

2016 Dünya Brakiterapi Kongresinin Ardından

Senem ALANYALI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

Giriş

Dört yılda bir düzenlenen Dünya Brakiterapi Kongresi bu yıl 27–29 Haziran tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nin San Francisco şehrinde, 11 uluslararası brakiterapi cemiyetinin katkısıyla, 38 ülkeden 850 katılımcı ile gerçekleştirildi. Bu kongrede Richard Potter'e Marie- Curie altın madalyası verildi, ve Potter teşekkür konuşmasında GEC ESTRO olarak jinekolojik brakiterapide son 30 yılda 2 boyutlu dönemden 3 boyutlu MR uyumlu brakiterapiye nasıl geçtiklerini anlattı. Kongrede meme, baş-boyun, jinekolojik, gastrointestinal, prostat kanseri, torasik ve cilt tümörlerinde intersitisyel ve intrakaviter brakiterapi uygulamaları, kalite kontrolü panel, ve "workshop" şeklinde tasarlanan oturumlarda tartışıldı.

Jinekoloji Oturumu I

Serviks Kanseri Brakiterapisinde Yeni ICRU Önerileri: ICRU 89

Konuşmacı: Richard Potter, Viyana, Avusturya (ICRU 89 Komitesi Adına)

ICRU'nun 89 numaralı raporu 2016 yılının Haziran ayında <http://jicru.oxfordjournals.org/> web adresinde yayınlandı. ICRU/GEC ESTRO'nun 89 numaralı raporu serviks brakiterapisindeki önemli konularda konsept ve kavramları ortaya koymayı hedeflemiştir. Raporda 3B ve 4B için hacimler (başlangıç/rezidü GTV; başlangıç/rezidü CTV ve OAR), radyobiyojik değişimler, doz-volüm parametreleri (3B/4B), planla-

ma hedeflerinden reçetelendirmeye kadar geçen işlemler ve 2B için nokta doz parametreleri sunulmaktadır. Toplamda 13 kısımdan ve yaklaşık 260 sayfadan oluşan bu raporun önceki raporlardan farklı olduğu noktalar Richard Potter tarafından kısaca özetlenmiştir.

Volüm konsepti ve adaptif radyoterapi: GTV

Jinekolojik muayene ve MRG bulgularına göre, tanı (eksternal RT öncesi) ve brakiterapi aşamasındaki GTV genişlik, kalınlık, yükseklik ve vajinal invazyon verileri şematize edilerek çizilmelidir.

Volüm konsepti ve adaptif radyoterapi: CTV

CTV ve Adaptif CTV: Tedavi süresince tümörün yanıtına göre CTV'de değiştiği için adaptif CTV tanımı bu rapor ile gündeme gelmiştir.

PTV

PTV oluşturmak için her yönde marjin verilmemesi sadece aplikatör aksına longitudinal (kraniokaudal) yönlerde marjin verilerek PTV tanımlanmalıdır.

OAR

Vajina'nın simfizis pubise göre üst, orta ve alt kısımlarına denk gelen alanlardaki nokta dozlarının raporlanması önerilmektedir.

Tüm OAR'ler için hem volüm hem de referans nokta dozlarının raporlanması önerilmektedir.

Radyobiyojik özellikler

"Equieffective absorbed dose concept: EQDX", Eksternal radyoterapi ve brakiterapinin EQD2 eşdeğeri hesaplanmasının formülleri raporda sunulmuştur.

Potter en azından raporun sonundaki özetin okunmasını ve örnek vakaların değerlendirilmesini önermiştir.

Doz-Volüm Raporlama-Yeni ICRU Önerileri

Konuşmacı: Christian Kirisits, Viyana, Avusturya (ICRU Komitesi Adına)

Brakiterapi uygulaması HDR veya PDR ile yapılabilmekte ve bu farklı tekniklerde uygulanan dozları EQD2 ile doz eşdeğeri hesabı yaparak karşılaştırabilmekteyiz. Total EQD2 için LQ modeli kullanılarak, her brakiterapi uygulaması için EQD2, brakiterapinin total EQD2'si, ve eksternal RT'nin EQD2'si hesaplanarak birbiriyle toplanmaktadır.

Radyobiolojik parametreler için tümör α/β : 10 Gy ve OAR için α/β : 3 Gy, LDR ve PDR için $T_{1/2} = 1.5$ h ve tamir dikkate alınmaktadır.

Brakiterapi uygulamalarında hedeflenen doz ve gerçekte reçete edilen doz kavramları birbirinden farklı olabilmektedir. Bu nedenle ICRU'nun bu güncel raporunda planlama hedefi, reçete edilen doz ve verilen doz kavramları gündeme gelmiştir. Örnek olarak hastaya 4x700 cGy vermeyi hedeflemiş olabiliriz ancak zor vakalarda dozu 600–650 cGy'e düşürmek zorunda olduğumuz, anatomik ve yanıt olarak uygun olgularda da 700 cGy'in üzerine çıkabildiğimiz durumlar olabilmektedir.

