

Brakiterapide İki-Boyutlu Planlamadan Adaptif Planlamaya

Melis GÜLTEKİN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

Giriş

Lokal-ileri evre serviks kanserlerinin standart tedavisi eksternal radyoterapi (ERT) ile eş zamanlı kemo-terapi ve takiben brakiterapiyi (BRT) içermektedir.[1] BRT eklenmesi ile normal dokular mümkün olduğunca korunarak doz eskalasyonu yapılabilir, böylece pelvik kontrol ve genel sağkalım (GS) oranları artar (HR 0.66, $p<0.001$).[2,3]

Günümüzde serviks kanserli hastalarda, BRT uygulamalarında önemli gelişmeler olmuştur. İntrakaviter, interstisyel ya da kombine kullanıma uygun yeni aplikatörler geliştirilmiştir. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT gibi ileri görüntüleme teknikleri tedavi planlamasında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca tedavi planlama sistemlerinde de birçok gelişme olmuştur. Tüm bu ilerlemelere paralel olarak geçmişteki standart iki-boyutlu (2B) nokta temelli BRT'nin yerini zamanla BT ya da MRG eşliğinde yapılan üç-boyutlu (3B) hacim temelli BRT ve günümüzde ise dört-boyutlu (4B) görüntü klavuzluğunda adaptif BRT (GK-ABRT) almıştır. Tüm dünyada giderek artan oranda GK-ABRT uygulanmaktadır.

İki-Boyutlu Brakiterapi (2B-BRT)

Klasik 2B-BRT uygulamalarında tümör evresi, tümör boyutu, ERT yanıtı ya da risk altındaki organların (RAO) topografik pozisyonundan bağımsız olarak ön-arka ve yan ortogonal grafiyer üzerinden nokta temelli

doz tanımlaması yapılır. BRT uygulamalarının standardizasyonu için 1985 yılında "International Commission on Radiation Units and Measurements" (ICRU) 38 raporu yayınlanmıştır.[4] Bu rapora göre doz tanımlaması A noktasına yapılır ve standart armut şeklinde doz dağılımı elde edilir. A noktası, intrauterin tandem boyunca eksternal os'un 2 cm üstü ve 2 cm laterali olarak tanımlanmıştır ve anatomik olarak uterin arterin üreteri çaprazladığı noktaya karşılık gelir. B noktası ise A noktasının 3 cm lateralinde yer alır ve anatomik olarak obturator lenf nodlarına karşılık gelir. Ayrıca rektum ve mesane noktalarının aldığı dozların raporlanması önerilir. Rektum noktası, vajen arka duvarının 5 mm ötesi olarak tanımlanmıştır. Mesane noktası ise lateral filmde 7 cc kontrast madde ile şişirilen mesane balonunun arka yüzü, ön filmde ise merkezi olarak belirlenir. 2B-BRT'nin en önemli kısıtlılıkları; hedef ve RAO'ların görülememesi, tümör regresyonunun dikkate alınmaması, A noktasının tümöre göre değil aplikatöre göre tanımlanması ve 4B hedef dozunun değerlendirilmesinde yetersiz kalması olarak sıralanabilir.[5]

Üç-Boyutlu Brakiterapi (3B-BRT)

3B-BRT'de görüntü klavuzluğunda BRT uygulanır. "The Groupe Européen de Curiethérapie and the European Society for Radiotherapy & Oncology" (GEC-ESTRO) çalışma grubu tarafından 2005 yılında GK-ABRT için rehber klavuz yayınlanmıştır.[6] GEC-ESTRO önerilerine göre aplikasyon MRG eşliğinde yapılır, hedef hacimler ve RAO'lar konturlanır, 3B doz

tanımlaması sonrası doz-hacim histogramları oluşturulur ve doz optimizasyonu yapılarak hedefin istenilen dozu alması ve RAO'ların belirli referans limitler içinde kalması sağlanır.[7-9]

3B-BRT'nin en önemli avantajları; daha doğru aplikasyon yapılabilmesi, hedef hacim ve RAO'ların görülerek konturlanması, tümör hacmi ve yerleşiminin dikkate alınmasıdır. Böylece hedef hacim ve RAO dozları daha doğru olarak belirlenebilir. Ancak 2B-BRT'ye göre daha fazla tecrübe ve zaman gerektirir, ayrıca maliyeti daha yüksektir.

