

Brakiterapide Fraksiyon İçi ve Fraksiyonlar Arası Belirsizlikler, Görüntüleme Strajileri (MRG/BT), Deformable Registrasyon ve Belirsizlikler

Öznur ŞENKESEN

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

Giriş

Son yıllarda görüntüleme ve bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler, Eksternal radyoterapide (EXRT) olduğu gibi Brakiterapide de önemli katkılar sağlamıştır. İki boyutlu uygulamalarda doz reçetelendirme için referans noktalar kullanılırken, görüntülemenin tanı ve tedavi planlama sürecine katılımı ile 3 boyutlu olarak hesaplanan doz dağılımlarında hedef ve kritik organların hacim dozları belirlenerek doz hacim histogramlarının (DVH) değerlendirilmesine geçilmiştir. Tedavi planlarının her fraksiyonda yeniden görüntülenerek optimizasyonu ile artık dört boyutlu (4B) görüntüleme tabanlı adaptif brakiterapi uygulamaları yapılabilmektedir. Modern Brakiterapi teknikleri ile fraksiyondan fraksiyona aplikatör geometrisinin değişmesi, organların doluluğu, boşluğu veya yer değiştirmelerinin takibi yapılarak bu değişikliklerin doz dağılımlarına etkisi DVH yardımıyla belirlenebilmektedir.

Her ne kadar hacimler 3 boyutlu olarak tanımlansa da, tedaviye bağlı olarak tümörün küçülmesi, aplikatörün yer değiştirmesi, mesane ve rektumun dolu veya boş oluşuna bağlı olarak hedef hacim ve risk altındaki organlar (RAO) ile ilgili belirsizlikler tedavi başarısını olumsuz etkilemektedir. Organların Şekil, boyut ve pozisyon değişiklikleri, eksternal radyoterapide olduğu gibi brakiterapide de önemlidir.

ICRU 89 numaralı raporunda; Fraksiyon içi (intra

application) belirsizlikleri, bir brakiterapi fraksiyonunda, görüntüleme, planlama ve absorbe dozun verilmesi arasında ortaya çıkan değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Görüntü rehberliğinde brakiterapi uygulamasında, görüntüleme ve absorbe doz verilmesi arasında, konturlama ve planlama süresi ortalama 3 saat kadar zaman alır. Aplikatör geometrisi ve/veya organ hareketleri bu periyot boyunca aplikasyon tekniğine ve hastaya bağlı olarak değişebilir. İntrafraksiyon organ hareketleri veya aplikatörün yer değiştirmesi hesaplanan ve verilen doz arasında tutarsızlığa neden olur.[1]

Puls doz hızlı (PDR, puls dose rate) brakiterapide intra fraksiyon değişim pulsar arasında ve puls sırasında ortaya çıkan değişimi kapsar. PDR için intra fraksiyon değişim, ışınlama zamanının devam ettiği sürenin tamamındaki değişimi tanımlar. İyi bir brakiterapi uygulamasında aplikatör tümöre sıkıca sabitlenir. Böylece intra fraksiyon organ hareketi tümörün absorbe dozunda çok küçük bir etki yaratır.

Fraksiyonlar arasındaki (inter fraction) belirsizlikler ise görüntüleme, planlama ve aplikasyonun aynı olduğu brakiterapinin iki fraksiyonu arasında ortaya çıkan değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Bu tip uygulamalarda hastaya aplikasyon ve planlama yapılarak ilk fraksiyonu verildikten sonra aplikatörler çıkarılmadan bekletilerek ikinci fraksiyon uygulanır. Bir hafta sonra yeni yapılan aplikasyonla 3. ve 4. fraksiyonlar uygulanır. Yapılan bir tedavi planı ve aplikasyonla birden fazla

HDR ışınla yapıldığında, bir fraksiyondan diğerine ortaya çıkan belirsizlikler tespit edilemediğinden düzeltmek mümkün olmaz. Bu tip uygulamalarda zamanın uzaması ile belirsizlikler artar.

Aplikasyonlar arası (Inter-application) belirsizlikler ise, İki farklı brakiterapi aplikasyonu arasında ortaya çıkan değişiklikler olarak tanımlanmıştır. İlk fraksiyonda yapılan görüntüleme ile ikinci fraksiyon için yeniden yapılan görüntüleme arasındaki, aplikasyon yerleşimi ve organ değişikliklerine bağlı aplikasyonlar arası farklar yeniden yapılan optimizasyonla en aza indirilebilir. İdeal olan, her fraksiyon için yeniden yapılan görüntüleme ile değişiklikler göz önüne alınarak hesaplama ve optimizasyonla fraksiyonlar arasındaki belirsizlikleri minimumda tutmaktır. Ancak yinede sistematik ve random belirsizliklerden dolayı verilen absorbe dozun reçetelendirilen doz olmama ihtimali vardır.[2-7]

