

Stereotaktik Vücut Radyoterapisi Brakiterapinin Yerini Alabilir mi?

Evren Ozan GÖKSEL

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

Giriş

Brakiterapi (BT) yüzyılı aşkın bir süredir uygulanan ve klinik sonuçları iyi bilinen bir tekniktir, Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) ise BT'ye göre daha genç ve halen deneme aşamasında olan bir tekniktir. Bu yazıda "SBRT brakiterapinin yerini alabilir mi?" sorusunu cevaplandırmaya çalışacağım.

Brakiterapide kaynak yakınında çok yüksek doz oluşurken, kaynaktan uzaklaştıkça doz hızla düşer ve böylece etraf normal dokular daha iyi korunmuş olur. Stereotaktik vücut radyoterapisinde hedefin merkezinde yüksek doz oluşturulurken, hedeften uzaklaştıkça dozun hızla düşmesi sağlanmaya çalışılır. Brakiterapide ve SBRT'de benzer şekilde 1-5 fraksiyonda hastaya yüksek doz verilir. Derin doz dağılımlarındaki ve fraksiyon şemalarındaki bu benzerlikler nedeniyle "SBRT, brakiterapiye alternatif olabilir mi?" sorusu gündeme gelmektedir. Ayrıca SBRT'nin tedavi süreci hem uygulayıcı ekip açısından hem de hasta açısından daha kolaydır; yani aslında bu soru şöyle de sorulabilir: işin kolayına kaçmak mümkün mü?

Brakiterapinin Avantajları ve Dezavantajları

Brakiterapi uygulamaları, bazı avantajlara sahiptir. Bunlar; hedef yakınında eksternal tedavi yöntemleriyle çıkılamayacak kadar yüksek doz, kaynaktan uzaklaştıkça hızlı doz düşüşü, aplikatör-organ pozisyonu sabit ve tedavi süresi kısadır, dolayısıyla OAR dozları komşu

organ hareketlerinden daha az etkilenirler; ayrıca her aplikasyonda görsel muayene yapılabilir.

Dezavantajları ise; özel koşullarda aplikasyon odası gerektirir, birçok aplikasyon anestezi gerektirir, medikal inop. hastaların bir kısmına yapılamaz, hastanın planlama için aplikatörle birlikte, bilgisayarlı tomografi ve/veya MR odasına taşınması ve konturlama-planlama sürecini beklemesi gerekir; ayrıca büyük ve düzensiz şekilli hedeflerde interstisyel (IS) uygulama yapılmadığında hedef sarımı tam sağlanamaz. Radyoaktif kaynak alınması-taşınması ve saklanması problemleriyle birlikte, anestezi ve aplikasyona bağlı komplikasyon olasılıkları da mevcuttur.

Intrakaviter (IC) uygulamalarda doz dağılımının hastaya özel olarak modifikasyonu aplikatörlerin uzaysal pozisyonu nedeniyle sınırlıdır. Kaynaktan itibaren ters kare kanunuyla dozun kontrolsüz olarak düşüşü dolayısıyla belirli şekil ve büyüklükteki tümörlerin periferde kalan kısımlarına yeterli doz verilememesi IC brakiterapinin en zayıf noktasıdır; ayrıca kaynağa yakın bulunan normal dokular yüksek doza maruz kalabilir. Chao KS ve arkadaşları uterosakral boşluğa uzanımı olan IIIB serviks kanseri hastalarında eksternal pelvik ışınlamayla kombine IC brakiterapi uygulamalarının sonuçlarını araştırmışlar ve bu uygulamaların uterosakral boşluğa yeterli dozu veremediklerini ve bu bölgeye daha iyi doz verebilmek için yeni yöntemlerin araştırılması gerektiği sonucuna varmışlardır.[1]

SBRT'nin Avantajları ve Dezavantajları

Stereotaktik vücut radyoterapisinin avantajlarını sıralarsak; anestezi gerektirmez ve neredeyse bütün hastalara uygulanabilir, perforasyon ve enfeksiyon riski yoktur, hedef reçetelendirilen doz ile sarılabilir ve hedeften uzaklaştıkça doz düşüşünün hızlı olması sağlanabilir, tedavi sırasında eş zamanlı hedef takibi yapılabilir. Dezavantajları ise; hedef yakınında BT kadar yüksek doza çıkamaz, hedeften itibaren doz düşüşü brakiterapi kadar hızlı değildir, tedavi sırasında eş zamanlı takip için marker yerleştirilmesi gerekebilir ki; bu da invaziv bir işlemdir; ancak bazı tekniklerde tedavi süresi oldukça uzundur.