3B-BRT süreci; uygun sedasyon ve analjezinin yapılması, genel anestezi altında muayene ve uygun aplikatörlerin yerleştirilmesi, görüntüleme, hedef hacim ve RAO'ların konturlanması, aplikatör rekonstrüksiyonu, planlama ve plan değerlendirme basamaklarından oluşur. Gerekli minimum donanım BRT sistemi, BT ve BT uyumlu aplikatörleri içermelidir.

BRT aplikasyonunun doğruluğu direk olarak lokal kontrol ve sağkalım ile ilişkilidir. Corn ve ark.'larının çalışmasında, uygun aplikasyon yapılan olgularda 5-yıllık lokal kontrol oranları %68 iken, uygun olmayan aplikasyon varlığında %34'tür ($p=0.02$).[10] Beş yıllık sağkalım oranları ise istatistiksel anlamlı olmasa da uygun aplikasyon varlığında daha yüksek bulunmuştur (%60 vs. %40).

Hastalarda 2B olarak uygun olduğu düşünülen aplikasyon 3B olarak değerlendirildiğinde uygun olmayabilir. Bu nedenle günümüzde BRT aplikasyonu ve planlamasının görüntü kılavuzluğunda yapılması önerilmektedir. Bu amaçla USG, BT ya da MRG kullanılabilir. USG ile uterin perforasyon, retrovert uterus, aşırı antevort uterus, endoservikal kanal yokluğu ya da yanlış pasaj varlığı değerlendirilebilir.[11,12] BT, 3B-BRT'de ulaşımı en kolay olan ve en yaygın kullanılan görüntüleme tekniğidir. BT ile mesane ve rektum daha iyi değerlendirilir, aplikatör rekonstrüksiyonu daha kolaydır. Ancak uterus, para-uterin dokular, serviks ve tümör ayırımının kötü olması, hastalık boyutunun net değerlendirilememesi ve hedefin MRG'ye göre daha büyük konturlanması en önemli kısıtlılıklarıdır.[13,14]

BRT planlamasında altın standart ise MRG-temelli planlamadır. Daha iyi görüntü kalitesi (T2 ağırlıklı), yumuşak doku rezolüsyonunun çok iyi olması, gerçek çok planlı görüntüleme yapılabilmesi ve uterus, para-uterin dokular, serviks ve tümör ayırımının daha iyi olması en önemli avantajlarıdır. Ancak pahalı olması, MRG uyumlu aplikatörlerin gerekliliği, tecrübe gerektirmesi, ciddi lojistik ve zaman gerekliliği en önemli kısıtlılıklarıdır. MRG-temelli BRT yapılabilmesi için öncelikle en az 6 ay ve/veya 30 hastada konturlama

yapılması önerilmektedir.[15] Literatürde hedef hacimler için BT ile MRG konturları karşılaştırıldığında, BT ile serviksin sistematik olarak daha büyük çizildiği, lateral uzanımının daha fazla olduğu ve BT ile MRG konturları arasında %20 oranında fark olduğu bildirilmiştir.[14]

Planlama amaçlı MRG, BRT öncesinde aplikatörsüz, yalnız ilk fraksiyonda aplikatörlü ya da her fraksiyonda aplikatörlü çekilebilir. GEC-ESTRO önerilerine göre MRG, ERT öncesi ve BRT sırasında aplikatörlü çekilmelidir.[6] Ancak günümüzde birçok merkezde aplikatör yerleştirildikten sonra MRG çekilememekte ve tedavi planları sıklıkla BT eşliğinde yapılmaktadır. Bu nedenle BT-temelli BRT planlanan olgularda BRT öncesi MRG çekilmesi ve planlama BT (aplikatörlü) görüntüleri ile füzyon yapılması önerilmektedir. Pötter ve ark.'larının 2016 yılında yayınlanan çalışmalarında serviks kanserli hastaların BRT'sinde hedef tanımlamasında aplikatörlü ya da aplikatörsüz MRG'nin rolü incelenmiştir.[13] Bu çalışmada BRT öncesi çekilen MRG'nin (aplikatörsüz), BT eşliğinde BRT planlanan evre I tümörlerde ek yararı olmadığı, ERT ile iyi yanıt alınan ve sınırlı rezidü parametrijal tutulumu olan evre IIB ve sınırlı evre IIB tümörlerde hedef hacimlerin çiziminde yeterli ve yararlı olduğu gösterilmiştir. BRT öncesi çekilen MRG, yalnız BT'ye göre daha büyük çizilen hacimleri azaltır. Büyük tümörü ve ciddi parametrijal tutulumu olan daha ileri evre olgularda (distal parametrijal tutulumu olan evre IIB hastalık ve sınırlı ERT yanıtı; pelvik duvar infiltrasyonu olan evre IIB ve evre IVA hastalık) ise aplikatörlü MRG çekilmesi önerilmektedir.

