

# Lokal İleri Evre Serviks Kanseri Tedavisinde Adaptif Brakiterapi Uygulaması: Bir Olgu Sunumu Eşliğinde Tedavi Planlama ve Değerlendirmesi

**Fatih BİLTEKİN**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

## Giriş

Yüksek doz gradyanına sahip olması nedeni ile brakiterapi (BRT) diğer tedavi modalitelerinden farklı olarak yüksek radyoterapi dozunun lokalize bir alana uygulanabilmesine olanak sağlamaktadır.[1] BRT bu özelliği ile lokal ileri evre serviks kanserinin tedavisinde vazgeçilemez bir tedavi seçeneği olmuştur. 2000'li yılların başlarından itibaren eksternal radyoterapi (ERT) uygulamalarında olduğu gibi BRT uygulamalarında da bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemlerinin ve tedavi planlama sistemlerinin kullanılması ile birlikte üç boyutlu adaptif BRT (3B-ABRT) ve görüntü kılavuzluğunda BRT (GK-BRT) gibi yeni tedavi tekniklerinin klinikte kullanımı yaygın hale gelmiştir.[2] Bu yeni tedavi modaliteleri sayesinde hedef ve kritik organların almış olduğu doz değerleri hacimsel olarak analiz edilebilmekte, fraksiyon içi ve fraksiyonlar arası farklılıkların doz dağılımına etkisi kontrol edilebilmektedir.

Kliniğimizde 2009 yılından itibaren 3B-ABRT uygulamaları lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır. Bu olgu sunumu kapsamında ise dış merkezde 180 cGy fraksiyondan 4500 cGy ERT aldıktan sonra kliniğimizde 4x700 cGy BRT planlanan lokal ileri evre serviks kanseri tanılı örnek bir olgu üzerinden 3B-BRT tedavi planlama basamak-

larından bahsedilerek adaptif BRT'nin gerekliliği tartışılacaktır.

## Tedavi Planlama Basamakları

Tedavi planlama basamakları; aplikasyon ve BT simülasyonu, konturlama, aplikatör rekonstrüksiyonu, tedavi planlama ve doz reçetelendirmesi olmak üzere 4 ana başlık altında ele alınacaktır.

## Aplikasyon ve BT Simülasyonu

Hastaya BRT için gerekli ön hazırlıklar yapıldıktan (kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, jinekolojik muayene vb.) sonra ilk fraksiyon için anestezi altında aplikasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Diğer fraksiyonlarda ise sedasyon sonrasında uygulama gerçekleştirilerek BT simülasyonu yapılmıştır.

Aplikasyon sırasında dikkat edilmesi gereken önemli parametrelerin başında hastaya uygun aplikatörün seçimi gelmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda da uygun aplikatör seçiminin tedavi etkinliğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.[3,4] Bu nedenle mevcut vakada en uygun tandem ve ovoid seçilerek aplikatörler ultrasonografi eşliğinde uterus içi ve vajene yerleştirilmiştir. Gerekli koşullarda aplikasyon tamamlandıktan sonra aplikatörlerin fiksasyonu sağlanarak packing işlemine geçilmiştir. Packing işleminin en

önemli amacı rektum ve mesane gibi kritik organların aplikatörden uzaklaştırılmasını sağlamaktır. Bu aşamada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta ise packing işlemine arkadan başlanarak öne doğru gelinmeli ve adaptif uygulamalarda önemi azalmış olarak düşünülse de işlemin tekrarlanabilirliği için hangi tarafa ne kadar packing yapıldığı kaydedilmelidir. Ayrıca intrakaviter BRT'de aplikasyon sırasında dikkat edilmesi gereken diğer bir parametre ise antisepsidir. Bu nedenle kullanılacak aplikatörlerin her hastadan önce mutlaka sterilize edilmesi ve aplikasyon sırasında yardımcı olacak personeline sterilizasyon konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir.