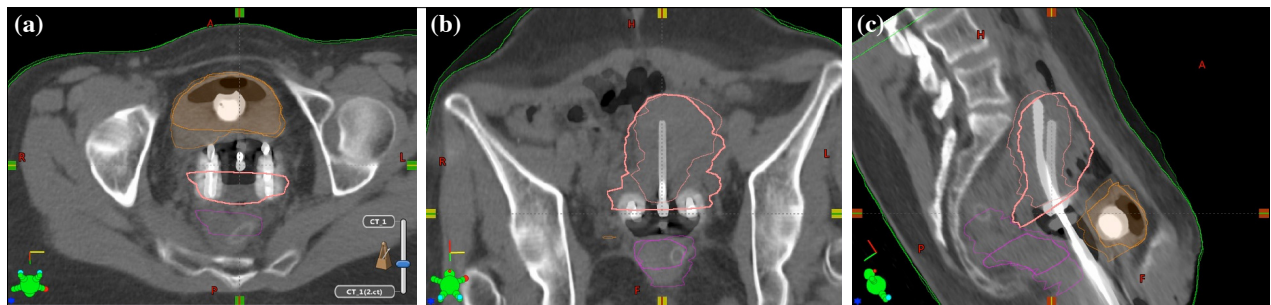
BRT için bir belirsizliğin analizi daha az fraksiyonda verilmesi nedeni ile EBRT den farklıdır. BRT de toplam absorbe dozun daha doğru olarak değerlendirilmesi ile ilgili son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmaktadır.[5,8-10]

Her brakiterapi uygulamasında Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging, MRI) için eğer koşullar uygun değilse, MR ve BT sadece ilk fraksiyon için kullanılabilir. Bu durumda izleyen fraksiyonlarda ilk fraksiyonun tedavi planı kullanılır. Eksternal radyoterapi de sıklıkla kullanılan bu uygulamada, ilk ışınlamadan önce oluşturulan tedavi planı tüm fraksiyonlar için kullanılmaktadır. EBRT de planlamalar için inter fraksiyon belirsizlikler göz önüne alınarak PTV marjı verilir ve tedavi planı bu hacim için oluşturulur. Brakiterapide ise aynı şekilde tedavi planı oluşturulması olasılığı sınırlıdır. Brakiterapide absorbe doz gradienti oldukça anlamlıdır. PTV'yi homojen dozla kaplama manipulasyonu hızlı absorbe doz düşüşü nedeniyle yapılamaz. Brakiterapide organların aplikatörle birlikte hareket etmesi

nedeni ile EBRT'ye göre organ hareketleri çok küçük olmasına rağmen yinede bu değişiklikler beklenmeyen yüksek ve düşük absorbe dozlarla neden olur. Birden fazla brakiterapi uygulaması için sadece bir görüntüleme kullanılarak ışınlanan ve raporlanan dozlarda bazı sistematik belirsizlikler ortaya çıkar. MR ve BT'nin her fraksiyonda uygulanmadığı durumlarda inter aplikasyon değişim tespit edilemeyeceği için kompanse edilmesi mümkün değildir.

Ard arda uygulanan brakiterapi fraksiyonları arasında hedefin küçülmesi halinde, hedefe verilen doz tahmin edilenden daha yüksek olacaktır. BRT fraksiyonları devam ederken olan hedef küçülmesi, aplikatörün RAO'a yaklaşmasına yol açar, bu da RAO'ların ilk fraksiyonda tahmin edilenden daha yüksek doz almasına neden olur. EXRT uygulamasının ilk haftalarında BRT başlanırsa, tümörün küçülmesi hedef ve RAO'ın ortalama toplam dozunun sistematik olarak 4-6 Gy daha düşük tahmin edilmesine neden olur.[9] EXRT'nin sonuna doğru küçülmenin çoğu olduktan sonra (4-6 hafta sonra) özellikle BRT ile tedavi edilen küçük tümörler intrakaviter BRT için daha stabil hale gelir.[5] İntrakaviter ve interstisyel tedavinin kombine olduğu uygulamalarda, iğnelerin aplikatöre yerleştirilmesi her uygulamada aynı şekilde tekrar edilemeyeceği için aynı tedavi planının kullanımı istenmez. Böyle durumlarda her uygulamada yeniden görüntüleme ve optimizasyon önerilir. Şekil 1'de, iki uygulama BT'sinin füzyonu yapıldığında fraksiyondan fraksiyona aplikatörlerin yerleşimi arasındaki farklılık görülmektedir.

Fraksiyon içi ve aplikasyonlar arası belirsizliklerin doza etkisini inceleyen Nescovil ve ark. nın yaptığı çok merkezli çalışmada, farklı aplikatörler ve teknikler uygulayan 6 ayrı merkezde 120 hastaya ait 363 görüntü ve kontur seti analiz edilmiş, 3 merkez intra aplikasyon, 3 merkez inter aplikasyon değişimi incelemiştir. İlk uygulamaya ait BT veya MR görüntüleri referans alınarak sonraki görüntülemeler referans imajla karşılaştırıl-



Şekil 1. Fraksiyondan fraksiyona aplikatörlerin yerleşimi arasındaki farklılık iki BT nin füzyonu yapılarak (a) axial (b) koronal (c) sağıtal düzlemlerde değişim görülmektedir.

