

# Radyoterapide Güncel Gelişmeler

Recent Advances In Radiotherapy

Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak görüntüleme yöntemlerinde de gelişmeler olmuş, tüm bunlar radyoterapi planlama sistemlerinde daha kompleks planlamalar yapmaya olanak sağlamıştır. Bu gelişmeler üç-boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi, görüntü kılavuzlu radyoterapi ve stereotaktik radyoterapi olarak özetlenebilir. Tüm bu yeni modaliteler ile tümöre en uygun şekilde radyasyon verilirken, normal sağlıklı doku da mümkün olduğunca korunabilmektedir. Bu derlemede, radyoterapi alanındaki yeniliklerin, prensipleri, teknolojik gereklilikleri ve klinik uygulamaları ile tümör ve normal dokudaki etkileri özetlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: **Kanser, Konformal, Radyoterapi**

Recent advances in computer technology have parallel advances in imaging techniques.. The improvements in imaging have in turn allowed a higher level of complexity in radiotherapy treatment planning systems. These advances include three-dimensional conformal radiation therapy, intensity-modulated radiation therapy, image-guided radiotherapy and stereotactic radiotherapy. Each of these modalities has improved radiation targeting to tumors while limiting radiation exposure of healthy tissues. This review article outlines principles, technological requirements, and clinical applications of innovations that aim at influencing tumors and healthy tissues sensitive to radiations.

Key Words: **Cancer, Conformal, Radiotherapy**

Bilgisayar teknolojisinde 1990'lı yılların başında kaydedilen ilerlemeler, önce radyoloji alanında ve bunu takiben de radyasyon onkolojisi alanlarında kendini göstermiştir. Radyasyon onkolojisi alanında devrim yaratan bu teknikler *konformal radyoterapi teknikleri* olarak adlandırılır.

## Konformal Radyoterapi Nedir?

Hedef bölgenin ve normal dokuların üç-boyutlu olarak görüntülenmesi ve tümör dokusuna maksimum dozu verirken etraf normal dokulara minimum doz verecek şekilde planlama yapılması esasına dayanır.

Günümüzde kullanılan pek çok konformal radyoterapi (RT) tekniği vardır. Ancak hepsinin uygulamasında ortak olan basamaklar aşağıda özetlenmektedir (1).

1. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile simülasyon yapılması: BT olmaksızın konformal tedavi olması mümkün değildir. Tümör bölgesinin BT ile ta-

ranması ve seri kesitlerde hedef ve kritik organların girilmesi gerekir

2. Hedef bölge ve kritik organların çizimi: Radyasyon onkoloğunun işinin en önemli parçasını oluşturur. Gerekli durumlarda mutlaka radyologlardan yardım alınmalıdır.

3. Tedavi planlama sistemi ile bilgisayarlı planlama: İleri veya tersten planlama algoritmaları ile ticari bilgisayar yazılımlarıdır.

4. Plan değerlendirme: Fizik mühendisleri tarafından oluşturulan planın, ilgili radyasyon onkoloğu ile beraber değerlendirilerek en optimal planın seçilmesidir. ICRU-62 raporuna göre hedef hacimde % +7 ve -5 heterojenite kabul edilebilir sınırlardır. Bunun dışında izodozlar her kesitte detaylı değerlendirilerek sıcak ve soğuk noktaların yerleri saptanmalıdır. Ayrıca bu aşamada doz-volüm histogramları detaylı değerlendirilir.

Geliş Tarihi : 09.04.2012 • Kabul Tarihi: 24.04.2012  
İletişim

Doç. Dr. Serap AKYÜREK  
Tel : 0 (312) 595 62 90  
E-posta : akyurek@medicine.ankara.edu.tr  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
Dikimevi / ANKARA

5. Kalite kontrol: Burada en önemli konu "set-up" kontrolüdür. Port filmler, elektronik portal görüntüleme (EPID) veya görüntü kılavuzluğunda RT (IGRT) sistemi ile set-up hataları minimale indirilmelidir.
6. Tedavi: Yukarıdaki bütün aşamalar tamamlandıktan sonra hasta, ilgili fizik mühendisi, radyasyon onkoloğu ve teknisyen ile birlikte ilk tedaviye alınır.

