

# İnoperabl Serviks Kanserlerinde Brakiterapi

**Damla POYRAZ, Gökhan AYDIN, Banu ATALAR, Enis ÖZYAR**

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Maslak Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul

## Giriş

Geçmişten günümüze intrakaviter brakiterapi (BRT) yöntemlerinde çok farklı planlama teknikleri kullanılmıştır. Klasik 2 boyutlu (2B) yöntemde direkt grafler üzerinden tandem ve ovoidlerin rekonstrüksiyonu ve A doz noktası tanımlaması yapılırken; günümüzde MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme), BT (Bilgisayarlı Tomografi) veya PET (Pozitron Emisyon Tomografi) gibi 3 boyutlu (3B) görüntüleme teknikleri yardımıyla hedef hacim, kritik organlar ve aplikatörler net bir şekilde tanımlanabilmektedir. Brakiterapide hedef hacmin belirlenmesi hastalığın yönetim planını belirlemede en önemli basamaktır.

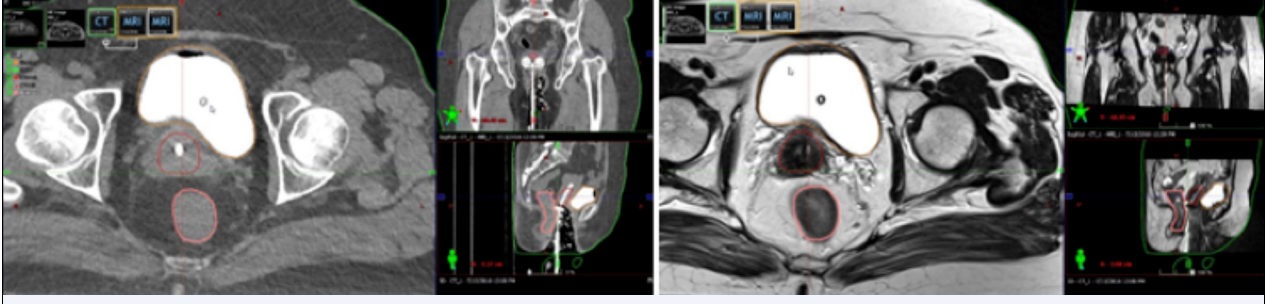
2000 yılında The Groupe Européen de Curiothérapie and the European Society for Radiotherapy & Oncology (GEC-ESTRO) tarafından kurulan, farklı merkezlerdeki doktor ve fizikçilerden oluşan Jinekolojik Çalışma Grubu görüntü kılavuzluğunda 3B BRT tedavi planları ile ilgili çalışmalar yapmışlar ve bu çalışmaların sonucuna dayanarak çeşitli tavsiyelerde bulunmuşlardır.[1-4] GEC ESTRO tarafından; rezidüel tümörün görüntülenmesin de MRG'nin diğer tekniklerden daha üstün bir yeri olduğu belirtilmiştir.[1,2] Bu nedenle MRG eksternal radyoterapi (EBRT) sonrası çekilen tümörün regresyon derecesi ve uterin yapı değişikliği konusunda diğer görüntüleme tekniklerine göre daha doğru bilgi vermektedir.

Bölümümüzde 2009 yılından itibaren GEC ESTRO önerileri ışığında inoperabl serviks kanserli hastalarda 3B BRT kullanılmaktadır, 2012'den itibaren ise MRG rehberliği standart olarak kullanılmaktadır. Aşağıda