mıştır. Tüm örneklerde, standart sapmadaki değişim hastaya özel olarak çok fazla değiştiği için random değişimler çok yüksek bulunurken, RAO ların D2cc dozlarındaki sistematik değişikliklerin dozimetrik ortalaması (mean) $<5\%$ (minör) düşük olarak bulunmuştur. Çalışmada fiziksel dozlardaki inter fraksiyon random belirsizlikler (standart Sapma), RAO için $20\text{--}30\%$, HR CTV için $10\text{--}15\%$ olarak bildirmiştir. Tüm grupta ortalama doz değişimi, mesane için $0.6\pm 19.5\%$, rektum için $4.1\pm 21.7\%$, Sigmoid için $1.6\pm 26.8\%$, HRCTV, D90 için $-1.1\pm 13.1\%$ olarak bildirilmiştir. Bu belirsizliklerin toplam tedavi dozuna etkisi 2 Gy eşdeğeri doz (EQD2Gy) olarak HRCTV için 2 Gy–4 Gy, OAR için 4 Gy–8 Gy olduğu bildirilmiştir. Inter ve intra fraksiyon analiz aynı zamanda konturlama ve aplikatör tanımlamaya (rekonstrüksiyona) bağlı belirsizlikleri de kapsamaktadır.[10]

Doz gradienti İntrakaviter uygulamalarda kaynak-tan 1–3 cm mesafede mm başına $5\text{--}12\%$ oranında değişir. Geometrik belirsizlikler çok küçük olsa bile doz gradientinden dolayı tümör ve RAO lardaki etkisi kritik olabilir.[11]

Belirsizlikler tam olarak ortadan kaldırılamasa da, İntra aplikasyon belirsizlikleri azaltmak için iyi bir sabitleme sistemi ve vaginal paking kullanılması. İnter aplikasyon belirsizlikleri azaltmak için ise her fraksiyonda görüntüleme yapılarak adaptif BRT yapılması önerilmektedir.

Görüntüleme Stratejileri

Jinekolojik kanserli hastalarda lokal, bölgesel ve metastatik hastalığın değerlendirilmesinde, klinik bulgular, pelvik ve dijital muayene birlikte kullanılır. Hastalığın evrelemede farklı tanı yöntemlerinden yararlanılır (lenfanjiografi, urografi, x-ışını, sistoskopi vs.). BT ve MR gibi 3 boyutlu görüntüleme yöntemleri son yıllarda EXRT ve BRT planlamalarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tümörün tedavi boyunca izlenmesinde ve tedavi sonrası takipte 3B yöntemler artık seçenek haline gelmiştir. BT-PET kombinasyonu ile fonksiyonel görüntüleme ve fonksiyonel MR görüntüleme artık başlangıç evrelemede ultrasonografi-nin yerini almıştır. Ancak dijital tanısal görüntülemelerin esas rolü görüntü rehberliğinde intrakaviter ve interstisyel uygulamalardır.[1]

Brakiterapide aplikatörün yerleştirilmesinde ultrasonografi (US) görüntülerinden sıklıkla yararlanılmaktadır. BT bir çok Radyoterapi merkezinde rutin olarak kullanılmaktadır. BRT için RAO ların, aplikatörlerin ve intersitisyel iğnelerin konturlanmasında önemli yer tutar. Ancak hedef hacmin tanımlanmasında yetersiz kalır.

Viswanathan ve ark. tarafından yapılan çalışmada BT de tanımlanan tümörün boyutları, MR'a göre daha büyük bulunmuştur. Çalışmada 10 hastada BT ve MR'da HR CTV (yüksek riskli klinik hedef hacim) hacimleri konturlanmıştır. MR ve BT tabanlı görüntülerde konturlanan HR CTV'nin D90'ı (Volümün yüzde doksanının aldığı doz) karşılaştırıldığında, MR' la çizilen HR CTV D90 5,6 Gy, BT ile çizilen HR CTV D90 4,6 Gy olarak bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır.[12] BT görüntülemesinde kontrast kullanımı ile mesane ve rektum için görüntü kalitesi artırılabilir. İntravenöz kontrast serviksın merkezini, periferik alanlardan daha görünür hale getirir. Uterin arterlerin tanımlanmasında ve serviksın üst sınırının ayırd edilmesinde yardımcı olur.

MR görüntüleme, BRT'de servix, uterus, servikal tümörler ve paraservikal dokuları ayırt etmede altın standart olarak kabul edilmektedir. GEC-ESTRO çalışma grubunun BRT için tavsiye ettiği MR görüntüleme koşulları şöyledir; Radyoterapiye başlamadan önce çekilen MR (Pre-RT MRI) tümörün yayılımı, büyüme paterni ve tanı sırasında 3 boyutlu olarak anatomik yapıların topogramı hakkında ayrıntılı bilgi vermelidir. BRT için çekilen MR (BRT MRI), Aplikatörler yerleştirildiğinde hedefin/tümörün uzanımı ve büyüme paterni ve diğer organlar hakkında yeterli bilgi vermelidir. Pre-RT MRI /BRT MRI karşılaştırması ile tümörün gerilemesinin tüm RT boyunca nitelik ve niceliği hakkında 4. boyutu da içine alan (zamandaki değişimi) kapsamlı karşılaştırması yapılabilmesi için MR görüntülemenin aynı protokol ve aynı teknik koşullarda yapılması gerekmektedir.