Seviye 1-Raporlamadaki minimum standartlar:

- Kaynak ve doz hesaplama: Radyonüklid ve kaynak modeli, kaynak gücü, doz hesaplama algoritması
- Kapsamlı klinik jinekolojik muayene bulguları
- Tanı ve brakiterapi aşamasında volümetrik görüntüleme (MR, BT, USG, PET-BT),
- FIGO/TNM evresi,
- Bazal morbidite ve QoL değerlendirme,
- Klinik diyagramda boyut ve hacim bilgisi içeren şematik 3D dokümantasyon
 - GTV_{init} (Tanı GTV)
 - GTV_{rez} (Brakiterapideki GTV)
 - CTV_{HR} (GTV_{rez} ± rezidüel patolojik doku ve tüm serviks)
 - CTV_{IR}: (GTV_{init} ve/veya preskripsiyonda kullanılıyor ise CTV_{HR} ve güvenlik marjini)
- Doz raporlama
 - TRAK
 - A noktası dozu
 - Rektovajinal referans nokta dozu (önceki ICRU raporlarındaki rektum noktası)
 - Mesane, rektum için $D_{0.1 \text{ cm}^3}$, $D_{2 \text{ cm}^3}$ mutlaka raporlanmalıdır

Seviye 2 -Raporlamadaki ileri standartlar (seviye 1'e ek olarak raporlanmalıdır)

- Volümlerin 3B belirlenmesi (aplikatör varlığında elde edilen görüntülerde ve klinik çizimlerde)
 - GTV_{rez}
 - CTV_{HR}
 - (CTV_{IR} preskripsiyonda kullanılıyor ise)
 - Maksimum genişlik, yükseklik ve kalınlık
- Tanımlanan volümler için doz raporlaması
 - CTV_{HR} için $D_{98\%}$, $D_{90\%}$, $D_{50\%}$
 - CTV_{IR} preskripsiyonda kullanılıyor ise $D_{98\%}$, $D_{90\%}$
 - GTV_{rez} için $D_{98\%}$
 - Patolojik Lenf nodları için $D_{98\%}$
- OAR için doz raporlama
 - Mesane referans nokta dozu
 - Sigmoid için $D_{0.1 \text{ cm}^3}$, $D_{2 \text{ cm}^3}$
 - Bağırsaklar fikse ise $D_{2 \text{ cm}^3}$
 - Mesane, rektum, sigmoid ve bağırsak için eksternal RT'den gelen orta ve düşük doz parametreleri (örnek: $V_{25 \text{ Gy}}$, $V_{35 \text{ Gy}}$, $V_{45 \text{ Gy}}$ veya $D_{98\%}$, $D_{50\%}$, $D_{2\%}$)
 - Kaynakların seviyesinde vajinal nokta dozları (5 mm lateralde)
 - Orta ve alt vajen dozları (PIBS (posterior inferior pubic symphysis), PIBS±2 cm)
- ABS önerilerine göre ring ve ovoid aplikatörler için A noktası tanımı basit şematizasyon ile tekrar gösterilmiştir.
- ICRU 89 raporunda 9 farklı senaryo için klinik çizimler örnek olarak raporun sonunda sunulmuştur.

Seviye 3- Araştırma amaçlı raporlamalar

Doz preskripsiyonunda kanıta dayalı yaklaşım

Konuşmacı: Kari Tanderup, Aarhus, Danimarka

Görüntü rehberliğinde uygulanan brakiterapideki doz yanıt ilişkisi Viyana ve Paris'teki radyasyon onkolojisi merkezleri tarafından yayınlanmıştır. Serviks kanserinde 3B brakiterapi uygulayan merkezlerin 780 hastalık verileri retrospektif olarak toplanmış ve RETRO EMBRACE çalışması olarak sunulmuştur.

RETRO EMBRACE çalışmasındaki 488 hastadan elde edilen olgunlaşmış klinik bilgiler ışığında;

- 10 Gy'lik doz yükseltmenin lokal kontrolü %5 arttıracığı,
- Toplam tedavi süresinde 7 günlük uzamanın 5 Gy'lik doz kaybı anlamına geldiği,
- Rezidüel tümörün 10 cm³'lük fazlalığının yakla-

şık 5 Gy daha fazla doza ihtiyacı olduğunu anlaşıldı.

- HR CTV için dozun 75 Gy'den 85Gy'e çıkması 30 cm³'lük bir HR CTV'de lokal kontrol oranını %90'dan %95'e çıkarırken, 70 cm³'lük bir HR CTV'de %80'den %85'e çıkarmaktadır.
- Büyük HRCTV volümlerinde lokal kontrol oranını %90'lara çıkarmak için 95 Gy'lik dozlara ulaşmak gerekirken bu da ancak interstisyel uygulamalar ile mümkün olmaktadır.

EMBRACE çalışması ise MR temelli 3B brakiterapi uygulanan lokal ileri serviks kanserli hastaların çok merkezli prospektif olarak değerlendirilmesidir. EMBRACE çalışmasına 2008–2015 yılları arasında 1400'ün üzerinde hasta dahil olmuştur. EMBRACE çalışmalarının gereklilikleri aplikatör hastada iken MR rehberliğinde brakiterapi uygulanması ve GEC ESTRO önerilerine göre kontrolleme ve raporlama yapılması olup fraksiyonasyon ve doz reçetelendirmesi merkezlere bırakılmıştır.

Son olarak Mart 2016'da EMBRACE II çalışması başlatılmıştır.

Konuşmalarda Vurgulanan Okunması Önerilen Literatürler

- ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix (Report 89). <http://www.icru.org/content/reports/prescribing-recording-and-reporting-brachytherapy-for-cancer-of-the-cervix-report-no-89> (access date: 6 April 2017).
- Bentzen SM, Dörr W, Gahbauer R, Howell RW, Joiner MC, Jones B, et al. Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology-terminology, quantities and units. *Radiother Oncol* 2012;105(2):266–8.
- Tanderup K, Lindegaard JC, Kirisits C, Haie-Meder C, Kirchheiner K, de Leeuw A, et al. Image Guided Adaptive Brachytherapy in cervix cancer: A new paradigm changing clinical practice and outcome. *Radiother Oncol* 2016;120(3):365–69.
- Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, Haie-Meder C, Tan LT, Gillham C, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study.