Serviks kanserlerinde 3B-BRT uygulamaları için Haziran 2016'da GEC-ESTRO işbirliği ile ICRU 89 raporu yayınlanmıştır.[16] Temel olarak, ICRU 38 raporu GEC-ESTRO rehberine göre biçimlendirilmiştir. Amaç, hedef hacimlerde dozun konformalitesi için görüntülemenin kullanılması ve RAO'ların etkin bir şekilde korunmasıdır. Tümör için yüksek ve orta riskli klinik hedef hacimler (CTV-THR, CTV-TIR) ve görünür tümör hacmi tanımlanır (GTVT). Doz değerleri D90, D98, D50 vb. ile ifade edilir. Rektum, mesane ve sigmoid için 0.1 cc ve 2 cc'nin aldığı doz değerleri tanımlanır. ICRU 38'den farklı olarak rektovajinal nokta doz tanımlaması yapılmıştır. Ayrıca orta ve alt vajen dozlarının rapor edilmesi önerilir.

Literatürde hedef hacimler açısından 2B-BRT ile 3B-BRT planlaması karşılaştırıldığında, Michigan serisinde, nokta temelli planlamalarda BT'de görünen serviksin sistematik olarak daha düşük doz aldığı bildirilmiştir.[17] Loyola serisinde, BT ile tanımlanan he-

def hacimlerin hastadan hastaya değiştiği (12–39 ml) ve büyük hacimli tümörlerde nokta temelli planlamalar ile serviks dozunun reçetelenen dozdan %40 daha düşük olduğu gösterilmiştir.[18] RAO'lar açısından bakıldığında ise 2B ve 3B planlamalarda rektum dozlarının uyduğu ancak ICRU mesane noktasına göre tanımlanan dozların 3B planlamaya göre daha düşük tahmin edildiği bildirilmiştir.[19] Ayrıca daha önce 2B-BRT planlamalarında tanımlanmayan sigmoid kolon ve ince barsak dozları 3B-BRT planlamaları ile tanımlanabilmektedir.[20] Özellikle küçük serviksi olan olgularda 3B-BRT planlaması ile RAO dozları azaltılabilir.[20]

Görüntü Kılavuzluğunda Adaptif Brakiterapi (GK-ABRT)

Günümüzde serviks kanserli hastalarda 3B-BRT uygulamasının standart yaklaşım olması ile birlikte GK-ABRT uygulamaları gündeme gelmiştir. BRT uygulamalarında hem fraksiyon sırasında hem de fraksiyonlar arasında organ hareketleri ve tümör regresyonuna bağlı olarak geometrik belirsizlikler mevcuttur.[21–23] Bu belirsizlikler RAO'lar için yaklaşık %20 oranında iken yüksek riskli klinik hedef hacim (HRCTV) için yaklaşık %10 oranındadır.[23] Literatürde serviks kanserli olgularda tümörün yaklaşık 21. günde %50 oranında küçüldüğü gösterilmiştir.[24] Bu nedenle GK-ABRT planlaması için tanı ve BRT öncesi tekrarlayan jinekolojik muayene çok önemlidir. Muayene sırasında tümörün uzanımı değerlendirilmeli ve 3B klinik çizimler yapılmalıdır.[6,7,25] Fraksiyonlar arasında da aplikatör değişiklikleri, HRCTV, orta riskli klinik hedef hacim (IRCTV) ve RAO varyasyonlarına bağlı olarak değişiklikler gözlenmektedir. Geometrik belirsizlikler ancak BRT ve hemen tedavi öncesi görüntüleme ile azaltılabilir. BRT planlamalarındaki diğer bir belirsizlik ise GTV, HRCTV ve IRCTV konturlamasından kaynaklanan belirsizliklerdir.[6] Tüm bu belirsizlikler nedeniyle her BRT fraksiyonu öncesinde yeniden planlama yapılması önerilmektedir.[8]