BRT uygulamaları için aplikatörlerle birlikte çekilen MR görüntülerinin, hedef ve diğer organların konturlanmasında ve tedavi planlamasında kullanılması önerilmektedir. İyi bir MR görüntüleme için Para-axial, sagittal ve para koronal T2 ağırlıklı FSE (fast spin eco) MR sekanslarına ek olarak, doğruluğu artırmak için en azından aplikatörün olduğu bölgeyi kapsayan T1 ağırlıklı FSE, FLASH ve T1 ağırlıklı GRE (gradient eco) MR sekanslarının kullanılabilceği bildirilmektedir.[13]

BRT MR görüntülemesi için 0,1–1,5T manyetik alan gücü yeterli görüntü kalitesi sağlar. Tanısal radyolojide giderek artan 3T ve üzeri güce sahip MR'larda görüntü distorsiyonu, artefakt ve BRT aplikatörlerinin MR görüntüleme sırasında ısınma ihtimali bulunmaktadır. Uygun aplikatörler ve yeterli görüntü kalitesi sağlayan Brigham and Women's Hospital 2012 yılından ve Wisconsin Üniversitesi 2014 yılından beri 3T MR kullanıldığını bildirmektedir.

Tanı amaçlı (evreleme veya takip için) çekilen pelvik MR görüntüleme olduğu gibi Pre-RT MRI ve BRT MRI içinde pelvisin etrafını saran Yüzeysel Pelvik koil kullanılması önerilir. Intrarektal veya intravajinal koiller küçük tümörlerin görüntülenmesinde kullanılır ancak BRT görüntülemesinde Koilin çıkarılması halinde organların yer değiştirmesine neden olacağı için önerilmez.

MR görüntüleme için barsak hazırlığına 2 gün önce başlanır, barsak hareketlerini azaltmada intravenöz veya intramuscular antispazmodik ilaçlar uygulanır. MR imaj kalitesini iyileştirmek için anterior abdominal duvarın hareket genliğini azaltmada geniş elastik bant kullanılır.

Mesanenin tekrar edilebilir doluluğu için görüntüleme ve BRT uygulaması sırasında aynı protokolün kullanılması önerilmektedir. 0,2T MR için foley kateter içine dilüe gadolinium kontrast, 1,5T için serum fizyolojik konulması yeterlidir, MR için Packing, ultrasound jeli (en iyi kontrast) veya Gadoliniuma batırılmış gazlı bez ile yapılır.

Tanısal MR ve konturlama yapılan BRT MR'ı füzyon yapılarak IR CTV (intermediate risk-orta risk klinik hedef hacim) belirlenir.

Ee Siang Choong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, olanakları kısıtlı olan merkezler için alternatif olarak Hibrit yaklaşım sunulmaktadır. Bu çalışmada ilk fraksiyonda çekilen MR üzerinde çizilen HR CTV hacimlerinin sonraki fraksiyonlarda çekilen BT üzerine aktarılarak yapılan planların dozimetrik olarak karşılaştırılması ve tedavi sonucuna etkisi araştırılmıştır. Mayıs 2008–2012 tarihleri arasında 76 lokal ileri servikal kanserli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 49 hasta hibrid (CT/MR), 27 hasta 3frx MR görüntüleme yapılmış. İmajların çakıştırılması aplikatöre göre yapılmış ve hastalar 41 ay izlenmiştir. Çalışma sonucunda Hibrit planların her fraksiyonda MR çekilmesine alternatif yaklaşım olabileceği yönünde olduğu bulunmuştur. Büyük tümörlerde MR tabanlı uygulamaların daha faydalı olduğu ve fundusda serviks tarafından daha fazla hareket olması nedeni ile hedefin yer değiştirme olasılığının akılda tutulması gerektiği bildirilmiştir.[14]

Hani Al-Halabi ve ark. yaptığı çalışmada, CBCT ile BRT uygulamaları alternatif bir yaklaşım olarak sunulmaktadır. Çalışmada CBCT'nin aplikatörlerin, hedef ve RAO'ların tanımlanmasına yetecek görüntü kalitesine sahip olduğu bildirilmektedir. Eğer BT brakiterapi odasında değilse, CBCT daha üstün bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. CBCT ile hasta masadaki pozisyonu değişmeden görüntüleme yapılarak tedaviye alınabilir. Planlama öncesi ve tedavi öncesi CBCT çe-

kilerek intra aplikasyon değişim kontrol edilebilir. Bu sayede transfer nedeni ile olabilecek aplikasyon belirsizliklerin en aza indirilebileceği bildirilmektedir.[15]

GEC-ESTRO çalışma grubu aplikatörlerin görüntü üzerinde tanımlanması (applicator reconstruction) prosedürü hakkında önerilerde bulunmuştur. Bu öneriler doğrultusunda aplikatör tanımı yapıldığında inter-observer değişiminin 0.5–1 mm den daha az olduğu bildirilmektedir.[16] BRT'nin keskin absorbe doz gradienti özelliği nedeni ile aplikatörün yanlış pozisyonu absorbe dozda hem hedef hem de RAO dozlarında sapmaya neden olur. Aplikatörün 1mm yer değiştirmesi %5–%8 doz değişimine neden olur. Aplikatörlerin 3 boyutlu imajlarda tanımlanması aplikatörün tipine ve görüntüleme kullanılan modaliteye bağlıdır.