Evre IIB serviks kanseri nedeniyle EBRT sonrasında bölümümüze refere edilen bir hastaya uygulanan BRT uygulaması anlatılmaktadır. Postmenapozal vajinal kanama şikâyeti nedeni ile yapılan tetkiklerde Evre IIB skuamöz hücreli serviks kanseri tanısı konulan 72 yaşındaki hastamızda pelvik MRG'da serviks sol posterior duvarda 40x40x36mm büyüklüğünde kontrast tutan, vajinaya uzanım göstermeyen kitle lezyonu saptanmış, solda parametrium ve rektum invazyonu şüphesi bildirilmiştir. Hastamızın evreleme PET-BT'sinde servikste malign kitle (SUVmax: 10.43) ve rektum sol lateralde duvar kalınlaşması rapor edilmiş, uzak metastaz veya lenf nodu tutulumu saptanmamıştır. Tedavi öncesi yapılan rektoskopi'de invazyon saptanmamıştır. Hastamıza başka bir merkezde eş zamanlı kemoradyoterapi ile yoğunluk ayarlı radyoterapi (45 Gy/25 fr) uygulanmış ardından BRT için kliniğimize refere edilmiştir. Hastaya kliniğimizde fraksiyon başına 6,5 Gy olmak üzere 4 fraksiyon BRT planlanmıştır. Aplikatör seçimleri, simülasyon, planlama, doz şemasının seçimi ve uygulamaya ait detaylar aşağıda detaylı anlatılmıştır (Şekil 1).

## Hastanın Tedaviye Hazırlanması

Brakiterapi, küçük cerrahi prosedür olarak kabul edilmekte ve anestezi altında yapılması önerilmektedir. Girişim öncesi doktor ve hemşire tarafından steril koşullar uygun şekilde hazırlanır. Setler hemşire tarafından kullanıma hazır hale getirilir. Hasta MRG uyumlu karbon-fiber masa üzerine yatırılır (Şekil 2). Aplikasyon masası düzenlenir. Hastaya jinekolojik muayene pozisyonu verilerek perine temizliği yapılır.



Şekil 1. BRT uygulanan hastada BT (solda) ve MRG görüntüsü (sağda).



Şekil 2. Brakiterapi masası.

Hastaya brakiterapi odasında sedasyon anestezi yapılır. Mesaneye foley kateter konarak, katater balonu 6 cc SF (serum fizyolojik) ve 1 cc ürografın ile şişirilir ve mesane 45 cc SF, 5 cc kontrast madde ile karıştırılarak doldurulur. Kullanılacak aplikatörün seçimi hastanın anatomisine, tümör lokalizasyonuna ve boyutuna göre belirlenir. Hasta BRT için hazırladığında anestezi eşliğinde muayene edilir ve tümörün anatomisi ve yayılımına göre uygun aplikatör seçilir, ardından hemşire yardımıyla aplikasyon yapılır. Aplikasyon sırasında aplikatörün fiksasyonu için gazlı bezle ön ve arka fornikse tampon yapılır, gazlı bezler aplikatör sisteminin sabitlenmesi yanısıra rektum ve mesanenin aplikatörlerden uzaklaştırılmasını sağlar. Biz bölümümüzde bu işlem için vazelinle ıslatılmış, skopi için uyumlu (radyopak telli) gazlı bezler kullanılmaktadır. Hastalarda kullanılan gazlı bez sayısı ve yeri hemşireler tarafından hasta dosyasına kaydedilir. Aplikasyon sonrası ortogonal filmlerle aplikatörlerin yerleri kontrol edilir. Kullanılan aplikatörlerin MRG ve BT uyumlu olma zorunluluğu vardır. Aksi takdirde aplikatörler artefaktlara neden olacağından planlama amaçlı kullanılamaz. Hasta ap-