Tablo 1 EMBRACE II çalışmasının hedef için doz volüm sınırlamaları

	D90 CTV _{HR} EQD2 ₁₀	D98 CTV _{HR} EQD2 ₁₀	D98 GTV EQD2 ₁₀	D98 CTV _{IR} EQD2 ₁₀	A noktası EQD2 ₁₀
Planlama hedefi	>90 Gy <95 Gy	>75 Gy	>95 Gy	>60 Gy	>65 Gy
Reçete edilen (prescribed) doz limitleri	>85 Gy		>90 Gy		

Tablo 2 EMBRACE II çalışmasının OAR için doz volüm sınırlamaları

	Mesane	Rektum	Rektovajinal Nokta	Sigmoid/Barsak ^a
	D _{2cm3} EQD2 ₃	D _{2cm3} EQD2 ₃	EQD2 ₃	D _{2cm3} EQD2 ₃
Planlama hedefi	<80 Gy	<65 Gy	<65 Gy	<70 Gy
Reçete edilen (prescribed) doz limitleri	<90 Gy	<75 Gy	<75 Gy	<75 Gy

^aSigmoid ve barsağın mobil olmayan kısımları için bu doz sınırlamaları geçerlidir.

Tablo 3 Doz-volüm ilişkisi kanıt düzeyi ve iyileştirme stratejileri

Hedef/OAR	Doz	Kanıt düzeyi	Nasıl iyileştirebiliriz?
CTV _{HR}	D90	Yüksek	İntrakaviter/interstisyel uygulama hastaların >%20'sine yapılarak
GTV	D98	Orta	İntrakaviter/interstisyel uygulama hastaların >%20'sine yapılarak
CTV _{IR}	D98	Orta	İntrakaviter/interstisyel uygulama hastaların >%20'sine yapılarak
Mesane	D _{2cm3}	Orta	İntrakaviter/interstisyel uygulama yapılması+vajinal yüklemenin azaltılması
Rektum	D _{2cm3}	Yüksek	İntrakaviter/interstisyel uygulama yapılması+vajinal yüklemenin azaltılması
Bağırsak	D _{2cm3}	Düşük	Bağırsak adezyonlarının farkında olmak
Vajina	ICRU rektovajinal noktası	Yüksek	Vajinal dozun düşürülmesi (vajinal yüklemenin azaltılması)

Radiother Oncol 2016;120(3):434–40.

- Mazon R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, et al. Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. Radiother Oncol 2015;114(2):257–63.
- Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B, et al; EMBRACE Collaborative Group. Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. Radiother Oncol 2016;118(1):160–6.
- Mohamed S, Lindegaard JC, de Leeuw AA, Jürgenliemk-Schulz I, Kirchheiner K, Kirisits C, et al. Vaginal dose de-escalation in image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol 2016;120(3):480–5.
- Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, Georg P, Jastaniyah N, Şegedin B, et al; EMBRACE collaborative group. Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. Radiother Oncol 2016;120(3):412–9.

Jinekoloji Oturumu II

2B'lu Brakiterapiden 3B'a Geçiş

Konuşmacı: Yeon- Jo Kin, Kore Ulusal Kanser Merkezi

Kore'de son 10 yılda brakiterapi merkezlerinin sayısı azaldığını çünkü brakiterapi uygulamasının tecrübe, emek ve zaman gerektirdiğini, bakım maliyetlerinin yüksek olduğunu, 2B ve 3B brakiterapi arasında geri ödeme farkı olmadığını ayrıca geri ödemesinin IMRT'nin 1/3'ü oranında olduğunu belirtti. 3B brakiterapi Kore'de ilk defa 2008 yılında 3B MR rehberliğinde başlamıştır.

MR uyumlu brakiterapide hedef ve OAR çizimlerinden sonra doz dağılımı önce armut şeklinde yapılmakta ardından optimizasyona geçilmektedir. Konuşmacı HRCTV için planlama hedefinin 30 Gy'in 6 fraksiyonda uygulanması, HR CTV D90'e 90 Gy verilmesi ve OAR dozlarını 75 Gy'in altında tutulması olarak belirtmiştir.

Lokal ileri serviks kanserindeki klinik protokollerini 45 Gy pelvik kutu saha, metastatik lenf nodlarına tomoterapi ile boost ve 30 Gy/6 fraksiyon brakiterapi

uygulaması olduğunu ve parametrial uzanımı olan vakalara interstisyel BT uyguladıklarını belirtti.

Konuşmacı medyan 44 aylık takip süresine sahip 128 hastalık serilerinde 119 hastada tam yanıt aldıklarını sadece 6 hastada kısmi yanıt olduğunu ve 5 yıllık lokal-bölgesel yinelemesiz, hastaliksız ve genel sağkalm sonuçlarının sırası ile %94, %89 ve %85 olduğunu belirtti. Konuşmacı MR uyumlu brakiterapi ile 2B/tomografi eşliğinde yapılan 3B brakiterapinin toksisite sonuçlarını karşılaştırdıklarında MR uyumlu brakiterapi ile daha düşük toksisite oranları saptadıklarını belirtti. Derece 3 ve üzeri rektal yan etki 2B dönemde %10 iken MR uyumlu brakiterapi döneminde %2'ye düşmüştür.