### Konformal Radyoterapi Teknikleri Nelerdir?

#### 1. Üç boyutlu (3D) konformal radyoterapi:

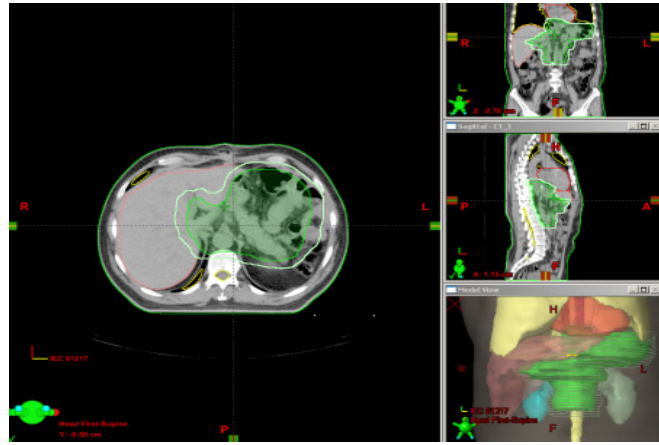
İlk kullanılan üç boyutlu konformal RT tekniğidir. Bu teknikte önce hastalara tüm tedavi boyunca uygulanacak en uygun pozisyon verilir. Tedavi sırasında olabilecek olası hareketleri önlemek için immobilizasyon yöntemlerinden faydalanılır. Örneğin baş-boyun tümörlerinde termoplastik maske, vücut tümörlerinde ise genellikle vücudun şeklini alan vakumlu yataklar kullanılır (**Şekil 1**). Daha sonra tedavi pozisyonunda tümör lokalizasyonuna ait bölgenin seri BT kesitleri elde edilir. Sonra bu kesitlerde gross tümör hacmi (GTV), subklinik hastalığı içeren hacimleri (CTV) belirlenir ve tümör bölgesine komşu kritik organlar (OAR) konturlandıktan sonra CTV'ye organ hareketleri ve tedavi sırasında olası hasta hareketleri ve "set-up" hataları düşünülerek belli bir marjın verilerek planlama hedef volümü (PTV) oluşturulur (**Şekil 2**) (2,3). Daha sonra ileri planlama yöntemi ile demet açıları, kaç demet kullanılacağı medikal fizikçi tarafından deneme yolu ile bulunur ve planlama tamamlanır. Doz dağılımları doz-volüm histogramları (DVH) yardımı ile görülür (**Şekil 3**). Alanlara 'beam eye view' ile bakılarak korunması gereken bölgeler multilifler ile korunur. Hedef bölgenin %95 izodoz ile sarılması istenir. Planlama tamamlandıktan ve ilgili hekim tarafından onaylandıktan sonra, tedavi ile ilgili parametreler otomatik olarak tedavi cihazına aktarılır. Hastanın tedavi masasında, tedavi öncesi görüntüleri alınarak tedavi planlaması ile karşılaştırılır, uygun bulunursa tedavi başlatılır.

Günümüzde 3D konformal RT minimal standart yaklaşımdır. Ancak pediatrik tümörlerin büyük bir kısmının tedavisinde hala optimal yaklaşım 3D

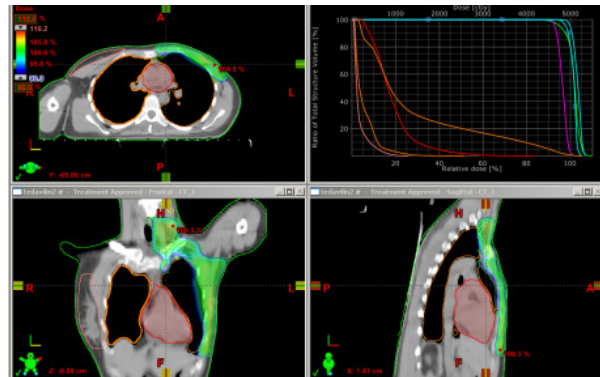
konformal RT uygulamasıdır. Bunun nedeni, yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) gibi ileri teknolojilerin aşağıda belirtilen ve çocukluk çağında ay-



**Şekil 1:** Termoplastik baş ve vücut maskeleri, vakumlu yatak ve stereotaksidde kullanılan sistemler



**Şekil 2:** Mide kanseri tanılı bir hastada CTV (koyu yeşil) ve PTV (açık yeşil) tanımlamaları.



**Şekil 3:** Meme kanseri tanılı hastada 3D radyoterapi. Tedavi planlamasında hedef hacime (göğüs duvarı ve lenfatik) etkin doz verilirken, kalp ve akciğerin minimum doz aldığı sağ taraftaki DVH (Doz volüm histogramı) da görülmektedir.

nan dezavantajlarından kaynaklanmaktadır.