MR'da kaynak kanallarını tanımlamak BT ve X-ışını ile olandan daha zordur. BT ve x-ışını görüntülerinde küçük metal içeren işaretleyiciler kullanılabildiği halde MR da bakırsülfatlı su veya gliserin içeren işaretleyiciler kullanılmaktadır.

Görüntülemelerde kesit kalınlığı önemli bir parametredir. Aplikatörün belirlenmesinin doğru bir şekilde yapılmasını doğrudan etkilediği için 5 mm veya daha az kesit kalınlığı önerilmektedir. T2 ağırlıklı 3B sekanslar aplikatör içine konan markerları görüntüler. Hem aplikatörün hemde organların konturlanması aynı imaj sekanslarında 3B görüntülerden yararlanılarak yapılabilir. Rekonstruksiyon, konturların olduğu T2 ağırlıklı imajların diğer imaj sekanslarıyla (BT veya ilave MR) füzyonu gibi alternatif stratejileri içerir. Özellikle T2 aplikatörü doğru olarak tanımlamanın zor olduğu iğnelerin kullanıldığı imajlarda bu yaklaşım faydalıdır. Ancak füzyondan kaynaklanan belirsizliklere aplikatörün en tepe noktasının tanımlanmasından gelecek belirsizliklerin ekleneceği göz önüne alınmalıdır. Hatalı füzyon, hatırı sayılır aplikatör tanımlama hatasına neden olur, bunun doza etkisi de anlamlı olur.

Aplikatörler BT/MR uyumlu olmalıdır. Titanyum veya plastik aplikatörler gibi MR uyumlu aplikatörler piyasada ticari olarak bulunmaktadır. Kişiyeye özel üretilen MOLD aplikatörler de MR uyumludur. Metal olmayan aplikatörler manyetik alanı bozamaz. Görüntülerde siyah boşluk olarak görünür. Titanyum aplikatörler 1,5 Teslaya kadar kullanımı uygun, 3T MR'ın aplikatörün ısınma ve dönme momenti yönünden kullanımı ile ilgili tereddütler bulunuyor. Titanyum aplikatörler MR uyumlu olmasına rağmen artefakt yaratmaktadır. Özellikle materyal kalınlığının fazla olduğu, tandem ucu, iğne, ovoid ve ring kanallarının uçlarında artefakt hassasiyeti nedeni ile imaj kalitesi bozulabilir. MR manyetik alanının gücünün artması ile artefakt etkisi

artar. İmaj sekansına bağlı olarak da görüntü uzayabilir. T2 ağırlıklı imajlarda 5–10 mm uzama olurken, T1 ağırlıklı imajlarda 3–5 mm'den daha azdır. Titanyum aplikatörlerin artefakt yeri ve uzaması MR ve BT fantom görüntülerinde değerlendirilir. MR görüntüleme sırasında metal içeren in vivo rektal dozimetreler çıkarılmış olmalıdır.