Brakiterapi Uygulamalarındaki Azalma

Kathy Han ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BT uygulama oranlarını araştırmak amacıyla 1988–2009 yılları arasındaki SEER datasını incelemişler ve 2003 yılındaki hızlı düşüşe -asında oldukça az sayıda destekleyici yayın olmasına rağmen- IMRT ve SBRT gibi tedavi tekniklerinin kullanımındaki artışın neden olduğunu düşünmüşlerdir.[2]

Brakiterapi uygulamalarındaki azalmanın nedenleri olarak; eğitimli ve tecrübeli ekip eksikliği, ekipman eksikliği, IC uygulama korkusu ki IS uygulama daha da korkutucudur ve komplikasyon korkusu sıralanabilir.

Bu göz korkutucu nedenlerden biri de uterin perforasyon olasılığıdır. Bilgisayarlı Tomografi temelli çalışmalar bu olasılığın %14 olduğunu göstermiştir; ancak, ultrasound eşliğinde aplikasyon yapıldığında bu oranın %1.4'e gerilediği belirtilmiştir.[3]

SBRT Uygulamalarındaki Artış

Bu artışın nedenleri olarak; tedavi sürecinin daha kolay olması, hedefin daha konformal sarılabilmesi, kritik organların yüksek ve orta dozlarda daha iyi korunabilmesi ve eşzamanlı hedef takibi imkanı gösterilebilir. Aslında hedef içerisinde en yüksek ve ortalama dozların BT'den daha düşük olması da bir üstünlük gibi belirtilebilir; ancak bu doz dağılımının radyobiyolojik olarak bir avantaj olduğunu söylemek doğru olmaz.

Literatürde brakiterapi yerine SBRT kullanımıyla ilgili çalışmalar çoğunlukla serviks, endometrium ve prostat kanserinin tedavisine yoğunlaşmıştır ve "SBRT, BT'nin yerini alabilir mi?" sorusu, her bir bölge için ayrı ayrı sorulduğunda, cevabın birbirinden farklı olduğu görülmektedir. Bu nedenle, bu yazıda da "SBRT

BT'nin yerini alabilir mi?" sorusu bölge bölge cevaplandırılmaya çalışılacaktır.

Serviks Kanseriinde SBRT Brakiterapinin Yerini Alabilir mi?

Bu soruyu serviks kanseri için dört farklı şekilde sorabiliriz. Bunlardan birincisi; asimetrik ve periferik uzanımı olan büyük şekilli tümörlerde ICBT ile yeterli doz sarımı sağlanamadığında, SBRT ile kombine uygulanabilir mi?

Marianne S. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; lokal ileri serviks kanseri hastalarında, büyük ve asimetrik şekilli tümörlerde doz hacim parametrelerini geliştirmek için "ICBT ile Stereotaktik IMRT boost kombine edilebilir mi?" sorusunu cevaplandırmaya çalışmışlardır. Çalışmada 6 hastanın planlama amaçlı çekilen bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılmış ve HRCTV'ye (31-100cc) 4x7 Gy boost dört farklı boost tekniğiyle planlanmış ve doz-hacim histogramları değerlendirilmiştir (IC, IC+IS, IC+IMRT ve sadece IMRT). Sadece intrakaviter uygulanan plan için ortalama doz kapsamı %74 (%66–93) bulunurken, IC+IS için %95 (%78–99), IC+IMRT için %96 (%69–99) ve sadece IMRT için %98 (%90–100) bulunmuştur. IMRT tekniğinde doz sarımının iyi sağlanmış olmasına rağmen, 60Gy doza maruz kalan normal doku hacminin, IC+IS e göre ortalama 2 kat (1.4–2.3) arttığı bulunmuştur. Hedefin şekline göre IC+IS veya IC+IMRT teknikleri en iyi sonuçları vermektedir. Sonuç olarak, uygun hastalarda IC ile IMRT kombinasyonunun kullanımı uygun bulunmuştur; ancak V60Gy artışından dolayı, sadece IMRT tekniğinin tek başına kullanımı uygun bulunmamıştır.[4]

