

Serviks Kanseri Tedavisinde Adaptif Brakiterapi: Olgu Sunumu

Ferah YILDIZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

Giriş

Lokal ileri evre serviks kanserinin tedavisi kemo-radyoterapidir. Bu hastalarda paraaortik tutulum şüphesi yoksa konvansiyonel fraksiyonlarda 45–50.4 Gy eksternal pelvik radyoterapi sırasında eşzamanlı Sisplatin temelli kemoterapi uygulanır.[1,2] Eksternal tedavi sonrasında veya yeterli tümör regresyonu gösteren olgularda eksternal radyoterapinin 3. haftasından itibaren brakiterapi (BRT) uygulamasına geçilir. Geçmişte BRT 2 boyutlu uygulanmakta iken bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler ile 3 boyutlu görüntü kılavuzluğunda planlamalar giderek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. GEC-ESTRO 2005 yılında BRT de 3 boyutlu planlamada hacimleri tanımlamış ve BRT sırasındaki tümör (GTVB) ve tüm serviks dokusunu HRCTV olarak belirlenmiş ve reçetelendirilen dozun HRCTV ye verilmesi önermiştir.[3]

RetroEMBRACE çalışmasında 3 boyutlu planlama ile HRCTV de toplam dozun 85 G den 90 Gy'e çıkarılması ile lokal kontrolde %3–4 artış saptanmıştır. [4,5] Günümüzde lokal ileri evre serviks kanserinde HRCTV de toplam doz EQD2≥85–90 Gy, IR-CTV de ≥60 Gy olarak önerilmektedir.[5]

BRT'nin en önemli üstünlüğü oldukça yüksek bir dozu çevre normal dokulara zarar vermeden tümör veya tümör taşıyan organa verme yetisidir. Adaptif BRT'nin temelinde ise her fraksiyon öncesi görüntüleme ve tekrar planlama yapmak yatmaktadır. Amaç fraksiyonlar arası ve fraksiyon sırasında tümör reg-

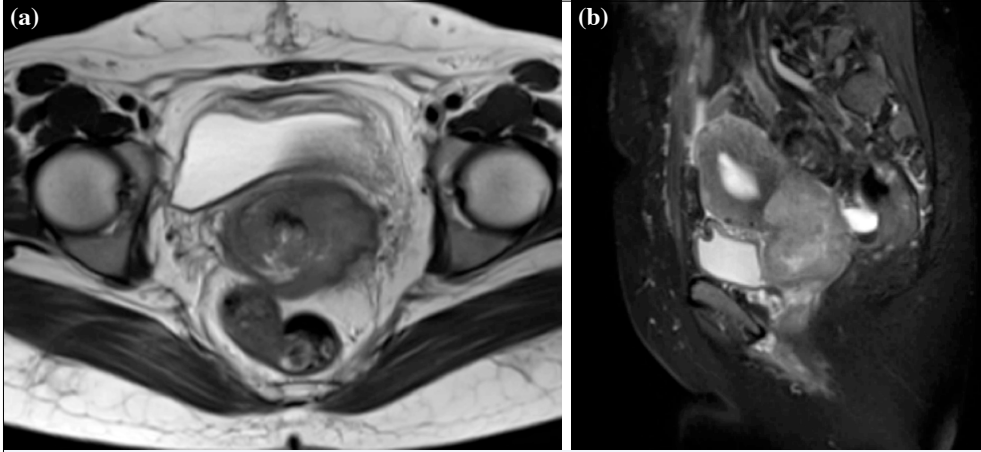
resyonu, organ hareketleri ve aplikatör yerleşimindeki farklılıklara bağlı doz belirsizliklerini en aza indirmektir.

Bu vaka takdiminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda eksternal RT sonrası 4 fraksiyonda 28 Gy yüksek doz hızlı (HDR) BRT uygulanan bir hastanın tedavi planlaması tartışılmıştır.