## 2. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART):

Bu teknik üç boyutlu konformal RT'nin daha gelişmiş formudur. Bu teknikte ana radyasyon demeti bilgisayar yardımı ile farklı yoğunluktaki daha küçük demetçiklere bölünür. Bu küçük demetçikler tümör lokalizasyonuna farklı birçok açıdan girerek burada kesişmektedirler (Şekil 4). Tümör ve kritik organların durumuna göre demetçiklerin yoğunluklarının değişmesi ile hedef bölgede maksimal doz sağlanırken kritik organlar da korunabilmektedir. YART de hazırlık aşaması 3D konformal RT de olduğu gibidir. Hastaya en uygun pozisyonu vermek, immobilizasyonu sağlamak, tedavi pozisyonunda görüntüleri almak ortak aşamalarıdır. Ancak planlama aşaması farklılık gösterir. Ters planlama sistemi esastır. Hekim PTV ve OAR için doz kısıtlamalarını planlama sistemine girer. Planlama sistemi verilen doz kısıtlamalarına göre sayıları 80-120 arasında değişen ve demet yoğunluğunu değiştiren multilif kolimatörler ile çevredeki OAR'leri maksimum koruma, CTV'ye de optimal dozu verecek şekilde doz dağılımı elde etmeye çalışır. YART'de planlama süresi 3D RT'ye göre çok daha uzundur. YART'de normal dokuları korumak için hedef hacim sonrası ani doz düşmeleri görülmektedir. Bu doz düşmeleri nedeni ile YART tekniğinde hasta pozisyonundaki günlük farklılıklar veya tedavi sırasında organ hareketleri 3D RT'ye göre daha da önem kazanır. Bu parametreler kontrol edilemez ise alan kenarlarında nüksler görülebilir. Ayrıca YART'de çok fazla alan girişi olması tüm vücutun daha fazla düşük doz radyasyona maruz kalmasına neden olmaktadır. Buna bağlı ikincil kanser riskinin söz konusu olup olmadığı, uzun dönem takipler sonunda aydınlanacaktır.

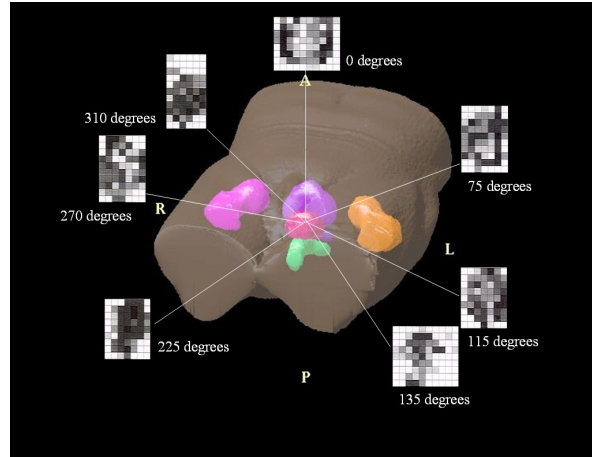
Günümüzde özellikle baş-boyun ve prostat kanserlerinin RT'sinde standart yaklaşım olmakla birlikte, beyin tümörlerinin tedavisinde başta olmak üzere akciğer kanseri, jinekolojik kanserler, meme kanseri gibi birçok kanser türünde yaygın olarak kullanılmaya

başlamıştır. En yoğun YART çalışmalarının olduğu baş-boyun kanserlerinde, YART ile hedef hacmin daha iyi kapsandığı, geç yan etkiler açısından korunması önemli olan parotis bezinin, temporal lobların, mandibular eklemin daha iyi korunduğu gösterilmiştir (6-10).