Gelişmekte Olan Ülkelerde 3B Brakiterapi İçin Hangi Teknikler Kullanılmalı?

Konuşmacı: Umesh Mahantshetty, Tata Memorial, Hindistan

Brakiterapi tekniğinin (IC/IS) seçimi, brakiterapi anındaki tümör topografisine, eldeki mevcut aplikatörlere ve bu aplikatör ile olan deneyime bağlıdır. Konuşmacı genellikle tümör serviks veya 1/3 medial parametriumu sınırlı ise intakaviter, medial 1/3 parametriumun ötesine uzanmışsa IC+IS, uzanımı daha çok olan tümörlerde template yardımı ile IS uyguladıklarını belirtti. Aplikasyon tekniğinin tümör yanıtına göre her fraksiyonda modifiye edilebileceğini vurguladı.

Klinik uygulamalarında her hastaya anestezi (kısa genel anestezi, spinal, paraservikal blok) uyguladıklarını tandem/ IS aplikasyonu USG rehberliğinde yaptıklarını, görüntüleme X ışınları ve bilgisayarlı tomografi kullandıklarını, MR/TRUS'u araştırma amaçlı yaptıklarını belirtti. Klinik yoğunluk nedeniyle ilk brakiterapi aplikasyonunda bilgisayarlı tomografi ve X ray görüntülerini aldıklarını eğer hedef ve OAR dozları istenildiği gibi sağlandıysa diğer 3 uygulamada sadece X ray ile kontrol yaptıklarını belirttiler. Genel uygulamalarının 46 Gy/23 fraksiyon ardından 4x7 Gy (A noktasına) olduğunu belirtti.

Konuşmacı 2B'dan 3B'a olan yolculuklarında eğitim kurslarına ve en az 1–2 workshopa katılmanın, yaklaşık 15–25 hastalık öğrenim eğrisi ve standardizasyonu tamamladıktan sonra bu hastaların retrospektif analizinin gerekli olduğunu belirtti. EMBRACE (MR rehberliğinde 3B brakiterapi) çalışmasına 94 hasta verdiklerini tümünün evre IIB ve üzeri olduğunu belirtti. Tata Memorial EMBRACE serisinde lokal yineleme oranı %9.5 olarak saptanmış ve bu grup içinde %90'lık

lokal kontrol oranının oldukça iyi bir sonuç olduğunu vurguladı.

Sonuç olarak konuşmacı gelişmekte olan ülkelerde daha ileri evre serviks kanseri görüldüğü için standart 3B brakiterapi tekniklerinin yanında IS gibi modifikasyonların gerekli olabileceğini ve bu konudaki deneyimin kurslar, workshoplar ve hatta kadavra çalışmaları ile artacağını belirtti.

Serviks Kanseri Brakiterapisinde Optimal HDR Fraksiyonasyon Şeması Ne Olmalı?

Konuşmacı: Celia Maria Pais Viegas, Ulusal Kanser Enstitüsü, Brezilya

Konuşmacı Brezilyanın demografik olarak çok geniş alana sahip olduğunu ancak radyoterapi olanaklarının çok yaygın olmadığını belirterek konuşmasına başladı. Serviks kanserinin tedavisinde brakiterapinin çok kritik olduğunu brakiterapinin yerini hiçbir modalitenin alamayacağını, brakiterapi yerine SBRT/IMRT kullanıldığında sağkalım oranlarının daha düşük olduğunu belirtti. Serviks kanserinde tümörde en fazla küçülmenin eksternal RT'nin sonunda olduğunu bu nedenle brakiterapinin belli bir küçülme sonrasında uygulandığını ancak toplam tedavi süresinin 8 haftadan fazla olmasının lokal kontrol oranlarını olumsuz olarak etkilediğini belirtti.

Konuşmacı 4x7 Gy'den 3x8 Gy'ye geçtiklerinde sağkalım süresinin arttığını ve daha çok hasta tedavi edebildiklerini belirtti. Ayrıca her brakiterapi uygulamasının yaklaşık 3000 dolarlık bir maliyeti olduğunu ve fraksiyon sayısı arttıkça toplam maliyetin de artacağını belirtti. Brezilya olarak yaşadıkları ekonomik kriz nedeniyle dolar bazlı maliyetlerin de arttığına vurgu yaptı.

Radyobiolojik olarak fraksiyon sayısı arttıkça özellikle mesane toksisitesinin azaldığına vurgu yaparak ABD'de yapılan anketlerde en sık kullanılan fraksiyonasyonun 4 veya 5 fraksiyon olduğunu ancak bazı merkezlerin 3 hatta 2 fraksiyonu da tercih ettiğini belirtti. Kısıtlı kaynağı olan ülkelerde etkinlik ve maliyet açısından en uygun fraksiyon şemasının 2 veya 3 fraksiyon olabileceğini, yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde daha fazla fraksiyon şemasının uygulanabileceğini belirtti.

Konuşmalarda Vurgulanan Okunması Önerilen Literatürler

Mahantshetty U, Swamidass J, Khanna N, Engineer R, Merchant NH, Deshpande DD, et al. Reporting and validation of gynaecological Groupe Europeen de Curi-

etherapie European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) brachytherapy recommendations for MR image-based dose volume parameters and clinical outcome with high dose-rate brachytherapy in cervical cancers: a single-institution initial experience. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(6):1110-6.

Dimopoulos JC, Schirl G, Baldinger A, Helbich TH, Pötter R. MRI assessment of cervical cancer for adaptive radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2009 May;185(5):282-7.