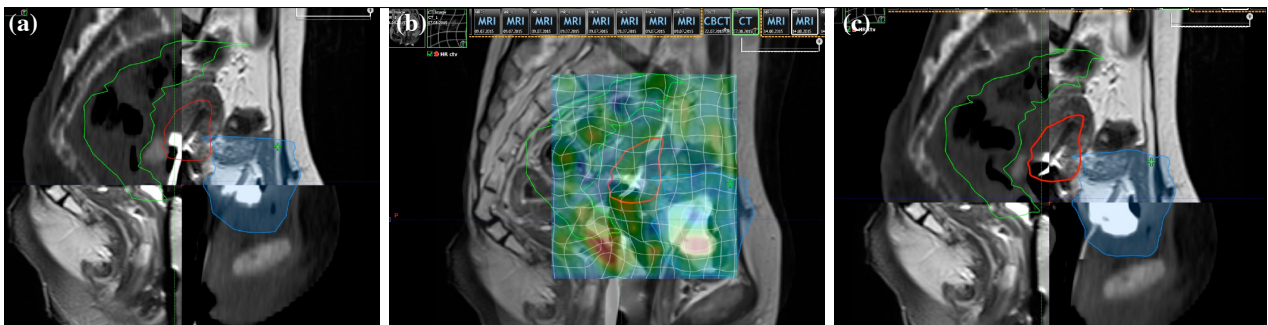
BRT doz planlarının doğruluğunda MR imajlarının doğruluğu çok önemlidir. Distorsiyonun etkisi doz gradientinin milimetrede %5–12 civarında olması nedeniyle doğrudan doz hesaplamasındaki belirsizliklere yansır. Bu nedenle MR ile doz hesaplama konseptinin anlamlılığı için geometrik doğruluğunun kontrolü akılda tutulmalıdır. BRT de vücudun dış konturu hesaplama için gerekmez. Sadece aplikatörün yerleştirildiği bölge ile ilgili RAO ve hedef anatominin özellikle doğruluğu önemlidir. Doz doğruluğu için intra uterin kanaldan 2 cm uzakta doz gradientinin mm de %6 olduğu A noktasındaki dozun belirsizliğinin %5'den az olması gerekir. Bu doğruluk BRT aplikatörlerinin olduğu bölgenin MR sekanslarının geometrik doğruluğunun 1 mm içinde olması ile sağlanabilir. Aplikatörün tanımlanması ve konturlar aynı imaj sekansında olursa hiçbir füzyona gerek olmadan doğrudan hesaplama yapılabilir. Aplikatör ve konturlar İki ayrı imaj serisinde olduğunda füzyon yapılarak birleştirilir. İmajların eşleştirilmesi (registrasyonu) 3 boyutlu yapıldığında doğruluğu artar. MR in axial T2 imajlarına ek olarak sajjal ve koronal düzlemler kullanılarak daha kolay ve doğru çakıştırma yapılır. Eşleştirme aplikatöre göre yapılmalı, kemik yapıya göre çakıştırıldığında aplikatörün 5 mm den fazla yer değiştirebileceği dikkate alınmalıdır.[17] Eğer aplikatörlerden tandem in açısı veya boyu değiştirilmedi ise aplikatöre göre çakıştırılmalı yoksa hedef hacim çakıştırmada esas alınmalıdır. Aplikatör tanımı ve konturlama için rijit çakıştırma

tercih edilmelidir. Füzyon belirsizlikleri çok küçük bile olsa etkisi büyük olabilir. Bu belirsizliklerin absorbe dozda önemli değişikliklere neden olabileceği hesaba katılmalıdır. Tanderup ver ark. tarafından yapılan çalışmada Füzyon kaynaklı hataların önemli doz değişimine neden olduğu bildirilmiştir. DVH parametrelerinin mm başına %4–6 olarak değiştiğini göstermiştir. Füzyon hatasının 5 mm'den fazla olması kabul edilemeyen tedavi planına yol açar. Vaginal kaynak pozisyonunu 3mm ant/post yöndeki hatasının mesane ve rektum dozunu %20 oranında değiştirebileceğini göstermiştir. Aplikatör tanımlamadaki hataların sonucu organlara bakan yöndeki hatanın büyüklüğüne bağlıdır. Rektum ve mesane bundan en çok etkilenen en duyarlı organlar olarak bildirilmiştir. Ant-post yönde 1 mm tanımlama hatası D2cc dozlarında ort %5–6 değişime neden olur (1 hastada %7). Diğer yönlerde ve HR CTV (D90, D100) ve sigmoid (D2cc), ortalama değişiklik mm başına %4 (bir hastada mm başına %5 değişim) bulunmuştur. Ring aplikatörde kanalı tanımlarken ring cap kalınlığı yanlış tanımlandığında 2 mm'lik sistematik bu yanlış pozisyon tanımlanması tüm hastaları etkileyen %10±2 hedef ve RAO dozuna neden olur.[18]

De Leeuw AAC çalışmasında organ hareketlerinin, aplikatörün tanımlanmasından daha fazla DVH parametrelerini değiştirdiğini göstermiştir.[19]

Görüntü Eşleştirmedeki (Rijit – Deformable Image Registration) Belirsizlikler:

Görüntülerin registrasyonu (eşleştirilmesi, çakıştırılması), 3B görüntü rehberliğinde brakiterapinin önemli bir aşamasıdır. Konturlama ve aplikatör rekonstrüksiyonu farklı modalitelerde ve/veya farklı zamanlardaki imaj serilerini kapsayabilir. Doğru görüntü çakıştırılması özellikle toplam dozun değerlendirilmesinde önemlidir. EXRT'de absorbe doz düşüşünün yüksek olduğu bölge BRT'de yüksek doz alan bölgeye



Şekil 2. (a) Rijit registrasyon kullanılarak yapılan füzyonda BT ve MR görüntülerinde tanımlanan hedef hacim ve RAO lar, (b) Aynı görüntülerin Deformable registrasyon kullanılarak yapılan füzyonunda deformasyonun büyüklüğüne göre kırmızıdan maviye değişen renkler ve her bir registrasyon alanının geometrik değişimi görülmektedir. (c) Deformable registrasyon sonrasında değişen hedef hacim ve RAO hacimleri görülmektedir.

rastladığında, örneğin parametrial boost yapılacaksa, EXRT, orta hat korumalı veya hayli konformal IMRT, VMAT gibi tekniklerle yapıldığında toplam dozun hesaplanması özellikle zorlaşır. EXRT sonrasında BRT ile ilave dozların toplanmasında Deformable (esnek) imaj registrasyon (DIR) kullanımı ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir. DIR sınırlamaları nedeni ile alternatif yaklaşımlar önerilmektedir. İlgilenilen bölgenin (ROI -region of interest) rijit registrasyonu yapılmasıyla çakışan hacimlerde doz değerlerinin manuel hesaplanması ile doz tahmini yapılabilir.