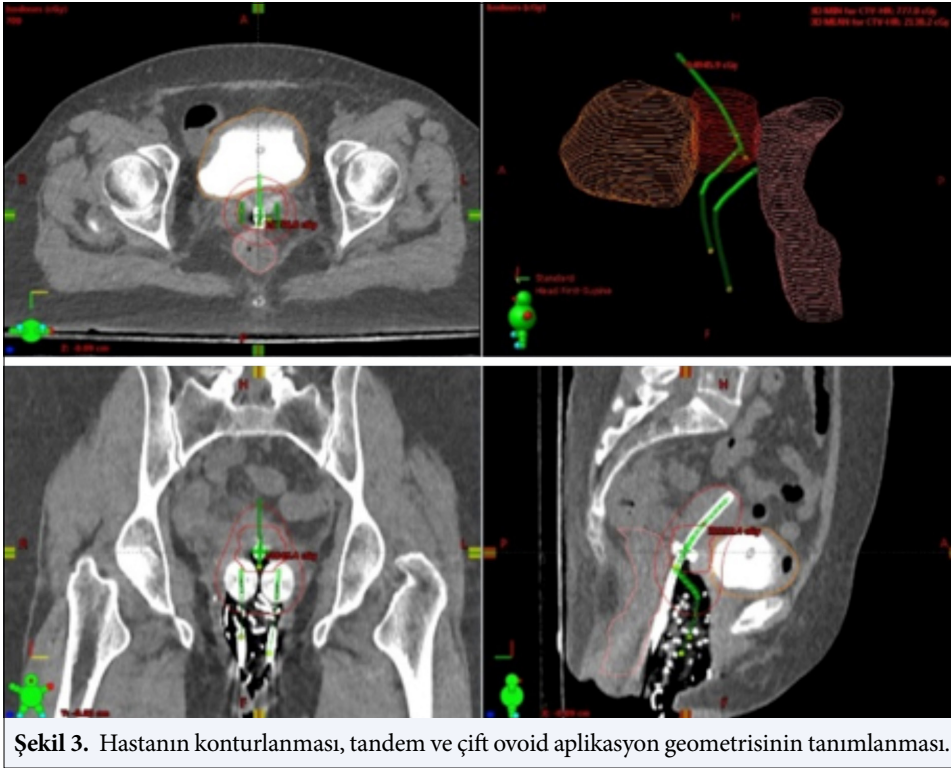
likasyon işleminden sonra işlem yapılan karbon fiber masa üzerinde hareket ettirilmeden transfer sedyesine geçirilerek planlama amaçlı BT ve MRG görüntülerinin alınması için Radyoloji Bölümüne transfer edilir.

### Simülasyon

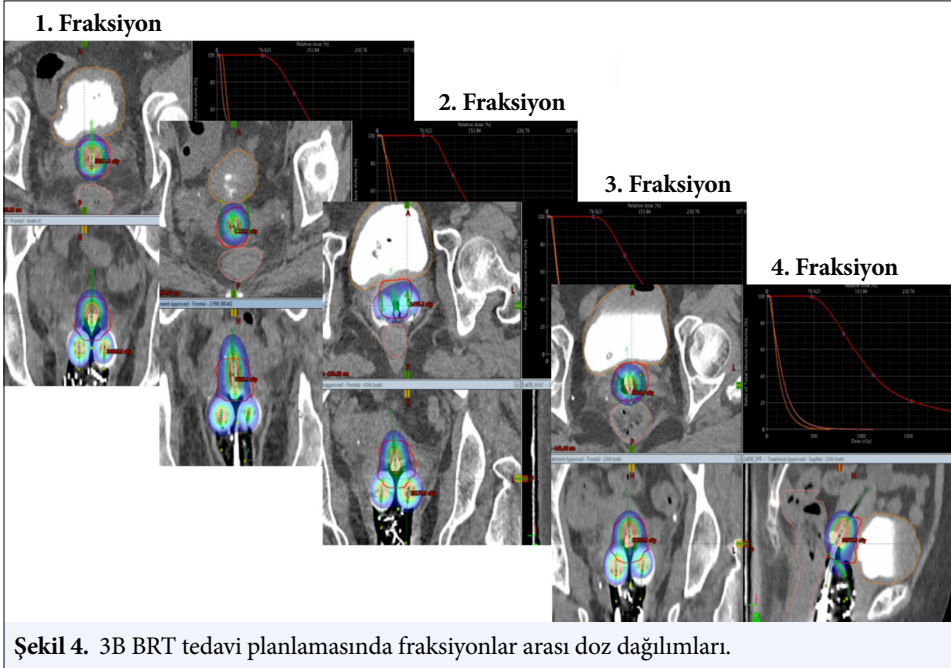
Genel olarak bölümümüzde ki yaklaşım hastanın ilk fraksiyonunda hem BT hem de MRG görüntüsü almak, diğer fraksiyonlarda ise gerekliliği durumunda sadece BT ile görüntüleme şeklindedir. Bu hastamıza da önce BT ile görüntüleme yapıp aplikatör pozisyonları (perforasyon, yerleşim, vs), mesane ve rektum doluluğu hızlıca değerlendirilir ve hasta aplikasyonun da yapıldığı aynı MRG uyumlu karbon fiber masa ile (Şekil 2) MRG cihazına taşınıp T2 aksial sekansta 1 mm aralıklarla görüntüleme yapılır. Hastanemizde hem 3 Tesla (T) hem de 1,5 T MRG olanağı bulunmaktadır ancak aplikatörler 1,5 T MRG ile daha kolay tanımlanabilmektedir. Bu nedenle BRT için sadece 1,5 T MRG görüntülemesi kullanılmaktadır. Tüm görüntüler tedavi planlama sistemine aktarılarak BT ve MRG füzyonu yapılır. BT görüntüleri üzerinde hedef hacim (HR CTV), IR CTV ile rektum ve mesane hacimleri GEC-ESTRO kriterlerine göre konturlanır (Şekil 3). Bu hasta içinde tüm bu işlemler 1. fraksiyonda uygulanmış ve ardından diğer 3 fraksiyonda çekilen her yeni BT'de kritik organlar (rektum ve mesane) ve HR CTV, IR CTV tekrar konturlanmıştır.