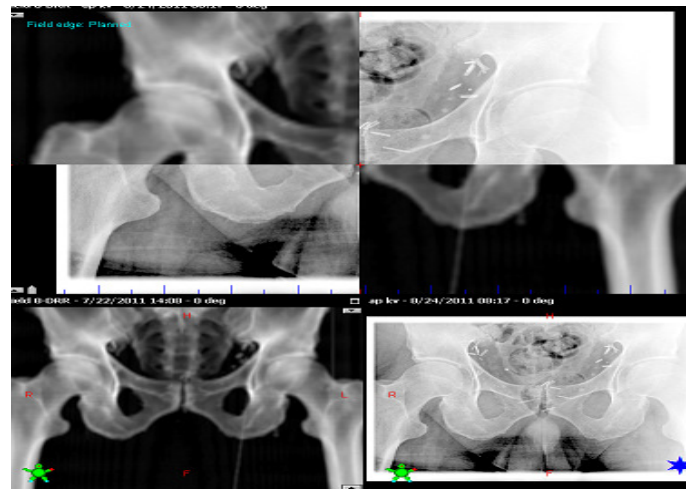
## 3. Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (GKRT):

Aslında bu sistem ayrı bir konformal tedavi tekniği değildir. Hızlı gelişen teknolojinin getirmiş olduğu terminoloji karışıklığı nedeni ile ayrı bir teknik gibi sunulmaktadır. Bu sistem aslında konformal RT tekniklerinin daha hassas uygulanmasına olanak sağlayan bir

sistemdir (11). Toraks ve üst abdomen içerisinde yer alan tümörlerin tedavisinde solunum hareketleri, pelvis içinde yer alan tümörlerin tedavisinde bağırsak hareketleri, rektum ve mesaneninin doluluk dereceleri, tedavi alanlarını belirlerken göz önünde bulundurulması gereken en önemli faktörlerdir. GKRT de amaç, tedavi edilecek hedef bölgenin her gün aynı olmasını sağlayarak "set-up" hatalarını ve organ hareketlerini elimine ederek tedavi planlamaktır. Böylece PTV küçülür ve daha az normal doku radyasyona maruz kalır. Bu amaçla, elektronik portal görüntüleme sistemleri, ultrasonografi (USG) uzun süredir kullanılmaktadır (Şekil 5). Planlama sırasında alınan dijital rekonstrükte



Şekil 4: YART planlamasında farklı açılardan gelen, ana demetin bölündüğü küçük demetçikler görünmektedir.



Şekil 5: Görüntü kılavuzluğunda radyoterapide (GKRT) pelvis alanına tedavi planlanan hastada her fraksiyon öncesi alanların kontrol edilmesi

grafiler (DRR) ile elektronik ortamda karşılaştırma yapılarak, “set-up” hataları otomatik olarak saptanarak hastanın doğru pozisyona getirilmesi ve tedavinin başlaması sağlanır. Son yıllarda ise teknolojik gelişmeler ışığında lineer akseleratör cihazına monte edilen bilgisayarlı tomografi (**Şekil 6**) veya stereotaskopik kV görüntüleme sistemlerinden yararlanılmaktadır (12). Günümüzde, solunum hareketlerinin izlenmesi ve tedavinin solunumun belirli fazlarında verilmesi bile mümkün olmaktadır (13-14).

#### 4. Stereotaktik yöntemler:

En gelişmiş konformal RT tekniği olan bu yöntemde çok sayıda farklı açılardan ışın demetleri stereotaktik olarak belirlenmiş hedef hacme yönlendirilmekte, ışınların çakışma bölgesinde yüksek dozlara çıkılırken, hedef hacim dışındaki normal dokularda hızlı doz düşmesi gerçekleşmektedir.

##### Stereotaktik radyocerrahi (SRC):

Stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme tek fraksiyonda terapötik dozun uygulanmasıdır.

##### Stereotaktik radyoterapi (SRT):

Stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme 2-5 fraksiyonda terapötik dozun uygulanması olarak tanımlanır.

Günümüzde SRC ve SRT’de başlıca kullanılan sistemleri 2 grupta toplayabiliriz.