GK-ABRT'de, tümör regresyonu ve aplikatörün pelvik organlarla olan ilişkisindeki değişiklikler dikkate alınarak her fraksiyonda yeniden planlama yapılır. Her BRT uygulaması sonrası planlama amaçlı BT ya da MRG çekilir, GTV ve CTV yeniden konturlanır, önceden tanımlanmış doz planlama hedeflerine göre doz optimizasyonu yapılarak kişiye özel izodoz dağılımı elde edilir.

GK-ABRT ile RAO'lar daha iyi korunur, böylece radyasyona bağlı morbidite azalır. Özellikle büyük rezidü tümörü olan olgularda, çok küçük rezidü serviks

ya da uterus varlığında ve kötü anatomisi olan olgularda terapötik oran artar.[26] Anatomik yapıya göre aplikatör seçimi yapılabilir. Radyoaktif kaynak ile topografi arasındaki optimal ilişki sağlanır. Küçük tümörlerde yalnız intrakaviter BRT, büyük tümörlerde ise kombine intrakaviter ve interstisyel BRT uygulanabilir. Özellikle orta ya da distal parametrijal uzanımı olan, asimetrik tümörlü, distal vajinal tutulumu (evre IIIA) ya da paravajinal uzanımı olan olgularda ve uygun olmayan anatomi varlığında interstisyel BRT eklenmesi önerilmektedir.[27,28] Parametrijal tutulumu olan olgularda intrakaviter BRT ve parametrijal boost ile kombine intrakaviter ve interstisyel BRT karşılaştırıldığında, hedef kapsanması ve RAO'ların korunması açısından kombine yaklaşım üstün bulunmuştur.[29–31] Fokdal ve ark.'larının 2016 yılında yayınlanan çalışmalarında, lokal ileri evre serviks kanserli hastalarda (n=610, retroEMBRACE) büyük tümör varlığında, kombine intrakaviter ve interstisyel GK-ABRT yaklaşımı ile doz eskalasyonu yapılarak geç toksisite oranları artmadan lokal kontrol oranları artmış, dolayısıyla terapötik oranda iyileşme sağlanmıştır.[32] HRCTV hacmi (39±25 vs. 33±24, p<0.01) ve HRCTV D90 (92±13 vs. 83±14, p<0.01) değerleri istatistiksel anlamlı olarak kombine intrakaviter ve interstisyel BRT uygulanan olgularda daha yüksektir. Tüm hasta grubunda ve hedef hacmi küçük olan olgularda (HRCTV <30 cc) lokal kontrol açısından yalnız intrakaviter BRT ile kombine intrakaviter ve interstisyel BRT arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.06 ve p=0.50). Hedef hacmi büyük olan olgularda ise (HRCTV ≥30 cc) 3-yıllık lokal kontrol oranları kombine intrakaviter ve interstisyel BRT varlığında %10 daha yüksektir (p=0.02).

Klinik Sonuçlar

Serviks kanserlerinde GK-ABRT ile 2B-BRT'nin karşılaştırıldığı retrospektif tek merkezli çalışma sonuçları, prospektif çok merkezli STIC çalışması ve retroEMBRACE/EMBRACE çok merkezli çalışma sonuçlarına dayanılarak klinik sonuçların GK-ABRT ile daha iyi olduğu gösterilmiştir.[32–48] 2B-BRT ile lokal kontrol oranları yaklaşık %80–95'tir.[49] Evre IB1 ve küçük evre IIB tümörlerde lokal kontrol oranları yüksek iken büyük tümörlerde ve uygun olmayan anatomi varlığında lokal kontrol oranları azalır. GK-ABRT ile 3-yıllık lokal kontrol oranları ise evre IB1-IB2 hastalıkta %98–100 ve evre IIB hastalıkta %93–96'dır.[33,43] Ayrıca GK-ABRT ile 2B-BRT'ye göre gastrointestinal ve genitoüriner grad 3–4 geç toksisite oranları azalır (<%6 vs. ~%15).[26,43]