Pre EXRT ve BRT planlama imajları arasında oldukça farklılık vardır. Tümör regresyonu, aplikatörlerin yerleştirilmesi ve vaginal paking, organlarda önemli deformasyona yol açar. EXRT öncesinde çekilen BT, MR ve PET imajlarından farklı olarak tümör, mesane, rektum ve sigmoidin değişimi gibi anatomideki bu önemli deformasyonu, kemiğe ve yumuşak dokuya göre rijit (esnek olmayan) çakıştırmayla elemine etmek mümkün değildir.[20]

Aplikatör esas alınarak registrasyon yapıldığında, yakındaki organlar ve tümörün kendisi aplikatöre göre rölatif olarak stabil konfigürasyonuna sahiptir. Kemik yapıya göre registrasyon toplam dozu değerlendirmede anlamlı hatalara neden olur. Sadece Lenf nodu gibi kemik yapıya yakın yapıların tanımlanmasında kemik yapı çakıştırmaya için kullanılır.

Son yıllarda DIR daha elde edilebilir hale gelmiştir. Bu çakıştırmada bir 3B imajdaki her bir doku hacmi elementi (voxel) ikinci imajda onunla uyuşan hacimle (voxel ile) çakıştırılır. İki imajdan, hedef imaj referans olmasını istediğimiz imajdır. Hedefe göre deforme edilmesi istenen imaj kaynak imajdır. Her voxel hedef imaja çakışması için 3 boyutta hareket eder. Bu imajlardaki her bir pixelin yeri, benzerliği ve intensitesini tanımlamak için bazı parametreler kullanılır, bu deformasyonu belirler. Şekil 2'de Rijit ve Deformable registrasyon kullanılarak birleştirilen BT ve MR görüntülerinde hedef hacim ve RAO lardaki değişim görülmektedir.

Deformable algoritmaların doğruluğunu görsel olarak kontrol etmek için tanımlama ya da yöntem henüz bulunmuyor. Her bir algoritmanın kullandığı farklı bir eşleştirme yöntemi vardır. Benzerlikleri veya yoğunlukları hesaba katan algoritmalarda hata oranı yüksek olabilir. İksinin birlikte olması doğruluğu arttırır. Deformable algoritmanın güvenilirliğinden emin olunmadığında, rijit algoritmalar kullanmak daha az hata olmasını sağlar. Kullanılan çakıştırmaya algoritmaları arasında farklar olduğu konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Farklı yollarla imajları çakıştıran algoritmalar kullanıldığında doğru fiziksel deformasyona

uyduğunun garantisi bulunmamaktadır. Deformable algoritmaların doğruluğu bu bölge için her zaman yeterli olmayabilir. Brakiterapi aplikatörünün varlığı bu algoritmalar için durumu zorlaştırır. Aplikatör nedeniyle oluşan organ deformasyonu ve yoğunluk değişikliği DIR doğruluğunu azaltan en önemli etkidir. Bu nedenle daha doğru çakıştırmaya için aplikatörün HU (houns field unit) değerini değiştirerek çakıştırmaya yapan DIR algoritmaları geliştirilmektedir.

Kashani ve ark. tarafından yapılan çalışmada 8 farklı çakıştırmaya algoritmasının doğruluğu, kullanılan tekniğe ve çakıştırılan bölgeye göre incelenmiştir. Algoritmalarda ortalama hata 1.5–3.9 mm, maksimum hata ise 5.1–15.4 mm olarak tespit edilmiştir. Hataların TPS (tedavi planlama sistemi) de hesaplanan doza etkisi anlamlı bulunmuştur. Özellikle yüksek doz gradienti olan noktalardaki dozların toplanmasındaki belirsizliklerin klinik olarak anlamlı sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir.[21] Bir diğer çalışmada pixellerin en az %5'inde hata >3 mm, maximum hata 8–20 mm olarak bulunmuştur.[22] Deformable algoritmaların doğruluğu vakadan vakaya değişebilir.[23]

EBRT ve BRT den gelen absorbe dozların matematiksel toplamı anlamlı değildir. BRT de kullanılan fraksiyon dozlarının büyüklüğü farklı biyolojik etkilere sahiptir. Hesaplanan absorbe doz noktalarının birim hacminin (voxel) aldığı veya EXRT ve BRT'nin her bir fraksiyonundan ilgilenilen bölgenin aldığı dozlar EQD2Gy (2Gy eşdeğeri doz) olarak hesaplanır. Çakıştırılan aynı hacimlerin aldığı dozlar fraksiyondan fraksiyona izlenebilir. Farklı görüntüleme serilerinin DIR yapılması özellikle deformasyonun fazla olduğu pelvik brakiterapinin hesaplanan toplam dozun tahmininde hataya neden olabilir.