### Konturlama

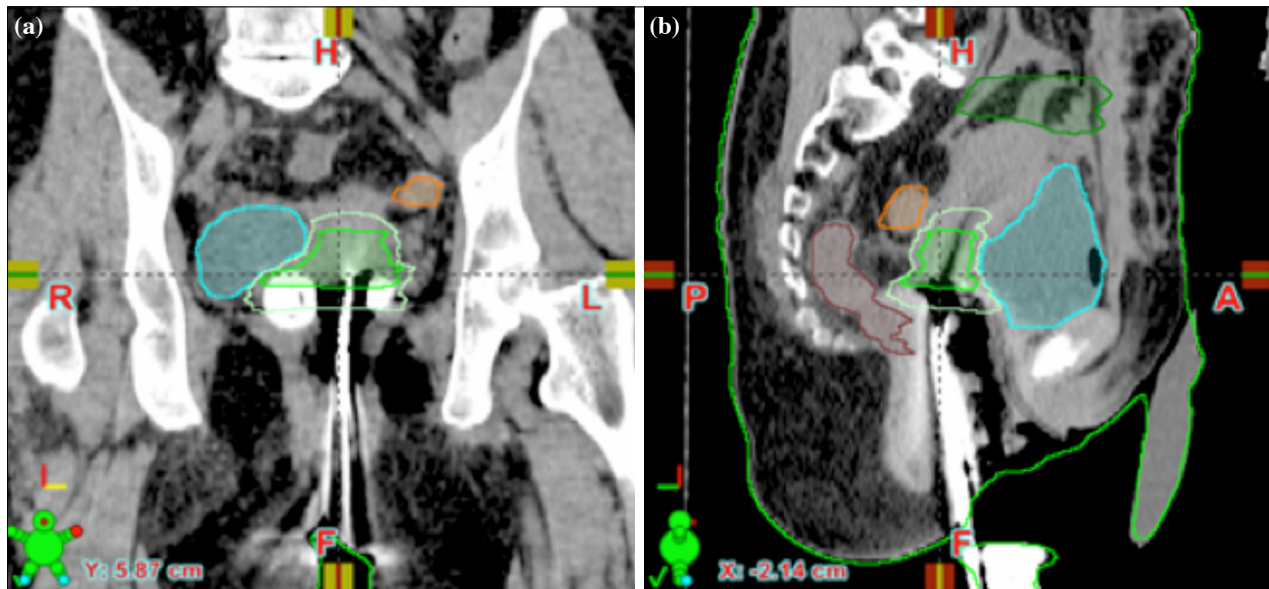
Kliniğimizde hedef ve kritik organların konturlamasında Groupe Européen Curiotherapy-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (GEC-ESTRO) önderliğinde oluşturulmuş konturlama kılavuzu referans kaynak olarak kullanılmaktadır. Hastamızda konturlama aşamasında yüksek riskli (HR-CTV) ve orta riskli (IR-CTV) olmak üzere iki farklı hedef hacim tanımlaması yapılmıştır. HR-CTV konturlamasında ERT sonrası yanıt değerlendirme amacı ile çekilen MR görüntüleri ve yapılan ayrıntılı jinekolojik muayene bulguları kullanılırken, IR-CTV konturlamasında ERT öncesi çekilen MR görüntüleri referans alınarak tanı anındaki tumor yatağı çizilmiştir. Şekil 1'de gösterildiği üzere kritik organ olarak rektum, mesane, sigmoid ve ince bağırsaklar tanımlanmıştır.

### Aplikatör Rekonstrüksiyonu

Aplikatör geometrisinin tanımlanması doz hesaplaması sırasında kaynağın aplikatör boyunca hareket yönelimi, ilgili mesafede duruş pozisyonu (dwell position), hedef ve kritik organlara uzaklığı gibi parametreler hakkında bilgi verir. Bu nedenle aplikatör rekonstrüksiyonu esnasında yapılacak olan sistematik ve random hatalar hedef ve kritik organların almış olduğu doz değerlerinde öngörülemeyecek hataları beraberinde getirecektir. Kliniğimizde kullanmakta olduğumuz Varian BrachyVision (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA) tedavi planlama sisteminin sağladığı opsiyonlar doğrultusunda aplikatörler kullanıcı tarafından "manuel" olarak girilebilmekte veya sistem tarafından otomatik olarak tanımlanabilmektedir. Mevcut hastamızda ise aplikatörler BT kesitleri üzerinden uygun pencere seviyesi (window level) ve pencere genişliği (window width) değerleri seçilerek "manuel" olarak tanımlanmıştır.