Cromwell I, Ferreira Z, Smith L, van der Hoek K, Ogilvie G, Coldman A, et al. Cost and resource utilization in cervical cancer management: a real-world retrospective cost analysis. *Curr Oncol* 2016;23(Suppl 1):S14-22.

Thompson SR, Delaney GP, Gabriel GS, Jacob S, Das P, Barton MB. Estimation of the optimal brachytherapy utilization rate in the treatment of gynecological cancers and comparison with patterns of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):400-5.

Jinekoloji oturumu III

Endometrial Kanser ve Vajinal Kanser İçin Brakiterapi Teknikleri

Konuşmacı: Jyati Mayadev, University of California

Evre I endometrium kanserinde eksternal radyoterapi veya brakiterapi veya izlem kararını verirken myometrial invazyon (Mİ), LVSI, derece, servikal tutulum ve histoloji gibi uterin faktörler değerlendirilmektedir. Tedavi kararlarının verilmesinde Norveç, PORTEC I, GOG 99, ASTEC, PORTEC II, ve GOG 249 çalışmalarının sonuçları dikkate alınmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları ışığında konuşmacı Mİ olmayan ya da %50'den az olan derece I-II olgulara takip, Mİ %50'den az olan ve derece III, Mİ %50'den fazla olan ve derece I-II olan olgulara vajinal brakiterapi, Mİ olmayan derece III tümörler için takip veya vajinal brakiterapi, Mİ %50'den fazla olan derece III tümörlere eksternal pelvik RT önermektedir.

Ancak konuşmacı vajinal brakiterapi önerilen olgularda multipl risk faktör varlığında (yaşın 60'ın üzerinde olması, LVSI) eksternal pelvik RT'den fayda görebilecek hastaların da olabileceğini vurguladı.

Adjuvan kuf brakiterapisi nasıl yapılmalı?

Konuşmacı: Ann Klopp, MD Anderson Kanseri Merkezi

Konuşmacı MD Anderson kanser merkezinde vajen üst 2 cm'lik kısmına 30 Gy/5 fraksiyonu gün aşırı

uyguladıklarını ve bu dozun ve de volümün diğer merkezlerden daha farklı olduğunu belirtti.

Vajen kuf brakiterapisi için öncelikle kuf devamlılığının ve iyileşmesinin kontrol edilmesini, vajen apeksine fidusyal marker yerleştirilmesini ve vajene yerleştirilebilecek en geniş silindirin yerleştirilerek KV görüntü alınmasını önermektedir.

Sorbe ve arkadaşları Mİ olmayan ve %50'den az Mİ olan ve derece I-II olan endometriyum kanserli 645 olguyu takip ve vajinal brakiterapi kollarına randomize ederek değerlendirmişlerdir. Çalışmada brakiterapi fraksiyon dozu 3–8 Gy toplam doz 18–24 Gy aralığında ve hedef doku vajen üst 1/3–2/3 olarak belirtilmişti.

Vajinal yineleme oranının tedavi edilmeyen grupta %3, brakiterapi yapılan grupta %1 olduğu saptanmış, bu çok düşük vajinal yineleme oranı nedeniyle bu grup hastalar için brakiterapi yapmaya gerek olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmadaki toksisite verisi incelendiğinde ağırlıklı olarak derece 1 toksisite gözlenmekte olup bunlar vajinal toksisite (atrofi, kuruluk, sporadik vajinal kanama) ve üriner toksisite (disüri, sık idrara çıkma)'dir.

Vajen kuf brakiterapisinde dozun randomize edilerek karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada bir gruba fraksiyon başına 2.5 Gy diğer gruba 5 Gy uygulanmıştır. Her 2 grupta vajenin 2/3 üst kısmına 6 fraksiyon uygulanmıştır. 2.5 Gy uygulanan grupta brakiterapi öncesi ve sonrası vajinal uzunluk arasında bir fark saptanmazken, 5 Gy kolunda brakiterapi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı kısalma gözlenmiştir. Her 2 kol arasında lokal kontrol açısından fark saptanmamıştır.

Işınlanan vajen uzunluğunun ne olması gerektiği konusunda ABS (Amerikan Brakiterapi Cemiyeti)'nin yaptığı ankette, ankete katılanların %62'si sabit vajen uzunluğunu (%50'si sabit 4 cm), %35'i vajenin uzunluğuna göre karar verdiklerini ve sıklıkla da vajenin yarısını ışınladıklarını belirtmiştir. Işınlanması gereken vajen uzunluğunun ne olduğunu sorgulayan bir randomize çalışma bulunmamakta ancak HIR (high-intermediate risk) grupta vajen üst yarısına brakiterapi uygulanan hastalardaki distal vajinal yineleme oranları sırasıyla %0.6, %0.2 ve %0 olarak belirtildiği için konuşmacı tüm vajen ışınlamasına gerek olmadığını belirtmiştir.

Vajinal brakiterapi X ışını, bilgisayarlı tomografi veya MR rehberliğinde yapılabilmektedir. X ışını rehberliği için fidusyal marker yerleştirmek hastaya rahatsızlık verebilmekte, bilgisayarlı tomografide ise vajinal mukozanın görüntülenmesi zor olmaktadır. Bu nedenle konuşmacı eğer kliniğinizde MR mevcut ise MR görüntülerinde vajinal apeks ve silindir ilişkisinin

detaylıca gözlenebildiğini belirtti. Eğer vajinal apeks ve silindir arasında uyumsuzluk var ve silindir vajinal apeksi kapsayamıyorsa ovoid kullanımı, multikanal silindir veya mold kullanımının çözüm olabileceğini belirtti.