Serviks kanserli hastalarda sıklıkla 45–50.4 Gy ERT sonrası 5x6 Gy, 4x7 Gy ya da 3x8 Gy fraksiyon şemalarında BRT uygulanmaktadır. Toplam radyoterapi (RT) dozu “2 Gy fraksiyon dozunda eşdeğer doz” (EQD2) ile ifade edilir. EQD2, $D \times [(d + \alpha/\beta)/2 + \alpha/\beta]$ eşitliği kullanılarak hesaplanır. “D” toplam dozu ve “d” fraksiyon dozunu ifade eder. α/β değeri, geç dokular için 3 ve tümör için 10 olarak alınır. Literatürde serviks kanserli hastalarda A noktası dozu ile lokal kontrol arasında ilişki olduğu ilk olarak 2B-BRT çalışmalarında gösterilmiştir.[50,51] Takiben GK-ABRT çalışmalarında da doz-yanıt ilişkisi saptanmış ve doz eskalasyonu ile mükemmel lokal kontrol oranları elde edilebileceği bildirilmiştir.[26] Özellikle büyük tümörlerde GK-ABRT ile HRCTV dozu artırılabilir.[5]

Pötter ve ark., 1998–2003 yılları arasında tedavi edilen 145 evre IB-IVA serviks kanserli hastada definitif RT ± sisplatin kemoterapisi sonuçlarını incelemişlerdir.[26] Olgulara 2001 yılından itibaren MRG-temelli BRT uygulanmıştır ve ortalama D90 değeri 86 Gy'dir. Bu çalışmada ortalama 51 aylık izlem süresinde, GK-ABRT ile GS (%53 vs. %64, p=0.03) ve kansere-özel sağkalım (%62 vs. %74, p=0.13) oranlarında artış gözlenmiştir. Sonuçlardaki iyileşme yalnızca >5 cm tümörü olan olgulara sınırlıdır: GS %28 vs. %58 (p=0.003) ve kansere-özel sağkalım %40 vs. %62 (p=0.07). Bu çalışmanın güncellenmiş sonuçları 2011 yılında yayınlanmıştır. Lokal ileri evre serviks kanserli 156 hastaya 45–50.4 Gy 3B-konformal ERT ± eş zamanlı sisplatin kemoterapisi sonrası 4x7 Gy GK-ABRT uygulanmıştır.[33] Ortanca 42 aylık izlem süresinde, tam yanıt oranı %97 ve 3-yıllık lokal kontrol, GS ve kansere özel sağkalım oranları sırasıyla %95, %68 ve %74'tür. Üç-yıllık lokal kontrol oranı 2–5 cm tümörü olan olgularda %98 iken, 5 cm'in üzerinde tümörü olan olgularda %92'dir (p=0.04).

Vienna Grubu'nun diğer bir çalışmasında evre IB-IVA serviks kanserli 141 hastaya 45–50.4 Gy ERT ± sisplatin kemoterapisi sonrası 4x7 Gy MRG kılavuzluğunda BRT uygulanmıştır.[52,53] MRG uyumlu Stockholm tipi tandem-ring aplikatörleri kullanılarak, ERT öncesi ve ilk BRT fraksiyonunda MRG görüntüleri alınmıştır. Lokal ileri evre olgularda klinik gereklilik durumunda ek interstisyel kataterler yerleştirilmiştir. Üç yıllık lokal kontrol oranları, HRCTV D90 <87 Gy ise %80 ve >87 Gy ise %96; HRCTV D100 <66 Gy ise %83 ve >66 Gy ise %93'tür. Bu çalışmada IRCTV dozu, klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmamıştır. Küçük tümörlerde lokal kontrol açısından doz-yanıt ilişkisi gözlenmezken, >5 cm tümörü olan olgularda doz-yanıt ilişkisi belirgindir.

