Mümkün olan en geniş çaplı aplikatörün seçilmesi önemli (uygun dozimetri için)

Örn: Multipar hasta için 4 cm'lik aplikatör.

Çoğu hasta için genellikle 3 cm'lik aplikatörler uygun. Aplikatörü yerleştirdikten sonra minimize etmek için bir sabitleyici kullanılmalı. BT simulasyon yapılarak, hem aplikatörün vagen duvarı ve cuff ile ilişkisinin gösterilmesi, hem de mesane ve rektum dozlarının hesaplanması artık standart uygulama. Aplika-

törün orta hatta paralel şekilde durması önerilir.

Doz-Fraksiyonasyon

Brakiterapi Dozu

1. Eksternal RT verilmesi
2. RT verilecek vagina kısmının uzunluğu
3. Doz spesifikasyon noktası değişikliği gösterir.

Eksternal RT dozu 45-50.4 Gy arasında değişmekte. Bazı merkezler; 39.6-40 Gy civarında orta hattı bloklamakta.

Tek başına brakiterapi dozu;

Vagen yüzeyine 60 Gy LDR eşdeğeri dozudur (prospektif çalışmalar ile belirlenmemesine rağmen). En sık uygulanan şema PORTEC 2 çalışmasında da olduğu gibi;

0.5'cm' e tanımlanan 3 fr x 7 Gy "şemasıdır agen yüzeyine 60 Gy LDR eşdeğeri dozudur (prospektif çalışmalar ile belirlenmemesine rağmen). En sık uygulanan şema PORTEC 2 çalışmasında da olduğu gibi; 0.5 cm'e tanımlanan 3 fr x 7 Gy şemasıdır.

• MD Anderson: 5 fr x 6 Gy

• Dana Farber: 6 fr x 4 Gy

0.5 cm'e tanımlanan 2.5 Gy = Yüzeye tanımlanan 4 Gy eşdeğeri.

Eksternal RT Sonrası Brakiterapi Dozları:

Amaç; Vaginal yüzey dozlarını LDR 70 Gy seviyelerine getirmektir.

En sık rejimler:

45 Gy eksternal RT + 3 fr x 6 Gy (RTOG 0921)

veya

"50.4 Gy Eksternal RT + 2 fr x 6 Gy"

Nüks veya dirençli hastalarda 80 Gy LDR eşdeğeri dozlara çıkılabilir.

Doz spesifikasyonu ve zamanlama (LDR ve HDR):

Önerilen; proksimal vagen'in 3-5 cm'lik kısmının ışınlanmasıdır.

- Papiller seröz / berrak hc. Tm

- Grad 3 hastalık

- yaygın LVİ

Varlığı gibi bazı durumlarda, nadiren de olsa tüm vaginal kanala RT uygulanabilir.

Lenfatik kanalların %95'i vagen yüzeyi altında ilk 3 mm içinde yer alır. Bu nedenle doz optimizasyonunun HDR uygulanırken, yüzeye veya 0.5 cm'e tanımlanması yeterlidir. LDR için, vaginal yüzeye 100 cGy/h şeklinde bir tanımlama yapılmalıdır. ABS; hem yüzey, hem de 0.5 cm'in aldığı dozların raporlanmasını önermektedir. HDR, haftada 2 veya 3 kez uygulanabilir (Günlük uygulama önerilmez) LDR brakiterapi ise; tek seferde

uygulanır.

Lenfatik kanalların %95'i vagen yüzeyi altında ilk 3 mm içinde yer alır. Bu nedenle doz optimizasyonunun HDR uygulanırken, yüzeye veya 0.5 cm'e tanımlanması yeterlidir.

LDR için, vaginal yüzeye 100 cGy/h şeklinde bir tanımlama yapılmalıdır. ABS; hem yüzey, hem de 0.5 cm'in aldığı dozların raporlanmasını önermektedir. HDR, haftada 2 veya 3 kez uygulanabilir (Günlük uygulama önerilmez). LDR brakiterapi ise; tek seferde uygulanır.

Lokalizasyon

X-ray, konvansiyonel simülör, BT veya MRG kul-

lanılabilir. X-Ray kullanılacaksa; vagen cuff-aplikatör ilişkisinin gösterilebilmesi için radyopak markır kullanılmalıdır. BT veya MRG kullanımı ile ise daha sağlıklı sonuçlar alınmaktadır. En önemli nokta, aplikatörün görüntüleme sırasında hareket etmemesidir. Tek başına vaginal brakiterapi uygulanırken foley sonda takılması ve mesane ve rektum dozlarının ölçülmesinin gerekliliği ? Çünkü, bu organların aldığı dozlar oldukça düşüktür.

Aplikatörün lokalizasyonun da X-ray vb. yöntemlerle görüntülenmesi de dozimetrik açıdan önemli değildir ancak, daha sonraki tedaviler ve tedaviler arası standartizasyonu sağlamak için önemlidir. Optimizasyon, medikal fizikçi ile birlikte değerlendirilmelidir.