Bin Wan ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda büyük ve asimetrik şekilli tümörlerde ICBT+SBRT planlarının doz-hacim sonuçlarını, sadece ICBT'nin tek başına kullanımına göre daha üstün bulmuşlardır; ayrıca ISBT'ye göre, ICBT+SBRT'de travma ve cerrahi prosedür riski daha az bulunmaktadır ve bu iki yöntemin birleştirilmesiyle yapılan tedavi süresi sadece 15–20 dk sürmektedir.[5]

Birinci soruya geri dönersek; asimetrik ve büyük şekilli tümörlerde ICBT ile birlikte SBRT uygulanabilir mi? Cevap, literatüre göre; "evet".

İkinci soru: Brakiterapi yapılabilecek hastalara alternatif olarak SBRT uygulanabilir mi?

Mustafa Cengiz ve arkadaşları, 11 serviks kanseri hastasının ICBT planlarını Cyberknife (CK) planlarıyla karşılaştırılmışlardır. Daha önce ICBT ile tedavi uygulanan hastaların tomografi görüntüleri kullanılarak,

bu çalışma için CK planları oluşturulmuştur. Bu hastalara enfeksiyon ve genel anestezi gibi bazı risklerden dolayı IS uygulama yapılmadığını belirtmişlerdir. CK tekniğinde hedef içerisine altın marker yerleştirilerek eşzamanlı hedef takibi yapılır, bu nedenle CK planları için CTV'ye PTV marjı verilmemiştir.

Planlar karşılaştırıldığında ortalama hedef sarımı CK için %99.1 iken, BT için %50.7 ($p<0.05$) bulunmuştur. Normal dokulardaki doz dağılımları benzer bulunmuştur. Rektum için %25'lik doz hattının BT'de oldukça iyi olduğunu ancak, %100 doz hattı için rektum, sigmoid ve mesanenin BT'de yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Kemik iliği maksimum dozlarında da CK planlarının anlamlı miktarda yüksek olduğunu söylemişlerdir. Sonuç olarak, SBRT planlarının daha iyi hedef sarımı ve kemik iliği haricindeki diğer normal dokularda daha iyi doz dağılımı sağladığını söylemişlerdir; ancak SBRT için bu dozimetrik avantajların, yüksek kemik iliği dozunun, büyük hacimli düşük doz bölgelerinin ve uzun tedavi süresinin etkilerinin klinik çalışmalarla araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir.[6]

Dietmar Georg ve arkadaşları BT ile SBRT'yi karşılaştıran diğer çalışmalarda BT'ye biraz haksızlık yapıldığını düşünmüşler ve yüksek teknoloji eksternal radyoterapi (ERT) ile konvansiyonel BT'nin karşılaştırıldığını belirtmişlerdir. Bu nedenle kendi çalışmalarında yüksek teknoloji ERT ile yüksek teknoloji görüntü rehberliğinde brakiterapiyi (IGBT) karşılaştırmışlardır. Eksternal radyoterapi planlamaları için BT planlamasında kullanılan tomografi görüntülerini kullanmışlar ve brakiterapi CTV'lerine 3–5 mm marj vererek ERT için kullanılacak PTV'leri elde etmişlerdir. Bu PTV hacimlerine yönelik IMRT ve IMPT planları 4x7 Gy doz reçetelendirilerek yapılmıştır. Planlama sırasında rektum ve mesane için D1cc ve D2cc dozları aşılmadan hedefe maksimum doz verilmeye çalışılmış ve hedef için D90 değerleri, normal dokular için ise 3–7 Gy doz değerleri karşılaştırılmıştır. Rektum ve mesane D2cc ve D1cc dozları BT'den düşük tutulduğunda, HRPTV ve IRPTV dozları IMRT'de çoğunlukla daha düşük bulunmuştur. Normal dokular için V60 Gy hacmi IMRT'de BT'den 2 kat daha büyük bulunurken, bu oran IMPT için IMRT'den daha düşük bulunmuştur. Marjı 3mm olan PTV dozları, IMPT için BT ile karşılaştırılabilir bulunurken; GTV dozları, IMRT ve IMPT için çoğunlukla düşük bulunmuştur. Sonuç olarak ileri teknoloji ERT ile, ileri teknoloji BT karşılaştırıldığında; IMRT ve IMPT, IGBT'den kötü bulunmuştur.[7]