### Tedavi Planlama ve Doz Reçetelendirmesi

Tedavi planlama aşamasında tanımlanan aplikatör geometrileri üzerinden farklı planlama opsiyonları kullanarak tedavi planlama işlemi gerçekleştirilebilmektedir. BrachyVision tedavi planlama sistemi ise volüm optimizasyonu, doz şekillendirici araçlar veya kaynak pozisyon bilgilerinin ve süresinin kontrol edildiği pencere aracılığı ile tedavi planlamasının yapılması ya da gerekli düzeltmelerin yapılabilmesine olanak



Şekil 1. Hedef ve kritik organların konturlamasına ait (a) koronal ve (b) sagittal kesit görüntüleri.

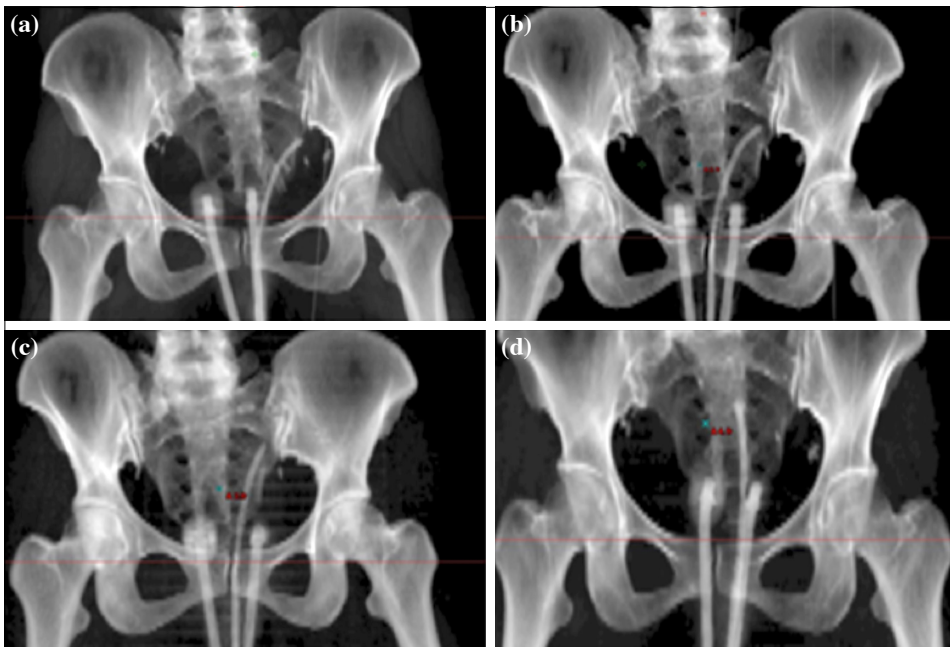
**Tablo 1** Hedef ve kritik organlara ait doz-hacim histogramı (DVH) parametreleri

	Planlama Kriterleri ve DVH Parametreleri				
	Klinik Protokol	1. fraksiyon	2. fraksiyon	3. fraksiyon	4. fraksiyon
D90 (HR-CTV)-cGy	≥700	805.0	700.6	705	702
D100 (IR-CTV)-cGy	≥350	359.9	220.5	300	350
V5 (Rektum)-cc	≤2 cc	0.007	2.2	1.02	0.63
V7 (Mesane)-cc	≤2 cc	0.2	1.6	1.14	0.05