Çok merkezli, prospektif, non-randomize Fransız STIC çalışmasında ise 2B-BRT ile 3B-BRT sonuçları karşılaştırılmıştır.[42] Çalışmaya 705 kadın hasta dahil edilmiştir ve sıklıkla BT-temelli BRT uygulanmıştır. İki-yıllık lokal relapsız sağkalım oranları 2B-BRT ile %73.9 iken 3B-BRT ile %78.5'tir (p=0.003). Grad 3–4 toksite oranları ise 2B-BRT uygulanan olgularda %22.7, 3B-BRT uygulanan olgularda ise %2.6'dır (p=0.002).

GK-ABRT ile ilişkili ilk klinik çalışma sonuçlarını takiben, lokal ileri evre serviks kanserlerinde MRG-temelli GK-ABRT'nin rolünün incelendiği çok merkezli prospektif gözlemsel “EMBRACE” (A European study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer) çalışması planlanmıştır. Bu çalışmaya 2008–2015 yılları arasında toplam 1412 hasta alınmıştır. [45–48] Prospektif olarak dizayn edilen EMBRACE çalışmasının sonuçlarının olgunlaşmasının zaman alacağı düşünülerek, eş zamanlı olarak retrospektif “retroEMBRACE” çalışması başlatılmış ve lokal ileri evre serviks kanserlerinde GK-ABRT için ilk çok merkezli klinik sonuçlar 2016 yılında yayınlanmıştır.[32,43,44]

RetroEMBRACE çalışmasının ilk klinik sonuçlarına göre lokal ileri evre serviks kanserlerinde, GK-ABRT ile pelvik kontrol ve sağkalım oranlarında iyileşme sağlanmıştır.[43] Toplam 12 merkezden 731 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara BT ya da MRG kılavuzluğunda BRT uygulanmıştır ve GEC-ESTRO önerileri dikkate alınmıştır. Ortanca HRCTV D90 değeri 87±15 Gy'dir. Ortanca 43 aylık izlem süresinde GK-ABRT ile yaklaşık %10 lokal kontrol, pelvik kontrol, kansere-özel sağkalım ve GS yararı sağlanmıştır. Üç-ve 5-yıllık lokal kontrol, pelvik kontrol, kansere-özel sağkalım ve GS oranları sırasıyla %91/%89, %87/%84, %79/%73, %74/%65'tir. Tedavi katkısı özellikle ileri evre olgularda belirgindir. GK-ABRT ile HRCTV'ye daha yüksek dozlar verilebilmesi daha iyi klinik sonuçlar ile ilişkilidir. Beş-yıllık grad 3–5 morbidite ise %5-7 oranında gözlenmiştir.

RetroEMBRACE çalışmasına ait diğer bir makale 2016 yılında Tanderup ve ark.'ları tarafından yayınlanmıştır.[44] Lokal ileri evre serviks kanserli 488 hastaya ERT ± kemoterapi sonrası MRG-temelli BRT uygulanmış ve lokal kontrole tümör dozu, tümör hacmi ve toplam tedavi süresinin etkisi incelenmiştir. Ortanca 46 aylık izlem süresinde, 43 lokal başarısızlık gözlenmiştir. HRCTV dozu (D90) lokal kontrol ile ilişkili bulunmuştur (Gy başına HR 0.967, p=0.022). HRCTV hacmindeki artış (1 cm³ artış için HR 1.017, p=0.004) ve toplam tedavi süresindeki uzama (1 gün uzama için HR 1.023, p=0.004) ise lokal kontrol oranlarında azalma ile ilişkilidir. HRCTV hacmindeki 10 cm³ artış ve

toplam tedavi süresindeki 1 hafta uzama için ek 5 Gy gereklidir. GK-ABRT uygulanan olgularda da toplam tedavi süresi ≤ 50 güne sınırlandırılmalıdır. Bu çalışmanın en önemli yeni bulgusu, HRCTV D90 yanında IRCTV D100 ve GTVrezidü D100 değerlerinin de lokal kontrol ile ilişkili bulunmasıdır. Sınırlı HRCTV boyutu (20 cm^3) olan olgularda 7 haftada uygulanan HRCTV D90 ≥ 85 Gy ise 3-yıllık lokal kontrol oranı $>94\%$ 'tür. Bu oran orta boyutlu (30 cm^3) olgularda $>93\%$ iken, büyük tümör boyutu (70 cm^3) olan olgularda $>86\%$ 'dır. Tümör boyutuna göre 85 Gy'den, 90–95 Gy'e doz eskalasyonu yapılabilen olgularda lokal kontrol $\%1-4$ oranında artar. Bu çalışmaya göre HRCTV dozunun (D90) 90–95 Gy aralığında olması önerilmektedir. IRCTV ve GTVrezidü dozları (D98) sırasıyla ≥ 60 Gy ve ≥ 95 Gy ise HRCTV D90 85 Gy değerleri ile benzer lokal kontrol sağlar.