Olgu

Son 1 yıldır postkoital kanaması olan, 3–4 aydır yakınmaları artan 36 yaşında kadın hasta dış merkezde alınan biyopsi ile skuamöz hücreli karsinom (SCC) tanısı alıyor. Hastanın yapılan jinekolojik muayenesinde (JM) serviks de 4cm kitle, sağ parametrial tutulum saptanarak primer kemoradyoterapi planlanıyor. RT öncesi çekilen alt abdomen MRI da (Şekil 1a, b) serviks ve distal korpus düzeyinde 53x49 mm kitle görülüyor. Parametrial yağlı planlar yer yer hafif kirli görünümde olarak raporlanıyor. Sağ adneksiyel alanda 48x33 mm basit kistik lezyon saptanan hastada patolojik lenfadenopati saptanmıyor. Toraks ve üst abdomen bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde ek patoloji saptanmayan hasta dış merkezde 45 Gy eksternal pelvik RT ve haftalık 40 mg/m² Sisplatin sonrası BRT için sevk ediliyor.

BRT öncesi yapılan JM de spekulum muayenesinde serviks veya vajende tümöral lezyon saptanmadı. Bimanuel muayenede uterus antevort, sola deviye, belirgin parametrial tutulum bulgusu yoktu. Çekilen



Şekil 1. Eksternal RT öncesi alt abdomen MR görüntüleri: aksiyel (a) ve sagittal (b) kesitler.



Şekil 2. Eksternal RT sonrası alt abdomen MR görüntülemesi. (a) sagittal, (b) aksiyal kesit.

alt abdomen MRI da belirgin kitle görüntüsü olmayan (Şekil 2a, b) hasta eksternal RT- eşzamanlı KT sonrası