Beant S. Gill ve arkadaşları serviks kanserinde BT ve alternatif yöntemlerin kullanımındaki eğilimi NCDB verilerinden belirlemişler ve bu eğilimin farklı

RT modaliteleri için sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmada Ocak 2004 – Aralık 2011 yılları arasında tedavi gören EvreIIB-IVA arası serviks kanseri hastaları araştırılmış ve toplam sağkalım oranı Kaplan-Meier metoduyla incelenmiştir. Brakiterapideki %10.6'lık bir azalmanın, düzeltilmiş sağkalımda %14'lük bir azalmaya karşılık geldiği bulunmuştur.

Çalışmada toplam 7654 hasta değerlendirilmiştir ve brakiterapi kullanımının 2004 yılından 2011 yılına %96.7'den %86.1'e düştüğü görülmüştür. Aynı periyotta IMRT kullanımının %3.3 ve SBRT kullanımının %13.9 arttığı görülmüştür ($p<0.01$). Sağkalım analizlerindeki bütün önemli faktörler kontrol edildikten sonra, IMRT ve SBRT boostu toplam sağkalımda daha kötü bulunmuştur [risk oranı 1.86; %95 güven aralığı 1.35–2.55 ($p<0.01$)]. [8]

Kari Tanderup ve arkadaşları kırmızı dergide yayınlanan yazılarında “lokal ileri serviks kanseri hastalarının küratif tedavisinde brakiterapi dışında bir seçenek var mı?” sorusunu araştırmışlar ve bazı önerilerde bulunmuşlardır. Bunlar;

- Brakiterapi 100 yılı aşkın süredir serviks kanserinin başarılı tedavisinin vazgeçilmez bir parçasıdır.
- Geçmişte yapılan hataları tekrarlayarak aynı sancılı süreci tekrar yaşamayalım.
- 1970'lerde 25 MV kullanılmasıyla EvreIIB hastalarda ERT alanları küçültülerek 60–70 Gy boost yapılmış ve Brakiterapi neredeyse tamamen bırakılmıştı. Düşük sağkalım ve yüksek komplikasyon oranları sonrası bu yöntem terkedilmiş ama bu süreç yıllar almıştır.

Sonuç olarak Tanderup ve arkadaşlarının “Serviks kanserinde boost için Brakiterapi yerine SBRT kullanım mı?” sorusuna cevabı; “kesinlikle hayır.”[9]

İkinci soruya geri dönersek, bu soruya net olarak “evet” cevabını veren bir yayın yok; dolayısıyla bence de “hayır”. SBRT'yi BT'nin yerine uygun bulmadığımızı göre karşımıza başka bir soru çıkıyor: BT uygulanamayan hastaları ne yapalım, hiçbir şey yapmadan bırakalım mı? Kathy Han ve arkadaşları ABD'de serviks kanserinde brakiterapi kullanım eğiliminin ve sağkalım oranıyla ilgili faktörlerin belirlenmesi için 1988–2009 yılları arasında ERT görmüş 7359 EvreIB2-IVA serviks kanseri hastalarını SEER verisi kullanarak araştırmışlardır. 2000'lerden sonra brakiterapi alan veya almayan hastalar arasındaki farklılığı düzeltmek için eğilim skoru eşleştirmesi (Propensity Score matching) kullanılmıştır (NCI eşzamanlı kemoterapi kullanımını alarını verdikten sonrası). 7359 hastanın %63'ü ERT+BT alırken %37'si sadece ERT almıştır. Brakite-

rapi uygulama oranı 1988'den 2009'a %83'den %58'e düşmüş ($p<0.001$). 2003 yılında ise %23'lük hızlı bir düşüş yaparak %43'e gerilemiştir. 4 yıllık kansere özgü sağkalım oranı (CSS) BT uygulanan kolda %64.3 iken, uygulanmayan kolda %51.5'e gerilemiştir ($p<0.001$). Brakiterapi uygulanan kolda toplam sağkalım oranı (OS) %58.2 bulunurken, uygulanmayan kolda %46.2 bulunmuştur ($p<0.001$). Sonuç olarak BT CSS ve OS'de bağımsız olarak daha iyi bulunmuştur (CSS HR 0.64; 95% CI, 0.57–0.71 ve OS HR 0.66; 95% CI, 0.6–0.74). Bu populasyon tabanlı çalışma ABD'de BT kullanımının azaldığını göstermiştir. Ayrıca BT kullanımının CSS ve OS'nin anlamlı oranda yüksek olmasında bağımsız ilişkisi olduğu görülmüştür; bu nedenle uygun olan bütün hastalarda BT kullanılmalıdır.[2]