Tüm bu veriler ışığında hedef hacimlerde yanıtı davalı multiparametrik doz tanımlaması yapılması önerilmektedir. Bu amaçla Mart 2016'da prospektif EMB-RACE II çalışması başlatılmıştır.

Sonuç olarak lokal ileri evre serviks kanserlerinde GK-ABRT ile daha fazla oranda RAO korunarak HRCTV için doz eskalasyonu yapılabilir. Böylece lokal kontrol ve sağkalım oranları artarken, morbidite oranları azalır. Ancak BRT uygulanan departmanlarda bu konu ile ilgilenen tecrübeli özel bir ekip olmalı ve tedavi planlaması için ciddi zaman ayrılmalıdır. Gelecekte AMIGO (Advanced Multimodality Image Guided Operating Room) gibi hasta hareketinin minimuma indirildiği, aynı odada hem görüntüleme hem de tedavi uygulamasına izin veren yeni sistemler ile tedavi doğruluğunun daha da artırılması hedeflenmektedir.

Kaynaklar

1. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1198–200.
2. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(1):95–100.
3. 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.
4. ICRU. Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology (Report 38). <http://www.icru.org/home/reports/dose-and-volume-specification-for-reporting-intracavitary-therapy-in-gynecology-report-38> (access date: 4 April 2017).
5. Lindegaard JC, Tanderup K, Nielsen SK, Haack S, Gelineck J. MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH parameters of pulsed-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(3):756–64.
6. 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.
7. 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.
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.
9. Beriwal S, Kim H, Coon D, Mogus R, Heron DE, Li X, et al. Single magnetic resonance imaging vs magnetic resonance imaging/computed tomography planning in cervical cancer brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21(6):483–7.
10. 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.
11. Mayr NA, Montebello JF, Sorosky JI, Daugherty JS, Nguyen DL, Mardirossian G, et al. Brachytherapy management of the retroverted uterus using ultrasound-guided implant applicator placement. *Brachytherapy* 2005;4(1):24–9.
12. Segedin B, Gugic J, Petric P. Uterine perforation - 5-year experience in 3-D image guided gynaecological brachytherapy at Institute of Oncology Ljubljana. *Radiol Oncol* 2013;47(2):154–60.
13. Pötter R, Federico M, Sturdza A, Fotina I, Hegazy N, Schmid M, et al. Value of Magnetic Resonance Imaging Without or With Applicator in Place for Target Definition in Cervix Cancer Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(3):588–97.
14. 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.
15. Tanderup K, Georg D, Pötter R, Kirisits C, Grau C, Lindgaard JC. Adaptive management of cervical cancer radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2010;20(2):121–9.
 16. 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: 4 April 2017).
 17. Schoepfel SL, LaVigne ML, Martel MK, McShan DL, Fraass BA, Roberts JA. Three-dimensional treatment planning of intracavitary gynecologic implants: analysis of ten cases and implications for dose specification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(1):277–83.
 18. Gao M, Albuquerque K, Chi A, Rusu I. 3D CT-based volumetric dose assessment of 2D plans using GEC-ESTRO guidelines for cervical cancer brachytherapy. *Brachytherapy* 2010;9(1):55–60.
 19. Pelloski CE, Palmer M, Chronowski GM, Jhingran A, Horton J, Eifel PJ. Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):131–7.
 20. Vargo JA, Beriwal S. Image-based brachytherapy for cervical cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5(5):921–30.
 21. Hellebust TP, Tanderup K, Lervåg C, Fidarova E, Berger D, Malinen E, et al. Dosimetric impact of interobserver variability in MRI-based delineation for cervical cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2013;107(1):13–9.
 22. Kirisits C, Rivard MJ, Baltas D, Ballester F, De Brabandere M, van der Laarse R, et al. Review of clinical brachytherapy uncertainties: analysis guidelines of GEC-ESTRO and the AAPM. *Radiother Oncol* 2014;110(1):199–212.
 23. 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.
 24. Lee CM, Shrieve DC, Gaffney DK. Rapid involution and mobility of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(2):625–30.
 25. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, Pérez-Calatayud J, De Brabandere M, De Leeuw A, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2010;96(2):153–60.
 26. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, Lang S, Waldhäusl C, Wachter-Gerstner N, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007;83(2):148–55.
 27. 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.
 28. Nomden CN, de Leeuw AA, Moerland MA, Roesink JM, Tersteeg RJ, Jürgenliemk-Schulz IM. Clinical use of the Utrecht applicator for combined intracavitary/interstitial brachytherapy treatment in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1424–30.
 29. Mohamed S, Kallehauge J, Fokdal L, Lindgaard JC, Tanderup K. Parametrial boosting in locally advanced cervical cancer: combined intracavitary/interstitial brachytherapy vs. intracavitary brachytherapy plus external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2015;14(1):23–8.
 30. Fenkell L, Assenholt M, Nielsen SK, Haie-Meder C, Pötter R, Lindgaard J, et al. Parametrial boost using midline shielding results in an unpredictable dose to tumor and organs at risk in combined external beam radiotherapy and brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1572–9.
 31. Lindgaard JC, Tanderup K. Counterpoint: Time to retire the parametrial boost. *Brachytherapy* 2012;11(2):80–3; discussion 84.
 32. 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. *Radiother Oncol* 2016;120(3):434–40.
 33. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011;100(1):116–23.
 34. Lindgaard 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.
 35. Ribeiro I, Janssen H, De Brabandere M, Nulens A, De Bal D, Vergote I, et al. Long term experience with