### Planlama

Planlama kısmında ilk adım olarak tandem ve ovoidler BT görüntüsü üzerinden tanımlanır. Tanımlama işleminde 1 no'lu kanal tandem, 2 no'lu kanal sağ ovoid ve 3 no'lu kanal sol ovoid olacak şekilde tanımlama yapılır. Standart kanal mesafesi 120 cm'dir. Tandem aktifleme uzunluğu, histerometrede hekimin verdiği değere ek 5 mm olarak tanımlanır. İlk durma pozisyo-



Şekil 3. Hastanın konturlanması, tandem ve çift ovoid aplikasyon geometrisinin tanımlanması.



Şekil 4. 3B BRT tedavi planlamasında fraksiyonlar arası doz dağılımları.

nu aplikatör uçlarından 2 mm mesafede başlamaktadır. Kaynak adım aralıkları 5 mm'dir.

Planlamada GEC-ESTRO önerilerine göre D90 HR CTV' nin planlanan dozun %100' ünü (6,5 Gy) alacak şekilde hedef sardırılmaya çalışılır. Buna ek olarak kri-

tik organlar mümkün olan en az dozu alacak şekilde geometrik optimizasyon yapılır. Uygun doz dağılımı farklı durma pozisyonlarındaki durma süreleri veya izodoz eğrileri manuel olarak değiştirilerek elde edilir. Plan değerlendirmesi doz volüm histogram (DVH) eğ-

$$EQD_2 = D \times \frac{d+\alpha/\beta}{2+\alpha/\beta}$$

$D \rightarrow$  Total doz  $\alpha/\beta \rightarrow 10$  erken yan etkiler için  
 $d \rightarrow$  Fraksiyon dozu  $\alpha/\beta \rightarrow 3$  geç yan etkiler için

Şekil 5. EQD<sub>2</sub> hesaplama formülü.

EBRT EQD <sub>2</sub>	+	BRT EQD <sub>2</sub>
$\left(45 \times \frac{1.8 + 10}{2 + 10}\right)$	+	$\left(6.5 \times \frac{6.5 + 10}{2 + 10}\right)$

Şekil 6. Hastamıza ait HR CTV için total EQD<sub>2</sub> hesabı.

rileri üzerinden yapılır (Şekil 7). Yapılan planlamalarda hedef hacmin %90'nın aldığı dozlar, rektum ve mesane riskli organlarının 2 cc'lik hacimlerinin aldığı dozlar Gy olarak kaydedilir.