Öyleyse sorumuza geri dönersek: Brakiterapi uygulanamayan hastaları hiç bir şey yapmadan bırakalım mı? Cevap; "hayır."

Son olarak, "Brakiterapi uygulanamayan hastalara alternatif olarak SBRT uygulayalım mı?" sorusu sorulabilir.

Caitlin Merrow ve arkadaşları VMAT tekniğinin serviks kanserinde homojen ve inhomojen doz dağılımları oluşturmadaki potansiyelini dozimetrik olarak araştırmışlardır. Planlamada üç farklı tip doz dağılımı oluşturmaya çalışmışlardır.

- Tip 1: Standart armut şekilli doz dağılımı (Brakiterapinin doz dağılımını taklit eden) yüksek doz gradientli (6 Gy).
- Tip 2: Brakiterapide reçetelendirilen doz hattı PTV olarak belirlendiğinde içerisinde homojen doz dağılımı (6 Gy).
- Tip 3: OAR dozunu arttırmadan, PTV içerisindeki dozu homojen olarak arttırmak (7–10 Gy).

VMAT (Volumetrik Modulated Arc Therapy) ile Tandem ovoid doz dağılımı taklit edildiği zaman, hedef içerisindeki sıcak doz bölgeleri BT'ye benzetilebilmiş, en yüksek mesane nokta dozu [Ort (Gy) \pm SD, Brakiterapi 5.14 – VMAT 5.61 \pm 0.17] karşılaştırılabilir ama en yüksek rektum nokta dozu (BT 5.15 – VMAT 7.48 \pm 0.31) daha yüksek bulunmuştur. Armut şeklindeki PTV'ye 6 Gy doz homojen verildiği zaman, mesane (BT 5.14 – VMAT 4.99 \pm 0.41) ve rektum dozu (BT 5.15 – VMAT 5.53 \pm 0.24) karşılaştırılabilir bulunmuştur. Armut şeklindeki PTV'ye homojen yüksek doz verildiği zaman, mesane (BT 5.14 – VMAT 6.26 \pm 0.24) ve rektum (BT 5.15 – VMAT 7.14 \pm 0.66) dozu oldukça yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak; VMAT, riskli organları korurken, hedef hacimde konformal doz dağılımı oluşturmada daha başarılı bulunmuştur. VMAT, brakiterapi tedavi planlarındaki yüksek doz bölgelerini

(%75–200RX) taklit etmede büyük başarı göstermiştir. VMAT, 6Gy doz dağılımını hedef içerisinde homojen oluşturmada başarılı olmuştur ancak, PTV'de homojen olarak doz arttırılmaya çalışıldığında, OAR korumada başarılı olamamıştır. VMAT, BT olması gereken ancak olmayan hastalarda, BT doz dağılımını taklit etmede bir alternatif olarak kullanılabilir.[10]