- 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients. *Radiother Oncol* 2016;120(3):447–54.
36. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, Dumas I, Del Campo ER, Cao K, et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139(2):288–94.
 37. Gill BS, Kim H, Houser CJ, Kelley JL, Sukumvanich P, Edwards RP, et al. MRI-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: the University of Pittsburgh experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(3):540–7.
 38. Rijkman EC, Nout RA, Rutten IH, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2014;135(2):231–8.
 39. Tinkle CL, Weinberg V, Chen LM, Littell R, Cunha JA, Sethi RA, et al. Inverse Planned High-Dose-Rate Brachytherapy for Locoregionally Advanced Cervical Cancer: 4-Year Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):1093–100.
 40. Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink JM, Tersteeg RJ, Moerland MA, Witteveen PO, et al. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: a single institution experience. *Radiother Oncol* 2013;107(1):69–74.
 41. Lakosi F, de Cuyper M, Viet Nguyen P, Jansen N, Warlimont B, Gulyban A, et al. Clinical efficacy and toxicity of radio-chemotherapy and magnetic resonance imaging-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer patients: A mono-institutional experience. *Acta Oncol* 2015;54(9):1558–66.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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):441–446.
 45. Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, Georg P, Jastaniyah N, Šegedin B, et al. 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 Sep;120(3):412–9.
 46. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B, et al. 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.
 47. Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K, Lindegaard JC, Westerveld H, Haie-Meder C, et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(1):88–95.
 48. Kirchheiner K, Pötter R, Tanderup K, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Petrič P, et al. Health-Related Quality of Life in Locally Advanced Cervical Cancer Patients After Definitive Chemoradiation Therapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy: An Analysis From the EMBRACE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(5):1088–98.
 49. Gerbaulet A, Pötter R, Haie-Meder C. Cervix cancer. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Van L.E, editors. *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. European Society of Therapeutic Radiology and Oncology; Brussels: 2002. pp. 301–64.
 50. Eifel PJ, Thoms WW Jr, Smith TL, Morris M, Oswald MJ. The relationship between brachytherapy dose and outcome in patients with bulky endocervical tumors treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(1):113–8.
 51. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(2):307–17.
 52. Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C, Fidarova EF, Berger D, Georg P, et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):56–63.
 53. Dimopoulos JC, Pötter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dörr W, et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol* 2009;93(2):311–5.