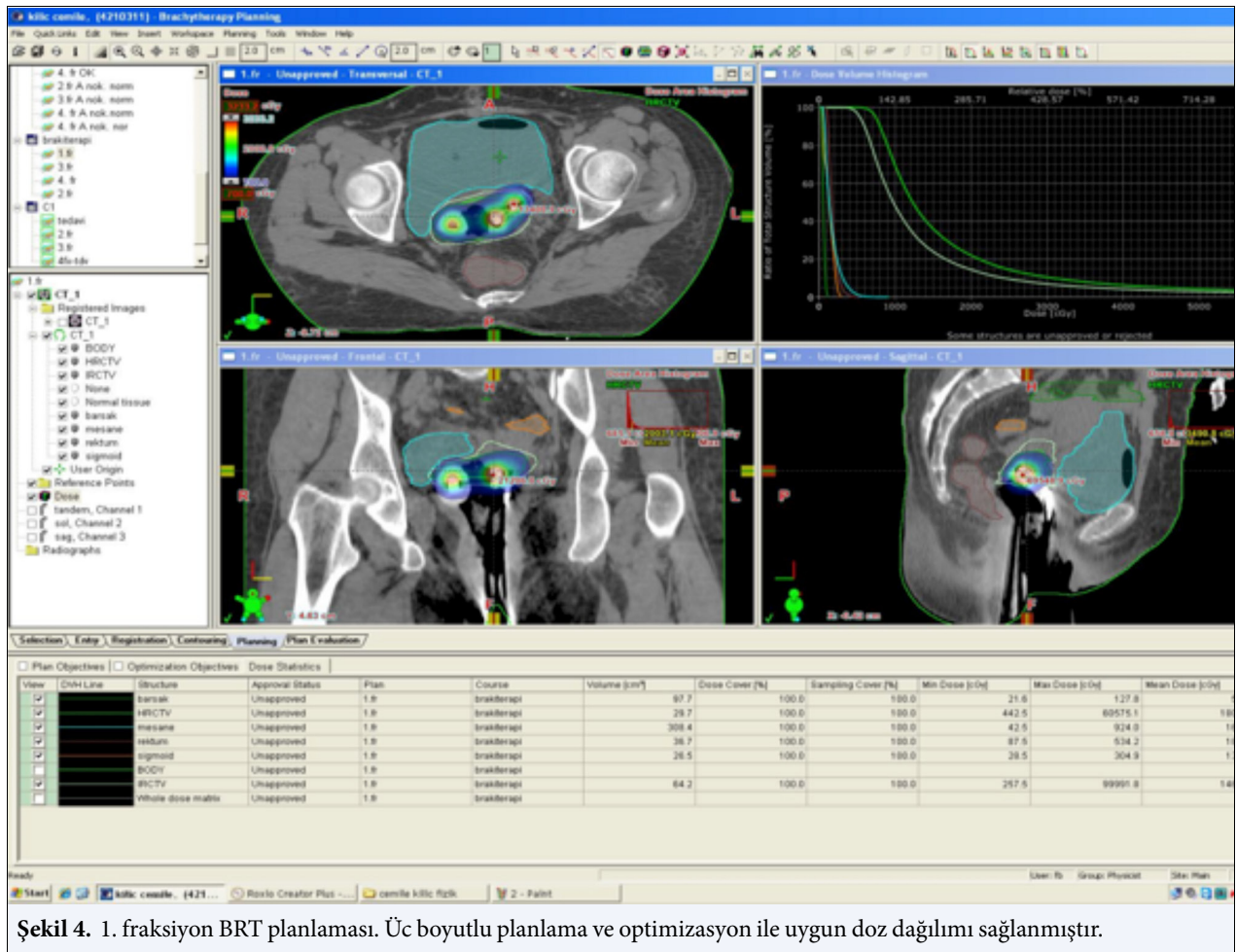


Şekil 3. 1. fraksiyon BRT uygulaması. Tandem ve ovoidlerde üst üste binme görülmektedir.

tam klinik yanıt ile uyumlu bulundu ve BRT hazırlığına başlandı. Tam kan ve Biyokimya testlerinde hemoglobin 9.7 g/dL, kan biyokimyasında serum kalsiyum ve magnezyum seviyelerinde düşüklük vardı. Gereken replasman tedavileri yapıldı.

Birinci fraksiyon BRT uygulaması genel anestezi altında yapıldı. BRT öncesi gerekli diyet önerileri ve medikasyon ile barsak temizliği sağlandı. Aplikasyon sırasında USG eşliğinde hastaya en uygun tandem ve ovoid seçildi ve uterus içi ve vajene yerleştirildi. BRT için Hacettepe protokolüne uygun olarak gün aşırı 4 fraksiyonda 28 Gy planlandı. Bu şekilde serviks SCC için α/β : 10 alındığında EQD2: 40 Gy, 45 Gy eksternal RT ile birlikte toplam EQD2: 85 Gy olarak hesaplandı.

Aplikasyon sonrası çekilen BT görüntüleri incelendiğinde aplikatör yerleşiminin uygun olmadığı, tandem ve sol ovoidin birbiri üzerine bindiği görüldü (Şekil 3). Ancak yine de planlama yapılmasına karar verildi. BRT öncesi çekilen MR görüntüleri temel alınarak HRCTV,



Şekil 4. 1. fraksiyon BRT planlaması. Üç boyutlu planlama ve optimizasyon ile uygun doz dağılımı sağlanmıştır.

eksternal RT öncesi çekilen MRI görüntülerine göre ise IR CTV konturlanması yapıldı. Eksternal RT sonrası tam yanıt olması nedeni ile HRCTV olarak tüm serviks, IR CTV olarak tanı anı tümör yatağı çizildi. Risk altındaki organ (OAR) olarak mesane, rektum, sigmoid ve ince barsaklar konturlandı. Doz reçetelendirme si HRCTV: D90 ≥ 7 Gy, IRCTV: D100 ≥ 3.5 Gy olarak yapıldı. OAR ler için rektum ve sigmoidde V5 ≤ 2 CC, mesane için V7 ≤ 2 CC olarak belirlendi. Yapılan 3 boyutlu planlama da uygun optimizasyon ile tandem ve

ovoid yerleşimindeki uygunsuzluk sorunu çözüldü ve gerek hedef hacimlerde gerekse OAR'larda istenilen doz dağılımının gerçekleştiği (Şekil 4) görüldü ve hasta tedaviye alındı.

İkinci fraksiyonda aplikatör yerleşiminin uygun olduğu görüldü (Şekil 5a). Ancak planlama BT de rektum ve sigmoidde gaz sorunu nedeni ile hacimlerin diğer fraksiyonlara göre 3 kat daha fazla olduğu görüldü (Tablo 1, Şekil 6a, b).

Üçüncü fraksiyonda ise gerek tandem-ovoid yerle-



Şekil 5. (a) 2. fraksiyon DRR görüntüsü. (b) 3. fraksiyon DRR görüntüsü. (c) 4. fraksiyon DRR görüntüsü.