Bretislav Otahal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 10 inop. lokal ileri serviks kanseri hastasına MR tabanlı yapılan BT ve CK planlarını karşılaştırmışlar. 7 hasta sadece IC, 2 hasta IC+1 iğne, 1 hasta IC+2 iğne ile planlanmıştır. Marker yerleştirme ve eşzamanlı görüntü takibi yapıldığı için PTV marjı verilmemiştir. Uterin hareketi enaza indirgemek için boş rektum tercih edilmiş ve uretral kateter kullanılmıştır. Dozun 98%'inin HRCTV D98 kapsaması referans olarak alınmış ve diğer parametreler karşılaştırılmıştır. 10 hastanın ortalama HRCTV D100, D98, D90, D60 ve D30 dozları değerlendirildiğinde, D100, D08, D90 ve D60 dozlarının benzer olduğu, ancak D30 dozunun brakiterapide oldukça yüksek olduğu bulunmuştur. Bu yüksek doz bölgesinin BT'de daha büyük bir hacim kaplaması tümör radyobiolojisi açısından bir avantajdır. İkincil kanser riskini değerlendirmek için Body konturununun Dmean değerine bakılmış ve integral doz BT için CK'den daha yüksek bulunmuştur (BT 0.2 Gy- CK 0.1Gy). Düşük doza maruz kalan hacim CK'de daha büyük bulunmuştur. Mesane, rektum ve sigmoid için 0.1cc, 1cc ve 2cc dozları CK planlarında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Mesane, rektum ve sigmoid için p değerleri 0.1cc, 1cc ve 2cc için sırasıyla ($p=0.001$, $p=0.002$ ve $p=0.008$), ($p=0.002$, $p=0.001$ ve $p=0.01$) ve ($p=0.003$, $p=0.0007$ ve $p=0.008$) olarak bulunmuştur. GTV D100 iki teknik için de karşılaştırılabilir bulunurken, GTV D90 BT'de %10–20 daha yüksek bulunmuştur. Cyberknife ile HRCTV'nin %15'lik perifer kısmı daha yüksek doz alırken, %85'lik kısmı BT ile daha yüksek doz almıştır. Cyberknife ile OAR koruması daha iyi bulunmuş, 0.1 cc, 1 cc ve 2 cc için dozlar %20–30 daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak; halen hedef içerisinde doz arttırımı için en iyi yöntem BT iken, BT uygulanamayan hastalarda önemli miktarda OAR koruması için CK tercih edilebilir. Cyberknife ile HRCTV homojen olarak ışınlanırken, perifer kısmı daha yüksek doz almaktadır ve OAR koruması daha iyidir.[11]

Brakiterapi ile kateter yakınındaki tümör çok yüksek doza maruz kalır. Risk altındaki organ koruması CK ile daha iyi olduğu için hedef içerisindeki doz yükseltilebilir ama BT ile tamamen aynı olması sağlanamaz. Buradaki soru işareti radyobiyolojik etkiyle ilgilidir. Acaba BT'nin bu kadar etkili olmasının nedeni

tümörün bir kısmının çok yüksek doza maruz kalması mıdır? Ayrıca CK'nin en büyük dezavantajı olan tedavi süresinin çok uzun olması sitotoksisite kaybına neden olabilir.

Sorumuza geri dönersek; "Brakiterapi uygulanmayan hastalara alternatif olarak SBRT uygulayalım mı?" Cevap "evet"; ancak SBRT de eğitimli-tecrübeli bir ekip ve uygun ekipmana sahip bölümler tarafından uygulanmalı ve BT ile aynı klinik sonuçlar beklenmemelidir. Stereotaktik vücut radyoterapisi ile tümör kontrolünün ve yan etkilerin brakiterapi ile karşılaştırılabileceği sonuçlar henüz oluşmamıştır ve en büyük bilinmezlik, aplikatör yakınındaki ultra yüksek dozun tümör radyobiyojisine etkisidir.

Endometrium Kanseriinde SBRT, Brakiterapinin Yerini Alabilir mi?

Eric Kemmerer ve arkadaşları cerrahi veya brakiterapi olamayan ve eksternal RT ardından boost olarak SBRT alan invaziv endometrium kanseri hastalarını retrospektif olarak incelemişlerdir. Çalışmaya 11 Evre1-3 endometrium kanseri hastası dahil edilmiş ve hastalar 45 Gy eksternal RT sonrası 5x6 Gy haftada iki kez SBRT boost tedavisi almışlardır. Tedavinin setupunda vücut sabitlemesi genelde kullanılamazken, radyopak vajinal marker kullanılmış ve mesanenin konforlu dolu, rektumun ise boş olması tercih edilmiştir. 9 hasta IMRT ile (8 step and shoot, 1 VMAT), 2 hasta konformal planlanmıştır. HRCTV marj verilmeden hedef olarak kullanılmış ancak, doz reçetelendirilmesi %90-95 izodoz hattına yapılmıştır(!). Bu reçetelendirme SBRT planlama tekniğinde çok da alışık olduğumuz bir seçim değildir. Çalışmada median takip süresi 10 ay ve en çok görülen yan etki Grade1 GIS %73 bulunmuştur. Geç toksisite görülmemiş, ancak 5 hastada SBRT sonrası lokal yineleme görülmüş ve 3 hasta ex olmuştur. SBRT sonrası toplam hastaliksiz süre 12 ay sonra %68, 18 ay sonra %41 bulunmuştur. Sonuç olarak; bu çalışma intact uterus için SBRT'nin uygulanabilir olduğunu göstermiştir. Ayrıca düşük erken-geç toksisite ve erken evre hastalarda görülen olumlu hastalık kontrol oranı cesaret vericidir.[12]