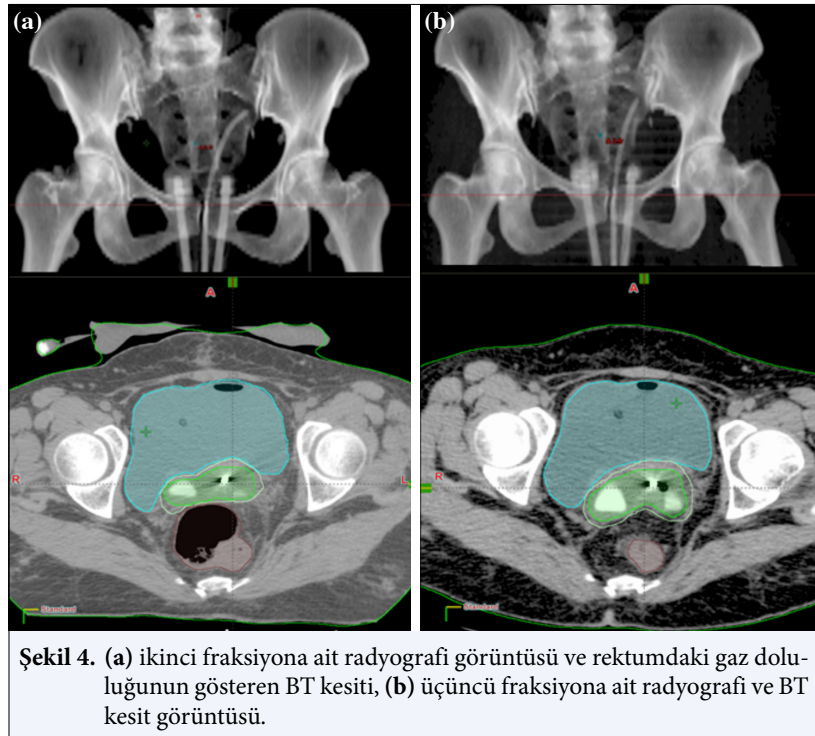
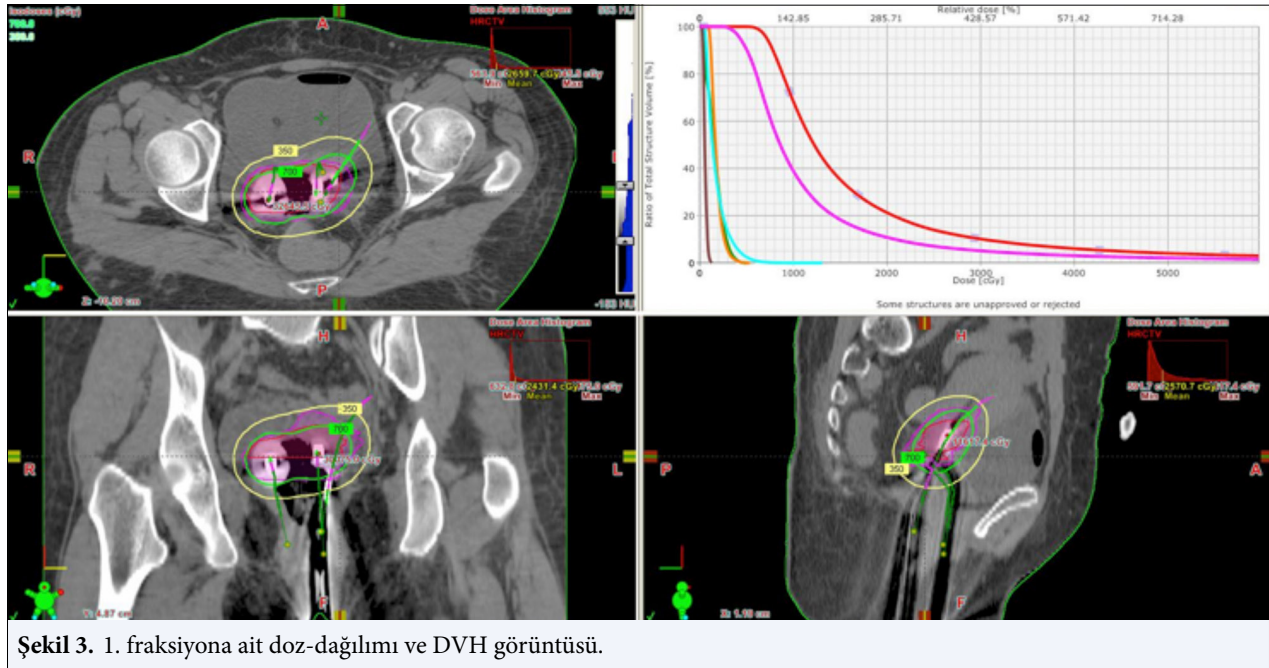
sağlamaktadır. Volüm optimizasyonu genellikle çok kanallı tedavi planlamalarında avantaj sağlarken, kanal sayısının düşük olduğu uygulamalarda doz şekillendirici araçların kullanımı kolaylık sağlamaktadır. Kliniklerimizde lokal ileri evre serviks kanserinde BRT protokolü 1.8 Gy fraksiyondan toplamda 45–50.4 Gy ERT sonrası 4 fraksiyonda toplamda 28 Gy olacak şekilde planlanmaktadır. Mevcut olgu üzerinde ise HR-CTV için EQD2 değeri hesaplandığında yaklaşık olarak 85 Gy'lik bir toplam doza karşılık gelmektedir.