Tablo 1 Fraksiyonlar arası HRCTV, IRCTV, mesane, rektum, sigmoid hacimleri

	1 Fr (cc)	2 Fr (cc)	3 Fr (cc)	4 Fr (cc)
HRCTV	29.64	27.20	30.52	24.92
IRCTV	64.16	72.58	85.68	64.07
REKTUM	36.69	110.40	34.22	54.99
MESANE	308.39	340.24	308.29	302.46
SIGMOID	26.48	62.42	31.24	30.23

şimi (Şekil 5b) gerekse rektum ve sigmoid hacimlerinin optimal olduğu görüldü. Ancak bu fraksiyonda hedef hacim ve OAR çizimleri bir başka radyasyon onkologu tarafından çizilmişti ve IRCTV hacimlerinde belirgin farklılık mevcuttu (Tablo 1). İkinci fraksiyon BRT görüntüleri ile füzyon yapıldı ve 2. fraksiyondaki gaz sorunu nedeni ile tandem ve ovoidlerin aynı düzlemlerde olmadığı görüldü (Şekil 6b).

Dördüncü fraksiyonda ise tandem-ovoid yerleşimi ve OAR hacimleri optimal görünmekte idi. Ancak tandem pozisyonu diğer 3 fraksiyondan farklı idi (Şekil 5c). Yeniden planlama sonrası hasta tedaviye alındı.

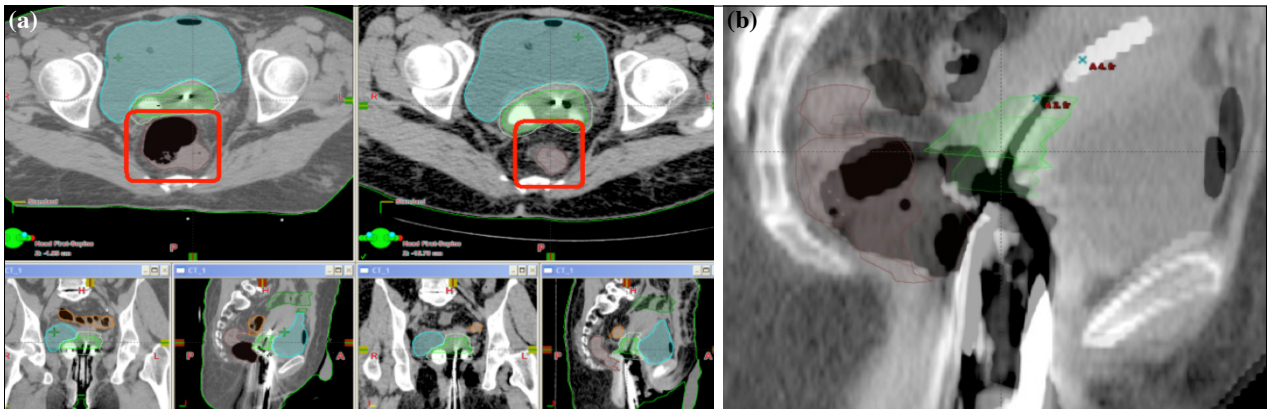
Tartışma ve Yorum

Lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde eşzamanlı KRT sonrası BRT uygulaması standart kabul edilen tedavi şeklidir. BRT de uzun yıllar A noktasına göre doz tanımlaması yapılmış ve 2 boyutlu planlama ile tedaviler uygulanmıştır. Ancak 2 boyutlu planlama anatomik olmaktan çok geometrik doz dağılımını vermekte ve gerçekte tümör ve normal dokuların aldığı dozu kestirmek mümkün olmamaktadır. Görüntü kılavuzluğunda 3 boyutlu BRT planlaması ile HRCTV, IRCTV ve normal doku ve organların aldığı doz net

olarak bilinmekte ve uygun optimizasyon ile hasta ve tümör anatomisine en uygun doz dağılımı elde etmek mümkün olmaktadır. Prospektif ancak nonrandomize olarak planlanan STIC çalışmasında 750 hastada görüntü kılavuzluğunda 3 boyutlu BRT uygulamalarında 2-boyutlu BRT uygulamasına göre 2 yıllık lokal kontrol anlamlı yüksek, grad 3-4 toksisite anlamlı düşük bulunmuştur.[6] Retro EMBRACE çalışmasında ise görüntü kılavuzluğunda BRT ile 3-5 yıllık lokal kontrol %91-89 olarak bildirilmektedir.[7]