Bülent Aydoğan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada "postop endometrium kanserinde IMRT, HDR brakiterapiye alternatif olabilir mi?" sorusunu değerlendirmişlerdir. Brakiterapi almış 10 hastanın BT planlama tomografi görüntüsü üzerinde, yeniden IMRT planlama yapılmıştır. Silindir yüzeyinden 0.5 cm'ye veya silindir yüzeyine 700 cGy doz reçetelendirilmiş ve vajinal silindir linak masasına sabitlenmiş bir immobilizasyon

sistemi gibi varsayılmıştır. Doz silindir yüzeyinden 0.5 cm'ye verildiğinde, IMRT planlarında görece daha düşük rektum dozu bulunmuştur. En yüksek rektum dozu IMRT planlarında daha düşük bulunmuştur (%89 vs %142.6 p<0.05). Silindir yüzeyine ve 0.5 cm uzağa doz verildiğinde, ortalama rektum dozu IMRT ile daha düşük bulunmuştur (ortalama: %14.8 vs %21.4 p<0.05) ve (ortalama: %19.6 vs %33.5 p<0.05). PTV sarması BT ve IMRT için karşılaştırılabilir bulunmuştur, 0.5 cm için (ortalama PTV min %93.9 vs %92.1 p=0.71). IMRT ile inhomojenite daha düşük bulunmuştur (ortalama PTV max %110.8 vs %381.6 p<0.05). Bulunan dozimetrik sonuçlara göre erken evre endometrium kanserlerinde uygun immobilizasyon sistemleri kullanılarak IMRT, HDR BT'ye alternatif olabilir; ancak IMRT'nin klinik sonuçlarını değerlendirmek için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.[13]

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre "SBRT endometrium kanserinde BT'ye alternatif olabilir mi?" sorusunun cevabı "evet"; ancak silindir gibi kolay ve sonuçları iyi bilinen bir uygulama varken SBRT'ye gerek var mı?" sorusunun cevabı bence "hayır"dır. Klinik nedenlerle BT uygulanamayan endometrium hastaları için ise SBRT uygun bir tercih olabilir.

Prostat Kanseriinde SBRT Brakiterapiye Alternatif Olabilir mi?

Shoichi Fukuda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HDR BT ile onu simüle eden SBRT planlarını dozimetrik olarak değerlendirilmişlerdir. Brakiterapi almış 6 hastanın tomografi görüntüleri ve konturları kullanılarak CK planları yapılmıştır. Cyberknife ile PTV içerisinde daha homojen doz dağılımı oluşturulmuş ve PTV sarması BT'ye oranla daha iyi sağlanmıştır. En yüksek rektum dozu BT'de daha yüksek bulunmuştur. Buna rağmen BT, PTV etrafında daha hızlı bir doz düşüşü göstermiş ve anlamlı miktarda daha az rektum hacminin ışınlanmasını sağlamıştır. Rektum D5cc BT için 30.7 Gy iken, SBRT için 38.3Gy bulunmuştur (p<0.001). Rektum V40 BT için 16.3cc iken, SBRT için 20.8 cc bulunmuştur (p<0.001). Mesane ve üretra için SBRT neredeyse bütün dozimetrik parametrelerde üstün bulunmuş. Bu sonuçlara göre SBRT mesane ve üretra açısından HDR BT'ye alternatif olabilir ancak, eğer PTV marjları uygun seçilirse rektum açısından da avantaj sağlanabilir.[14]

Joseph R Evans ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 803 prostat hastanın BT, IMRT ve SBRT sonrası hayat kalitesi (QOL) sonuçları değerlendirilmiştir. iki yıl sonra QOL bütün tekniklerde iyi ve çoğunlukla

benzer bulunurken, sadece üriner ve bağırsak için küçük farklılıklar bulunmuştur. Bu farklılıklar SBRT lehine daha iyi yönde bulunmuştur.[15]