Konuşmacı sonuç olarak yüksek brakiterapi dozunun vajinal kısalmayı arttırdığını ve vajenin 1/2'sinden fazlasını tedavi etmenin gerekli olmadığını belirtti.

Vajinal Tümörlerde Brakiterapi

Konuşmacı: Sushil Beriwal, University of Pittsburgh

Vajinal kanser tüm jinekolojik kanserlerin %1–2'sini oluşturan nadir görülen bir tümördür. Diğer jinekolojik tümörlerin vajende yinelemesi ise daha sık görülen bir durumdur. En sık skuamöz hücreli karsinom ardından adenokanser gelmekte, melanom ve sarkomlar ise en az sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Vajinal tümörün mukozal yaygınlığını değerlendirmek için genel anestezi altında muayene yapılması, eksternal RT sonrası kaybolabileceği için tedavi öncesi tümörün sınırlarına klips yerleştirilmesi brakiterapi volümünü tanımlayabilmek için önerilmektedir. PET-BT ve MR (vajinal jel ile) tümör yayılımını değerlendirmek için önerilmektedir. Çok erken lezyonlarda (preinvasiv hastalık, evre I) lazer uygulaması, geniş lokal eksizyon veya üst vajenektomi önerilebilir. Vajinal kanserin ana tedavi modalitesi radyoterapidir (eksternal RT+brakiterapi). Eksternal RT için CTV, GTV+1–2 cm, tüm vajen, pelvik yan duvarlara kadar paravajinal dokular, bilateral pelvik lenf nodları, distal 1/3 vajen tutulumu varsa inguinal lenf nodlarının dahil edilmesi ile oluşturulmaktadır. Doz 45–50.4 Gy'in 25–28 fraksiyonda verilmesidir. Vajinal kanserde RT ile eş zamanlı KT uygulanması konusunda veri olmamakla birlikte serviks kanserinin verisi evre II, III ve IVA vajen kanseri için de kullanılmaktadır.

Vajendeki tümörün yerleşim, kalınlık ve morfolojisine göre brakiterapi intrakaviter veya interstisyel olarak uygulanmalıdır. ABS rehberinde de belirtildiği gibi brakiterapi aşamasına geldiğinde tümör 5mm ve altında kalınlıkta ise intrakaviter brakiterapi, daha kalın tümörlerde ise interstisyel brakiterapi önerilmektedir. Aplikatör olarak tek veya çok kanallı aplikatörler kullanılabilir. Silindirler 2.5–4 cm genişliğinde olup hastanın rahat edebileceği en geniş aplikatör kullanılmalıdır. Multikanal aplikatörler tek kanallı aplikatörlere göre OAR dozlarında avantaj sağlamaktadır. Interstisyel uygulamalar anestezi altında (genel veya spinal) template yardımı ile yapılmaktadır. Bazı olgularda da hibrid (intakaviter+intersitisyel) uygulamalar gerekli

Tablo 4 Vajinal brakiterapi için normal doku tolerans limitleri

Proksimal vajina	140-160Gy
Distal vajina	75-85 Gy
Rektum	65-70 Gy
Mesane	80-90 Gy
Üretra	70-80 Gy (çalışmalar devam etmekte)
Vulva	70-75 Gy (çalışmalar devam etmekte)

olmaktadır. Riskteki organlar (mesane, rektum, sigmoid ve üretra) konturlanmalıdır. Brakiterapi CTV'sinin konturlanması için marker, BT veya MR görüntüleri kullanılır. Brakiterapi uygulanacak vajinal uzunluk eksternal RT öncesi vajinal tümörün uzunluğu, tedavi kalınlığı ise brakiterapi zamanındaki kalıntı tümör kalınlığıdır. Hedef doz 70–80 Gy'dir ancak bulky, yanıtız tümörlerde OAR dozları tolerans sınırlarını aşmazsa doz 85 Gy'e yükseltilebilir. Brakiterapi doz fraksiyonasyonu için konuşmacı kendi merkezlerinde 45 Gy eksternal RT sonrası tümör yanıtına göre 4.5/5/5.5 Gy x5 fraksiyon uyguladıklarını ve ABS'nin hazırladığı EQD2 hesaplama cetvelini kullandıklarını belirtti. Dozu CTV'ye optimize ettiklerini ve D90 \geq dozun %100'üne ulaşmasını hedeflediklerini belirtti.

Üretra volüm olarak çok küçük olduğu için D2 cc yerine nokta dozu değerlendirmenin daha uygun olduğu konuşmacı tarafından vurgulandı.

Vajinal kanserde eksternal RT ve 3B brakiterapi (intrakaviter/interstisyel) sonuçlarını incelendiğinde 2 yıllık lokal kontrol oranlarının %79–96 aralığında olduğu gözlenmektedir.

Sonuç olarak vajinal kanser tedavisi tümörün lokalizasyonu ve yaygınlığına göre kişiye özgü planlanmaktadır. 3B brakiterapi planlama ile hedef dozu arttırmak ve yan etkileri düşürmek mümkün olmaktadır.

Konuşmalarda Vurgulanan Okunması Önerilen Literatürler

Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet 2000;355(9213):1404–11.

Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a

Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;92(3):744–51.

ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet 2009;373(9658):137–46.

Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2010;375(9717):816–23.

Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. Int J Gynecol Cancer 2009;19(5):873–8.

Glaser SM, Kim H, Beriwal S. Multichannel vaginal cylinder brachytherapy-Impact of tumor thickness and location on dose to organs at risk. Brachytherapy 2015;14(6):913–8.

Rajagopalan MS, Kannan N, Kim H, Houser CJ, Beriwal S. Urethral dosimetry and toxicity with high-dose-rate interstitial brachytherapy for vaginal cancer. Brachytherapy 2013;12(3):248–53.

<https://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/> (access date: 6 April 2017).

Jinekoloji oturumu IV

Serviks Kanserinde Adaptif Brakiterapi

İntrakaviter ve İnterstisyel Brakiterapi Kombinasyonu: Ne Zaman ve Nasıl Yapılmalı?

Konuşmacı: Lars Fokdal, Aarhus Üniversitesi, Danimarka

İntrakaviter ve interstisyel brakiterapinin kombine yapılmasını sağlayan 3 aplikatör (Viyana, Utrecht, Aarhus needle cap) mevcuttur. Bu 3 aplikatörün kullanıldığı çalışmalarda hastaların ortalama HR CTV hacminin fazla olmasına rağmen HRCTV D90 dozunda istenen seviyelere ulaşabildiği, OAR dozlarında limitlerin altında kaldığı gözlenmektedir. İntrakaviter tekniğe iğnelerin eklenmesi ile HR CTV D90 90 Gy'lere çıkarken sigmoid D2 cc dozu 70 Gy'lere indirilebilmektedir. Klinisyenlerin interstisyel brakiterapi uygulama konusunda en önemli çekinceleri akut toksisitedir. Yirmiiki hastalık Viyana serisinde akut toksisite gözlenmemiş, 24 hastalık Aarhus serisinde brakiterapi sırasında 1 hastada derece 2 kanama, 4 hastada de-

rece 2 ağrı, 1 hastada derece 3 enfeksiyon gözlenmiştir. IC/IS kombine tekniğinin öğrenme eğrisi incelendiğinde, bir merkezde kombine brakiterapi uygulaması yapmaya başladıkça yaklaşık ilk 30–40 hastadan sonra kombine tekniğin uygulamaların %40–50'sini oluşturduğu gözlenmiştir.

RETRO EMBRACE çalışmasında merkezlerin IS deneyimleri olmadan önceki dönemi (IC kohort), IS yaptıkları dönem (IC/IS kohort) ile karşılaştırılmıştır. IC kohort döneminde %4 hastaya IS yapıldığını, IC/IS kohortta bu oranın %47'e çıktığını belirtilmiştir. Bu 2 kohort lokal kontrol açısından karşılaştırıldığında IS kohorttaki lokal kontrol oranı %5 daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0.06$). Büyük tümör (≥ 30 ccm) vs küçük tümör (< 30 ccm) olarak analiz yapıldığında büyük tümör hacminde D90 IC brakiterapide 78 Gy iken IC/IS'de 88 Gy'e ulaşmakta ve bu doz artışı da 5 yılda %7'lik lokal kontrol artışını sağlamaktadır ($p=0.02$). Küçük tümörlerde ise kombine tekniğin (IC/IS) lokal kontrole bir katkısı gözlenmemektedir.

RETRO EMBRACE çalışmasındaki dozimetrik sonuçlara baktığımızda, IC/IS teknik uygulanan grupta HR CTV hacmi daha büyük olmasına rağmen (39 vs 33 cc) HRCTV D90 IC 'de 83 Gy iken IC/IS'de 92 Gy'e ulaşabilmiştir. Bununla birlikte dozimetrik olarak OAR dozlarında IC/IS ve IC teknik arasında bir fark saptanmamıştır. Morbidite analizine bakıldığında 2 grup arasında gastrointestinal ve mesane morbiditesi arasında fark olmadığı, ancak vajinal morbiditenin kombine teknikte daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Konuşmacı sonuç olarak brakiterapi uygulama aşamasına gelindiğinde büyük HR CTV varlığında veya HR CTV ve OAR arasında uygunsuz anatomi mevcutsa IC/IS kombine brakiterapi tekniğinin uygulanmasını önermektedir. Hedef doku dozu ve OAR doz limitleri için EMBRACE II çalışmasında önerilen dozlara uyulmasını vurguladı (Tablo 1, 2).

Serviks Kanseriinde Template Tabanlı İnterstisyel Adaptif Brakiterapi: Ne Zaman ve Nasıl Yapılmalı?

Konuşmacı: Akila Viswanathan, Dana Farber Kanser Merkezi

Serviks kanseri brakiterapisinde merkezin tercihi-ne göre tandem ovoid (T/O) veya tandem ring (T/R) kullanılmakta ancak tümör dokusu T/O veya T/R'in sınırlarının ötesine çıktığı zaman interstisyel (IS) teknik önerilmektedir. Serviks kanserinin ilk detaylı jinekolojik muayenesinin yapılması, başlangıçtaki tümör volümünün inferior (vajinal) sınırlarını belirleyecek marker yerleştirilmesi önerilmektedir.

İnterstisyel brakiterapinin endikasyonları sırasıyla büyük hacimli servikal kanser (vajinal tutulum, yan duvar tutulumu, mesane tutulumu), vajinal kanser (> 5 mm), vajinal uzanımı olan vulvar kanser, stumpa postoperatif yineleme, ve vajende yinelemiş endometrial veya over kanseri olarak sıralanabilir.