GEC-ESTRO tavsiyelerinde, EBRT ve BRT' den gelen dozları radyobiolojik olarak eşdeğer olarak değerlendirebilmek için EQD<sub>2</sub> formülünü kullanmayı önermiştir. Bu formüle göre tüm dozlar fraksiyon başına 2 Gy'lik doz eşdeğeri ile hesaplanır. Önerilen EBRT ve BRT' den gelen EQD<sub>2</sub> değerlerinin toplamı hedef ve riskli organ dozları için aşağıdaki gibidir;[1,2]

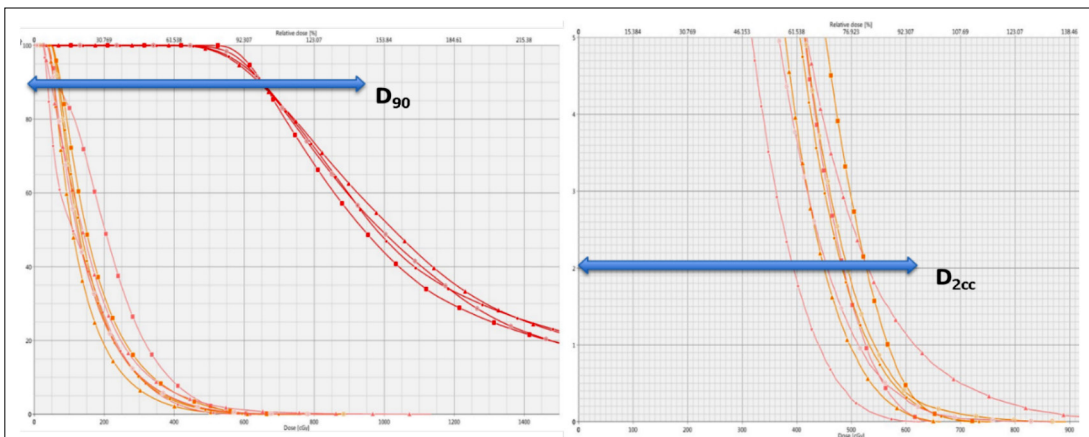
- HR CTV (HR CTV hacminin %90'nın aldığı doz: D90)=80-90 Gy EQD<sub>2</sub>
- IR CTV (IR CTV hacminin %90'nın aldığı doz: D90)=60Gy EQD<sub>2</sub>
- Rektum (2cc'lik rektum hacminin aldığı doz: D2cc)=70-75 Gy EQD<sub>2</sub>
- Mesane (2 cc'lik mesane hacminin aldığı doz: D2cc)=90 Gy EQD<sub>2</sub>
- Sigmoid (2 cc'lik sigmoid hacminin aldığı doz: D2cc)=70-75Gy EQD<sub>2</sub>

## EQD<sub>2</sub> Hesaplama

Lineer kuadratik modelden geliştirilen EQD<sub>2</sub> formülü (Şekil 5) kullanılarak hastamız için eşdeğer doz hesaplamaları yapılmıştır. Hastamız EBRT ile 25 fraksiyonda toplam 45 Gy doz almıştır. Buna göre eksternal tedavilerden gelen EQD<sub>2</sub> hedef için  $\alpha/\beta=10$  olarak alındığında 44,25Gy olarak hesaplanmıştır. Rektum ve mesane için  $\alpha/\beta=3$  olarak alındığında EBRT' den gelen EQD<sub>2</sub> 43,2Gy olarak hesaplanmıştır. Aynı formülü kullanarak 1 fraksiyon BRT için EQD<sub>2</sub> hesaplanmıştır. Bu hasta için toplam 1 fraksiyon için EQD<sub>2</sub> hesaplama örneği aşağıdaki gibidir (Şekil 6).

Hastamıza toplam 4 fraksiyon BRT uygulandı ve her fraksiyonda BT simülasyon ve yeniden planlama yapılmıştır (Şekil 4). Her bir fraksiyon için hedef ve riskli organların EQD<sub>2</sub> dozları hesaplandı ve toplam dozları Tablo 1'de verilmiştir. Görüldüğü üzere her fraksiyonda uygulamadan, fraksiyonlar arası tümör regresyonundan ve organ hareketlerinden kaynaklanan anatomik farklar dozlara da yansımıştır. Bu nedenle ideal olan her fraksiyonda ayrı simülasyon ve planlama yapılmasıdır. Ancak izleyen BT planlamalarda aynı kişi bile yapsa fraksiyonlar arası konturlama farklılıklarının da olabileceği akılda tutulmalıdır. Hastamızın her fraksiyondaki hedef ve organ hacim değişiklikleri Tablo 3'de verilmiştir.