HDR BRT uygulamaları genelde 4-6 fraksiyonlar halinde uygulanmaktadır. BRT sırasında belirsizlikler kaynak kalibrasyon hataları gibi sistematik veya fraksiyonlar arası tümör-normal doku hacim ve aplikatör yerleştirme farklılıkları gibi random olabilir. Nescavil ve ark.[8] HRCTV D90 minimum dozunda %10, normal dokuların 2 CC hacim dozlarında %20-30 random belirsizlik olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacıların takip eden çalışmalarında[9] %5'lik sistematik belirsizlik tümör kontrol olasılığı (TCP) ve normal doku komplikasyon olasılığında (NTCP) %1 azalma veya artmaya, %30 random belirsizlik ise NTCP de %3-4 artışa neden olmaktadır. Olgumuzda 4 fraksiyonda da görüntüleme ve tekrar planlama yapılmıştır. Her bir planlamada gerek aplikatör yerleşim şekli, gerekse rektum, sigmoid hacmi birbirinden farklılık göstermiştir. DRR görüntülerinde aplikatör yerleşiminin aynı olması daha önce yapılan planlamalar ile hastanın tedaviye alınması kararına yol açabilir ancak unutulmamalıdır ki özellikle riskli organ dozları ve NTCP'ni en aza indirmek için her bir fraksiyonda tekrar planlama yapılması gerekir.

Geçmişte 2 boyutlu BRT uygulamalarında uygun-uzun tandem ve ovoid yerleşimi ile lokal nüks arasında sıkı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır.[10,11]



Şekil 6. (a) 2-3 fraksiyonlar. 2. fraksiyonda rektumda gaz sorunu nedeni ile hacim artışı görülmektedir. (b) 2. ve 3. fraksiyon. Füzyon görüntüleri. Rektum hacim değişikliğine beğli HRCTV de anatomi değişikliği görülmektedir.

Üç boyutlu planlama ile bu olumsuzluğun önüne geçmek mümkün olabilmektedir. Olgumuzda da ilk fraksiyonda tandem ve ovoidler üst üste binmiş ancak 3 boyutlu planlama da optimizasyon ile hedef hacimler ve riskli organlarda uygun doz dağılımını sağlamak mümkün olabilmektedir.

Sonuç olarak lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde görüntü kılavuzluğunda BRT planlamaları ile yüksek lokal kontrol sağlanırken, uygun optimizasyon ile çevre normal dokularda maksimum koruma mümkün olabilmektedir. Ancak tümör regresyonuna, mesane-rektum doluluk oranlarına veya aplikatör yerleşimindeki farklılıklara bağlı doz belirsizlikleri lokal kontrolde azalma ve/veya geç komplikasyonlarda artmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle HDR BRT uygulamalarında her fraksiyonda tekrar görüntüleme ve yeniden tedavi planlaması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2017 – October 10, 2016. <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf> (access date: 6 April 2017).
2. Viswanathan A, Dizon DS, Gien LT, Koh W-J. Cervical Cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE editors. Clinical Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016: p. 1173–202.
3. 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.
4. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016;120(3):428–33.
5. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazon R, van Limbergen E, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2016;120(3):441–46.
6. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 2012;103(3):305–13.
7. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016;120(3):428–33.
8. 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.
9. Nesvacil N, Tanderup K, Lindegaard JC, Pötter R, Kirisits C. Can reduction of uncertainties in cervix cancer brachytherapy potentially improve clinical outcome? *Radiother Oncol* 2016;120(3):390–96.
10. Viswanathan AN, Moughan J, Small W Jr, Levenback C, Iyer R, Hymes S, et al. The quality of cervical cancer brachytherapy implantation and the impact on local recurrence and disease-free survival in radiation therapy oncology group prospective trials 0116 and 0128. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(1):123–31.
11. Corn BW, Hanlon AL, Pajak TF, Owen J, Hanks GE. Technically accurate intracavitary insertions improve pelvic control and survival among patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994;53(3):294–300.