Lokal ileri evre serviks kanseri için intrakaviter BRT uygulamalarında kullanmış olduğumuz klinik protokol ve olgumuza ait doz-volüm histogramı (DVH) değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Ayrıca hastaya ait tedavi planlamaları ayrıntılı olarak incelendiğinde, ilk fraksiyon için çekilen BT kesitleri ve ön radyografi görüntüsünde sol ovoid ve tandem hedef bölge içerisinde üst üste çakıştığı görülmüştür (Şekil 2a). Fakat mevcut aplikasyon üzerinden tedavi planlaması yapıldığında

Tablo 1'de görüldüğü üzere hedef ve kritik organ dozlarının sağlanabildiği ve Şekil 3'te gösterildiği üzere de konformal bir doz dağılımının elde edilebildiği gözlemlenmiştir. İkinci ve üçüncü fraksiyonlara ait Şekil 2b ve c'deki ön radyografi görüntüleri incelendiğinde ise birinci fraksiyonda yapılan aplikasyondan farklı olduğu fakat kendi içerisinde ikinci ve üçüncü fraksiyona ait aplikasyonun benzer olduğu görülmüştür. Ancak BT kesitleri üzerinden kontrol edildiğinde radyografi görüntülerinin benzer olmasına rağmen her iki fraksiyonda da Şekil 4'te görüldüğü üzere rektum doluluğu arasında büyük farklılık bulunmaktaydı. Bu nedenle sadece iki boyutlu görüntü üzerinden tedavi planlama kararının verilmesi hedef ve kritik organ dozları açısından büyük farklılıkları beraberinde getirecektir. Şekil 5'teki gibi 2. fraksiyonun kaynak pozisyon ve süre bilgileri 3. fraksiyondaki aplikasyon geometrisi üzerine etanımlandırıldığında hedef ve kritik organ doz değerlerinde ve doz dağılımında büyük farklılıklar gözlemlen-