Hastamızda her fraksiyon ayrı planlama ile bulunan HR CTV hedef için toplam EQD<sub>2</sub> 80,25Gy, mesane için EQD<sub>2</sub> 74Gy, rektum için EQD<sub>2</sub> 72Gy olarak bulunmuştur. Eğer hastamıza sadece 1. fraksiyonda BT çekip diğer fraksiyonlarda BT görüntüsü çekmeden ilk fraksiyonuna ait simülasyon ve planlamayı uygulansaydı, yani 1. fraksiyondaki planı olduğu gibi diğer fraksiyonlara kopyalayınca Tablo 2'deki EQD<sub>2</sub>'leri almış



Şekil 7. DVH değerlendirilmesi ve fraksiyonlar arası farklar.

**Tablo 1** BRT tedavi planlaması hedef ve kritik organların farklı fraksiyonlardaki EQD<sub>2</sub> dozları

				Eksternal tedavi				Brakiterapi			
				fr	d/fr	Total doz	EQD <sub>2</sub> ext	fr	d/fr	tot	EQD <sub>2</sub> bra
1.fr	bed	10	D90 hedef	25	1,8	45	44,25	1	6.5	6.5	9.0
	bed	3	D2cc mesane	25	1,8	45	43,2	1	4.8	4.8	7.5
	bed	3	D2cc rektum	25	1,8	45	43,2	1	3.9	3.9	5.4
2.fr	bed	10	Hedef	25	1,8	45	44,25	1	6.5	6.5	9.0
	bed	3	Mesane	25	1,8	45	43,2	1	5.3	5.3	8.8
	bed	3	Rektum	25	1,8	45	43,2	1	4.9	4.9	7.7
3.fr	bed	10	Hedef	25	1,8	45	44,25	1	6.5	6.5	9.0
	bed	3	Mesane	25	1,8	45	43,2	1	4.5	4.5	6.8
	bed	3	Rektum	25	1,8	45	43,2	1	5.3	5.3	8.8
4.fr	bed	10	Hedef	25	1,8	45	44,25	1	6.5	6.5	9.0
	bed	3	Mesane	25	1,8	45	43,2	1	4.9	4.9	7.7
	bed	3	Rektum	25	1,8	45	43,2	1	4.6	4.6	7.0

Hedefte Toplam EQD2 = 80,25 Gy; Mesanede Toplam EQD2 = 74 Gy; Rektumda Toplam EQD2 = 72 Gy.

**Tablo 2** Her fraksiyon için farklı planlama yapılmassa elde edilen hedef ve kritik organların EQD<sub>2</sub> dozları

				Eksternal tedavi				Brakiterapi			
				fr	d/fr	Total doz	EQD <sub>2</sub> ext	fr	d/fr	tot	EQD <sub>2</sub> bra
1.fr	bed	10	D90 hedef	25	1,8	45	44,25	1	6.5	6.5	9
	bed	3	D2cc mesane	25	1,8	45	43,2	1	4.8	4.8	7.5
	bed	3	D2cc rektum	25	1,8	45	43,2	1	3.9	3.9	5.4
2.fr	bed	10	Hedef	25	1,8	45	44,25	1	6.6	6.6	9.1
	bed	3	Mesane	25	1,8	45	43,2	1	4.8	4.8	7.5
	bed	3	Rektum	25	1,8	45	43,2	1	5.1	5.1	8.3
3.fr	bed	10	Hedef	25	1,8	45	44,25	1	6.9	6.9	9.7
	bed	3	Mesane	25	1,8	45	43,2	1	5.0	5.0	8.0
	bed	3	Rektum	25	1,8	45	43,2	1	5.1	5.1	8.2
4.fr	bed	10	Hedef	25	1,8	45	44,25	1	7.3	7.3	10.5
	bed	3	Mesane	25	1,8	45	43,2	1	5.4	5.4	9.1
	bed	3	Rektum	25	1,8	45	43,2	1	5.6	5.6	9.6

Hedefte Toplam EQD2 = 82,6 Gy; Mesanede Toplam EQD2 = 75,3 Gy; Rektumda Toplam EQD2 = 76,08Gy.