2016 yılında yapılan ASTRO kongresinde bu konuyla ilgili bazı önerilerde bulunulmuştur. Bu önerilere göre, en az 1 çalışma 5 yıllık biyokimyasal kontrol oranının mükemmel olduğunu ve ciddi yan etki oranının çok düşük olduğunu göstermiştir. ASTRO'nun düşüncesi "eldeki veriler düşük ve orta riskli hastalarda SBRT'nin uygun bir alternatif olduğunu desteklemektedir, ancak yüksek riskli hastalar için ise SBRT kullanımını halen aktif klinik araştırma alanıdır" şeklindedir.

Ozaman, "prostat kanserinde SBRT brakiterapiye alternatif olabilir mi?" sorusunun cevabı; "evet", ancak düşük ve orta riskli grup için!

Sonuç

Brakiterapi uygulanamayan hastalara SBRT uygulanabilir. Büyük ve düzensiz şekilli hedeflerde SBRT+BT birlikte kullanılabilir. Brakiterapiden vazgeçip SBRT'yi uygulamaya çalışmak yerine, brakiterapiye olan yatırımları, eğitimi, istekliliği arttırmak ve brakiterapide gelişen teknolojiyi takip etmek, hatta gelişmesine katkıda bulunmak şimdilik daha önemli görünmektedir.

Kaynaklar

- Chao KS, Williamson JF, Grigsby PW, Perez CA. Uterosacral space involvement in locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(2):397-403.
- Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):111-9.
- Schaner PE, Caudell JJ, De Los Santos JF, Spencer SA, Shen S, Kim RY. Intraoperative ultrasound guidance during intracavitary brachytherapy applicator placement in cervical cancer: the University of Alabama at Birmingham experience. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(3):559-66.
- Assenholt MS, Petersen JB, Nielsen SK, Lindegaard JC, Tanderup K. A dose planning study on applicator guided stereotactic IMRT boost in combination with 3D MRI based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Acta Oncol* 2008;47(7):1337-43.
- Wan B, Lang J, Wang P, Ma CM. Treatment optimization with concurrent SBRT and intracavitary brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17(1):70-9.
- Cengiz M, Dogan A, Ozyigit G, Erturk E, Yildiz F, Selek U, et al. Comparison of intracavitary brachytherapy and stereotactic body radiotherapy dose distribution for cervical cancer. *Brachytherapy* 2012;11(2):125-9.
- Georg D, Kirisits C, Hillbrand M, Dimopoulos J, Pötter R. Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1272-8.
- Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(5):1083-90.
- Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, Pötter R, Grigsby PW. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):537-9.
- Morrow C, deBoer S, Podgorsak MB. VMAT for the treatment of gynecologic malignancies for patients unable to receive HDR brachytherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15(5):4839.
- Otahal B, Dolezel M, Cvek J, Simetka O, Klat J, Knybel L, et al. Dosimetric comparison of MRI-based HDR brachytherapy and stereotactic radiotherapy in patients with advanced cervical cancer: A virtual brachytherapy study. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014;19(6):399-404.
- Kemmerer E, Hernandez E, Ferriss JS, Valakh V, Miyamoto C, Li S, et al. Use of image-guided stereotactic body radiation therapy in lieu of intracavitary brachytherapy for the treatment of inoperable endometrial neoplasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1):129-35.
- Aydogan B, Mundt AJ, Smith BD, Mell LK, Wang S, Sutton H, et al. A dosimetric analysis of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) as an alternative to adjuvant high-dose-rate (HDR) brachytherapy in early endometrial cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):266-73.
- Fukuda S, Seo Y, Shiomi H, Yamada Y, Ogata T, Morimoto M, et al. Dosimetry analyses comparing high-dose-rate brachytherapy, administered as monotherapy for localized prostate cancer, with stereotactic body radiation therapy simulated using CyberKnife. *J Radiat Res* 2014;55(6):1114-21.
- Evans JR, Zhao S, Daignault S, Sanda MG, Michalski J, Sandler HM, et al. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy. *Radiother Oncol* 2015;116(2):179-84.