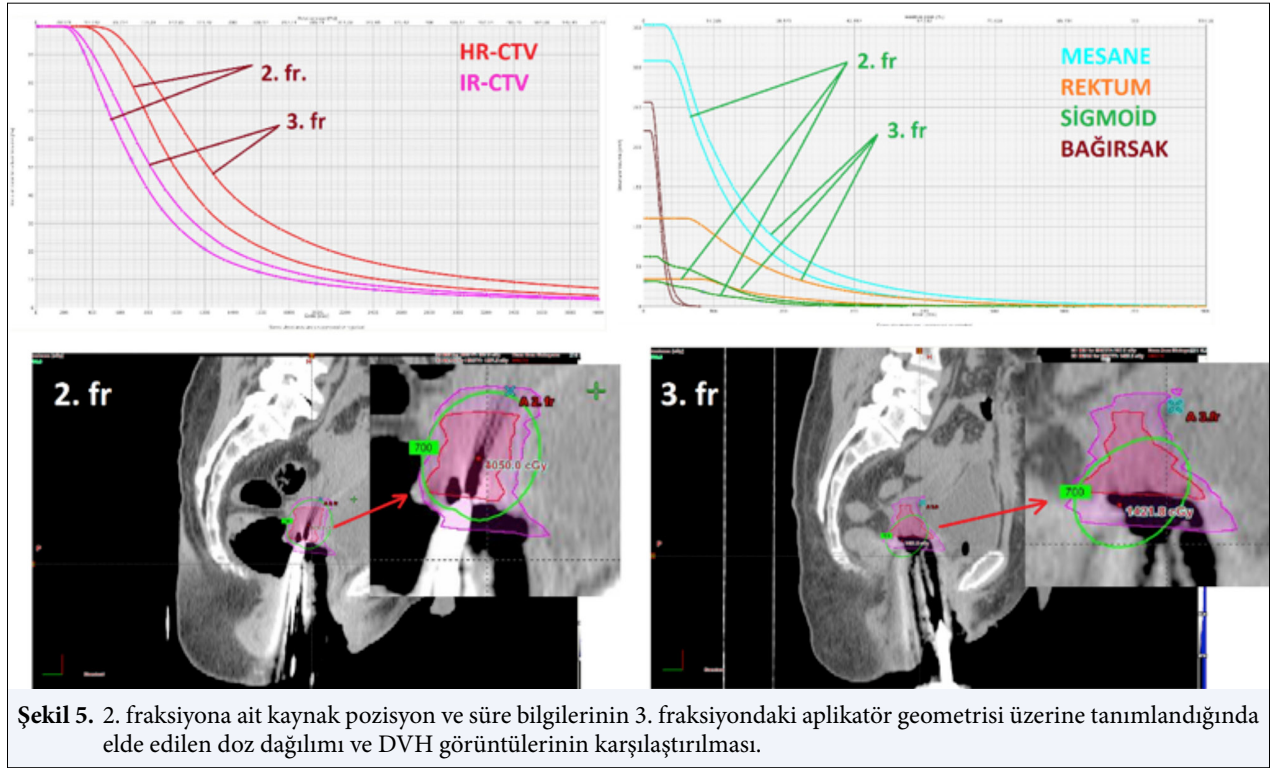


**Şekil 2.** Farklı fraksiyonlara ait aplikatör pozisyonunu gösteren ön radyografi görüntüleri (a) birinci fraksiyon, (b) ikinci fraksiyon, (c) üçüncü fraksiyon ve (d) dördüncü fraksiyon.



miştir. Özellikle de HR-CTV dozu incelendiğinde D90 değerinin 557 cGy'e düştüğü görülmüştür. Bu nedenle her iki fraksiyonda da tedavi planlaması tekrarlanarak hasta tedaviye alınmıştır. 4. fraksiyonda ise yapılan aplikasyona ait tandem pozisyonunun ilk üç fraksiyondan daha farklı olduğu gözlemlenirken (Şekil 2d) hedef

ve kritik organ dozları klinik protokole uygun olacak şekilde tedavi planlaması gerçekleştirilerek hastanın tedavisi tamamlanmıştır. Tüm fraksiyonlar için iki boyutlu uygulamalarda tanımlanan A noktasının aldığı doz değerlerine bakıldığında ise 700 cGy'in altında olduğu görülmüştür (1. fraksiyon: 425 cGy, 2. fraksiyon:



416 cGy, 3. fraksiyon: 577 cGy, 4. fraksiyon: 363 cGy). 3B-BRT uygulaması ile birlikte A noktası önemini kaybederken, farklı aplikasyonlar üzerinden benzer tedavi planlarının elde edilebileceği görülmektedir.

### Tartışma ve Sonuç

Günümüzde BT ve MR tabanlı intrakaviter BRT uygulamaları, hedef ve kritik organların aldığı doz değerlerinin volümetrik olarak analiz edilebilmesine olanak sağlamaktadır.[5,6] Fakat planlama ve tedavi aşamasındaki bazı sistematik (kaynak kalibrasyonu, doz hesaplaması gibi) ve random (fraksiyon içi aplikatör hareketi, organ hareketi gibi) hatalar çeşitli belirsizlikleride beraberinde getirmektedir. Tanderup ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada bu belirsizlikler kaynak kalibrasyonu, doz hesaplaması, aplikatör rekonstrüksiyonu, konturlama, fraksiyonlar arası ve fraksiyon içi belirsizlikler ve doz iletimi "dose delivery" olmak üzere altı ana başlık altında kategorize edilmiştir.[7] Kaynak kalibrasyonu ve doz hesabı ile ilgili belirsizlikler AAPM'in 138 no'lu raporunda detaylı bir şekilde ele alınmıştır.[8] Tanderup ve ark.'larının yaptığı çalışmada da kaynak kalibrasyonu ve doz hesabından kaynaklı belirsizliklerin sırası ile %2 ve %3 civarında hedef ve kritik organ doz değerlerinde belirsizliğe ne-