Eski dönemlerde yapılan interstisyel template brakiterapinin toksisite oranı %10, uzun dönem fistül oranı %4–10 aralığındaydı. Ancak günümüzde USG, BT, MR rehberliği ile sonuçlar iyileştirildi.

İnterstisyel brakiterapi için farklı aplikatörler (Syed, Martinez, iğnelerin eşlik ettiği ring veya ovoidler, iğnelerin eşlik ettiği silindirler, kişiye özgü dizayn) mevcuttur. Template kullanımı stabilizasyon sağlaması, iğneleri aynı pozisyonda tutması ve uygulama zamanını kısaltmasıyla işleri daha kolaylaştırmaktadır. Serviks kanseri nedeniyle interstisyel planan bir hastada mutlaka intrauterin tandem kullanılmalı tek başına interstisyel kullanımı önerilmemektedir.

İnterstisyel brakiterapi planlanan hastalara bağırsak hazırlığı, bilgilendirilmiş onam formu, anestezi (genel/spinal/epidural), tromboz profilaksisi uygulanmalıdır. Uygulama sırasında gerçek zamanlı bilgisayarlı tomografi görüntüsü alınması iğnelerin yerini değerlendirme ve gerekirse değişiklik yapma avantajı sağlamaktadır. İğne görüntülerinin en iyi elde edildiği MR sekansı T2 olup bu sekansın alınması önemlidir. MR ile karşılaştırıldığında, bilgisayarlı tomografide kontur belirlendiğinde konturların daha geniş olması, serviks ve mesane arasındaki hattın zor tanımlanması, ancak kontrast ile OAR tanımlanmasının mümkün olması, GTV'nin sadece MR'da gözlenebilmesi, ve tomografide tüm uterusun tedavi edilmesi gibi bazı dezavantajlar mevcuttur.

Konuşmacı MR eşliğinde interstisyel brakiterapi uyguladıkları 25 hastalık serilerinde 15 hastaya yineleme nedeniyle brakiterapi uyguladıklarını, 2 yıllık progresyonsuz SK oranının %65, genel sağkalım oranının %60 olduğunu, 2 hastada persistan hastalık olduğunu ancak hiç lokal yineleme olmadığını belirtti. Aynı merkezde tomografi tabanlı ve MR tabanlı interstisyel brakiterapi yaptıkları hastalarını karşılaştırdıklarını ve MR tabanlı interstisyel uygulama yapılanlarda lokal kontrol (%96 vs %86), hastalısız sağkalım (%80 vs %68) ve genel sağkalım oranlarının (%88 vs %53) daha yüksek olduğu saptanmıştır. MR tabanlı IS brakiterapi uygulananların tümör hacimleri daha büyük, vajinal yayılım daha fazla olmasına rağmen gayet iyi lokal kontrol sonuçlarına ulaşıldığı gözlenmektedir. İnterstisyel brakiterapi uygulanan hastalarda mesane, rektum, sigmoid yanı sıra mutlaka üreter Dmaks'ın %120'nin altında olmasına dikkat edilmelidir. Dozun değerlendirilmesinde

tümör dokusunun içindeki sıcak noktalar boost görevi göreceği için sıklıkla kabul edilmektedir.

Konuşmacı eksternal 45 Gy ardından fraksiyon başına 4–6 Gy aralığında olmak üzere 5 fraksiyon IS brakiterapi uyguladıklarını belirttiler. IS brakiterapi uygulanan hastalarda hastane bakımı ve hemşirelik hizmetlerinin önemi vurgulandı. Tedavisi tamamlanıp takibe alınan hastalarda 3. ve 6. ay MR, 3. ay PET-BT tetkiklerini yaptıklarını ilk 2 yıl 3 ayda 1, 2–5 yıl 6 ayda bir muayene ve smear ile izleme aldıklarını belirtti.

Konuşmalarda Vurgulanan Okunması Önerilen Literatürler

- Dimopoulos JC, Schard G, Berger D, Lang S, Goldner G, Helbich T, et al. Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, pathoanatomic structures, and organs at risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(5):1380–8.
- 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.
- Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, Berger D, Georg D, Pötter R. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: design, application, treatment planning, and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(2):624–30.
- Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, Juul-Christensen J, Tanderup K. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncol* 2013;52(7):1510–9.
- Han K, Viswanathan AN. Brachytherapy in Gynecologic Cancers: Why Is It Underused? *Curr Oncol Rep* 2016;18(4):26.

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.

Viswanathan AN, Szymonifka J, Tempny-Afdhal CM, O'Farrell DA, Cormack RA. A prospective trial of real-time magnetic resonance-guided catheter placement in interstitial gynecologic brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12(3):240–7.

Kısaltmalar

2B	İki boyutlu
3B	Üç boyutlu
ABS	Amerikan Brakiterapi Cemiyeti
BT	Bilgisayarlı tomografi
CTV	Klinik hedef hacim
EQD2	"Equivalent dose in 2 Gy fraction"
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GEC ESTRO	Groupe Europe' en de Curie the' rapie – European Society for Radiotherapy and Oncology
GTV	Gros tümör hacmi
HRCTV	High risk CTV
IC	İntrakaviter
ICRU	The International Commission on Radiation Units and Measurements
IRCTV	Intermediate risk CTV
IS	İnterstisyel
MR	Manyetik rezonans
OAR	'Organs at risk': Riskteki organlar
PET-BT	Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
PTV	Planlanan hedef hacim
T/O	Tandem ovoid
T/R	Tandem ring
TRUS	Transrektal USG
USG	Ultrasonografi