**Tablo 3** Hedef ve kritik organların her fraksiyona ait hacimleri

Structure		Hacim	Structure		Hacim
1.fr	Hedef	25,61	3.fr	Hedef	25,84
	Mesane	146,05		Mesane	179,02
	Rektum	59,04		Rektum	97,74
2.fr	Hedef	23,56	4.fr	Hedef	27,1
	Mesane	140,81		Mesane	143,31
	Rektum	67,36		Rektum	86,12

olacaktı. Buna göre HR CTV hedef için toplam EQD<sub>2</sub> 82,6Gy, mesane için toplam EQD<sub>2</sub> 75,3Gy, rektum için toplam EQD<sub>2</sub> 76,08Gy olarak hesaplanmıştır. Bu hasta

için hedef ve mesane dozu GEC ESTRO doz önerilerine uymakta ama rektum dozunun önerilenden yüksek çıktığı görülmüştür.

## Sonuç

Günümüzde serviks kanseri BRT'sinde 3B görüntüleme ve planlama sayesinde hedef hacim ve kritik organların aldığı dozlar DVH' de net bir şekilde değerlendirilebilmektedir. BRT uygulamasında yaygın olarak hasta ilk fraksiyonda çekilen planlama tomografisine göre planlanır, diğer fraksiyonlarda aplikasyon geometrisi C kollu grafi cihazında kontrol edilerek ilk yapılan planlama uygulanır. Yapılan çalışmada inope-

rabl serviks kanseri tanısı konmuş BRT hastasında her fraksiyon için ayrı hedef ve kritik organlar konturlanmış ve ayrı planlamalar yapılmıştır.

Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre fraksiyonlar arasında hem HR CTV hem de kritik organların hacimleri değişmiştir. Buna bağlı olarak ilk fraksiyondaki tomografi üzerinden yapılan planlamanın diğer fraksiyonlarda uygulanması doz dağılımlarında farklılıklara neden olmuştur. Bu farklılıklar bazı fraksiyonlarda dozu artırırken bazılarında dozda azalmaya neden olmuştur. Sonuç olarak planlamada referans alınan değerlerden sapmalardan oluşmuştur. Bu nedenle her fraksiyon için yeni bir BT kullanılması fraksiyonlar arası belirsizlikleri en aza indirir. Ayrıca, her fraksiyon öncesi MRG kullanılması bazı çalışmalarda altın standart olarak kabul edilmektedir.[6] Ancak klinik koşullarda MRG' nin her fraksiyonda uygulanması lojistik ve maddi olarak çok kolay değildir. Bizim önerimiz her kliniğin kendi imkân ve koşullarına göre mümkün olan optimum 3B BRT tekniği geliştirilmesidir. Bizim bölümümüzdeki klinik deneyimimizde; EBRT sonrasında yapılan ilk brakiterapi uygulamasında tama yakın cevap sağlanan veya servikse sınırlı hastalığı olan olgularda diğer fraksiyonlarda tekrar MRG görüntülemeye gerek görülmemiştir. Bunun nedeni, serviksin BT ile net bir şekilde konturlanabilmesidir. Ancak ilk brakiterapi uygulamasında serviks dışına taşan, tam regrese olmamış lezyonlarda izleyen brakiterapi uygulamalarında BT ve MRG ile planlama yapılmasının tümöre ve çevre normal dokulara en optimal dozun verilmesi açısından yararlı olabileceğini düşünülmektedir.

### Kaynaklar

1. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al; Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. 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.
2. 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.
3. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, Pérez-Calatayud J, De Brabandere M, De Leeuw A, et al; Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. 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.
4. Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012;103(1):113–22.
5. 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).
6. Nesvacil N, Pötter R, Sturdza A, Hegazy N, Federico M, Kirisits C. Adaptive image guided brachytherapy for cervical cancer: a combined MRI-/CT-planning technique with MRI only at first fraction. *Radiother Oncol* 2013;107(1):75–81.