den olabileceği raporlanmıştır.[7] Aplikatör rekonstrüksiyonu ve kaynak pozisyon farklılığından kaynaklı belirsizliğin ise %4'ün altında olduğu literatürde yapılan çalışmalarda yer almaktadır.[9-14] Fakat bu çalışmaların çoğunda aplikatör rekonstrüksiyonun MR görüntüleri üzerinden yapılması nedeni ile BT tabanlı uygulamalarda bu belirsizliğin daha düşük olabileceği öngörülmektedir. Ayrıca BT tabanlı uygulamalarda optimum kesit kalınlığı ile BT çekimi, uygun görüntü penceresinin seçilmesi ve metal aplikatörlerin neden olduğu artefaktların ara yazılımlar (SEMAR, O-MAR gibi.) kullanılarak ortadan kaldırılması veya azaltılması aplikatör rekonstrüksiyonundan kaynaklı belirsizliklerin minimize edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Hellebust ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada serviks kanseri brakiterapisinde konturlamadan kaynaklı dozimetrik belirsizliklerin analizi için 10 farklı uzman tarafından hedef ve kritik organların tanımlanması istenerek aynı tedavi planı üzerinden HR-CTV için D90 değeri, rektum, mesane ve sigmoid için ise D2cc değerleri arasındaki farklılıklar karşılaştırılmıştır. Çalışmada veriler analiz edildiğinde farklı gözlemciler arasındaki HR-CTV D90 değeri için %8-10; rektum, mesane ve sigmoid D2cc değeri için %5-11 civarında farklılık olduğunu raporlamışlardır.[15] Bu çalışmaya ek olarak Tanderup ve ark.'larının yaptığı çalışmada da kontur-

lamadan kaynaklı belirsizliğin serviks BRT'sinde en büyük yüzdeye sahip olduğu belirtilmiştir.[7] Tüm bu belirsizliklere ek olarak fraksiyon içi ve fraksiyonlar arası organ hareketleri, aplikatör pozisyon farklılıkları gibi belirsizlikler brakiterapi uygulamaları sırasındaki toplam hata oranını artırmaktadır. Fraksiyonlar arası belirsizliklerin ortadan kaldırılmasında adaptif brakiterapi uygulaması önerilmektedir. Fraksiyon içi belirsizliklerin azaltılmasında ise aplikatör fiksasyonunun iyi bir şekilde sağlanabilmesi ve BRT'ye hazırlık aşaması ile tedavi aşamasındaki sürenin olabildiğince kısa tutulması yine belirsizliklerin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır.

Sonuç olarak BRT uygulaması sağlamış olduğu avantajların yanında çeşitli belirsizlikleri de beraberinde getirmektedir. Klinikte hasta tedavisi sırasında bu belirsizliklerin mümkün ise ortadan kaldırılması veya azaltılmasına (adaptif BRT, konturlamada uluslararası kılavuzların referans alınması, uygun aplikatör rekonstrüksiyonu gibi.) yönelik önlemlerin alınması, bunu yapmak mümkün değil ise (tedavi planlama sisteminin TG-43 formalizmine göre doz hesaplaması yapması, fraksiyon içi organ hareketleri gibi.) gelecek belirsizliklerin göz önünde bulundurulması tedavinin etkinliği açısından büyük önem taşımaktadır.

### Kaynaklar

- Shwetha B, Ravikumar M, Palled SR, Supe SS, Sathiyam S. Dosimetric comparison of high dose rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy for cervical carcinoma. *J Med Phys* 2011;36(2):111-6.
- Mazeron R, Gilmore J, Dumas I, Champoudry J, Goulart J, Vanneste B, et al. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: a strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist* 2013;18(4):415-22.
- Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, Bedwinek JM, Camel HM, Purdy JA, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983;51(8):1393-402.
- Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W, Chitapanarux I, Srisomboon J, Wanwilairat S, et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(5):1185-91.
- Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74(3):235-45.
- Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78(1):67-77.
- 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.
- DeWerd LA, Ibbott GS, Meigooni AS, Mitch MG, Rivard MJ, Stump KE, et al. A dosimetric uncertainty analysis for photon-emitting brachytherapy sources: report of AAPM Task Group No. 138 and GEC-ESTRO. *Med Phys* 2011;38(2):782-801.
- 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.
- 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.
- Wills R, Lowe G, Inchley D, Anderson C, Beenstock V, Hoskin P. Applicator reconstruction for HDR cervix treatment planning using images from 0.35 T open MR scanner. *Radiother Oncol* 2010;94(3):346-52.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hellebust TP, Tanderup K, Lervåg C, Fidarova E, Berger D, Malinen E, et al. Dosimetric impact of interobserver variability in MRI-based delineation for cervical cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2013;107(1):13-9.