Kaynaklar

1. Pötter R, Kirisits C, Erickson B, Haie-Meder C. Prescribing, Recording and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix. J ICRU 2013;13(1-2):NP.
2. Anderson C, Lowe G, Wills R, Inchley D, Beenstock V, Bryant L, et al. Critical structure movement in cervix brachytherapy. Radiother Oncol 2013;107(1):39–45.
3. Hellebust TP, Tanderup K, Bergstrand ES, Knutsen BH, Røislien J, Olsen DR. Reconstruction of a ring applicator using CT imaging: impact of the reconstruction method and applicator orientation. Phys Med Biol 2007;52(16):4893–904.
4. Lang S, Nesvacil N, Kirisits C, Georg P, Dimopoulos JC, Federico M, et al. Uncertainty analysis for 3D image-based cervix cancer brachytherapy by repeti-

- tive MR imaging: assessment of DVH-variations between two HDR fractions within one applicator insertion and their clinical relevance. *Radiother Oncol* 2013;107(1):26–31.
5. Mohamed S, Nielsen SK, Fokdal LU, Pedersen EM, Lindegaard JC, Tanderup K. Feasibility of applying a single treatment plan for both fractions in PDR image guided brachytherapy in cervix cancer. *Radiother Oncol* 2013;107(1):32–8.
 6. Tanderup K, Nesvacil N, Pötter R, Kirisits C. Uncertainties in image guided adaptive cervix cancer brachytherapy: impact on planning and prescription. *Radiother Oncol* 2013;107(1):1–5.
 7. Hellebust TP, Tanderup K, Bergstrand ES, Knutsen BH, Røislien J, Olsen DR. Reconstruction of a ring applicator using CT imaging: impact of the reconstruction method and applicator orientation. *Phys Med Biol* 2007;52(16):4893–904.
 8. Jaffray DA, Lindsay PE, Brock KK, Deasy JO, Tomé WA. Accurate accumulation of dose for improved understanding of radiation effects in normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S135–9.
 9. Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, Oechs K, Georg D, Pötter R. Uncertainties when using only one MRI-based treatment plan for subsequent high-dose-rate tandem and ring applications in brachytherapy of cervix cancer. *Radiother Oncol* 2006;81(3):269–75.
 10. Nesvacil N, Tanderup K, Hellebust TP, De Leeuw A, Lang S, Mohamed S, et al. A multicentre comparison of the dosimetric impact of inter- and intra-fractional anatomical variations in fractionated cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2013;107(1):20–5.
 11. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, Pérez-Calatayud J, De Brabandere M, De Leeuw A, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2010;96(2):153–60.
 12. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):491–8.
 13. Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012;103(1):113–22.
 14. Choong ES, Bownes P, Musunuru HB, Rodda S, Richardson C, Al-Qaisieh B, et al. Hybrid (CT/MRI based) vs. MRI only based image-guided brachytherapy in cervical cancer: Dosimetry comparisons and clinical outcome. *Brachytherapy* 2016;15(1):40–8.
 15. Al-Halabi H, Portelance L, Duclos M, Reniers B, Bahoric B, Souhami L. Cone beam CT-based three-dimensional planning in high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1092–7.
 16. Haack S, Nielsen SK, Lindegaard JC, Gelineck J, Tanderup K. Applicator reconstruction in MRI 3D image-based dose planning of brachytherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2009;91(2):187–93.
 17. Datta NR, Kumar S, Das KJ, Pandey CM, Halder S, Ayyagari S. Variations of intracavitary applicator geometry during multiple HDR brachytherapy insertions in carcinoma cervix and its influence on reporting as per ICRU report 38. *Radiother Oncol* 2001;60(1):15–24.
 18. Tanderup K, Hellebust TP, Lang S, Granfeldt J, Pötter R, Lindegaard JC, et al. Consequences of random and systematic reconstruction uncertainties in 3D image based brachytherapy in cervical cancer. *Radiother Oncol* 2008;89(2):156–63.
 19. De Leeuw AA, Moerland MA, Nomden C, Tersteeg RH, Roesink JM, Jürgenliemk-Schulz IM. Applicator reconstruction and applicator shifts in 3D MR-based PDR brachytherapy of cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2009;93(2):341–6.
 20. Christensen GE, Carlson B, Chao KS, Yin P, Grigsby PW, Nguyen K, et al. Image-based dose planning of intracavitary brachytherapy: registration of serial-imaging studies using deformable anatomic templates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(1):227–43.
 21. Kashani R, Hub M, Balter JM, Kessler ML, Dong L, Zhang L, et al. Objective assessment of deformable image registration in radiotherapy: a multi-institution study. *Med Phys*. 2008;35(12):5944–53.
 22. Pouliot J. Verification using deformable phantoms. The Promise and Potential Pitfalls of Deformable Image Registration in Clinical Practice, Scientific Program: Symposium – THERAPY. AAPM Annual Meeting 2014. <http://amos3.aapm.org/abstracts/pdf/90-25187-339462-103203.pdf> (access date: 3 April 2017).
 23. Kirby N, Chen J, Kim H, Morin O, Nie K, Pouliot J. An automated deformable image registration evaluation of confidence tool. *Phys Med Biol* 2016;61(8):N203–14.