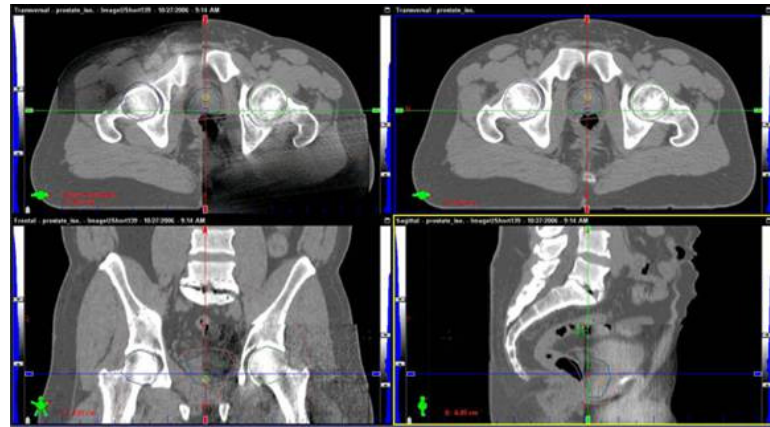
- “Gama-knife”: İlk olarak 1940’lı yılların sonunda İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell’in çalışmaları ile başlamıştır. Konkav bir yüzeye yerleştirilen 201 kobalt-60 kaynağının tek bir noktaya odaklanması esasına dayanır. Hasta, kafasına takılan bir stereotaktik çerçeve ile tedavi masasına sabitlenmektedir. Daha sonra bu çerçeve sayesinde oluşturulan 3 boyutlu koordinat sisteminin merkezi ile beyindeki lezyon çakıştırılmaktadır. Koordinat sisteminin merkezinde bulunan çok sayıda radyasyon demetçikleri lezyon bölgesinde maksimal etki, etraf normal dokuda ise minimal etki oluşturmaktadır (15). Hasta kafasına lokal anestezi ile invaziv olarak çerçevenin yerleştirilmesi ve sadece santral sinir sistemi lezyonlarında kullanılabilmesi bu sistemin önemli dezavantaj-

larıdır. İnvaziv kafa çerçevesi nedeni ile de fraksiyone tedavi zordur.

- Lineer hızlandırıcı (linak) tabanlı stereotaktik radyoterapi veya radyocerrahi: 1970’li yıllarda “gama-knife”da olduğu gibi benzer prensiplerle lineer hızlandırıcı cihazları kullanılmaya başlamıştır. Lineer hızlandırıcı masasına ve gantriye yerleştirilen özel aparatlar ile cihaz stereotaksi yapımına hazırlanır. İlk zamanlar, hasta kafasına takılan çerçeve sayesinde oluşturulan 3 boyutlu koordinat sisteminin merkezinde bulunan çok sayıda radyasyon demetçikleri ile beyindeki lezyon çakıştırılması esastı (16). Daha sonraki yıllarda görüntüleme ve lif özellikleri artırılmış olan yeni nesil lineer akseleratör cihazları ile tüm vücutta stereotaktik radyoterapi uygulamaları mümkün hale gelmiştir. 2000’li yıllardan itibaren de robotik radyoterapi cihazlarının gündeme gelmesi ile stereotaktik çerçeve kullanmadan beyin lezyonlarına ve radyoterapi sırasında sürekli görüntüleme olanağı ve solunum senkronizasyonu ile ekstrakraniyal bölgelere stereotaktik radyoterapi mümkün hale gelmiştir (17-18). Günümüzde kullanılan, başlıca linak tabanlı sistemler: X-knife (Radionics Inc., Burlington, MA), Novalis (BrainLAB, Heimstetten, Almanya), Peacock Sistemi (NOMOS Corp., Sewickley, PA) ve Cyberknife (Accuray Inc.,

Sunnyvale, CA) olarak sayılabilir. Bunların dışında, ülkemizde de değişik merkezlerde kullanımda olan YART, GKRT yanı sıra SRC ve SRT özelliği olan Tomoterapi, Rapidarc, Truebeam gibi cihazlar da vardır.

Kısaca ülkemizde de birçok merkezde hizmete sunulan cyberknife sisteme göz atarsak; başlıca SRT, YART, IGRT ve solunum senkronize RT gibi tüm teknikleri bir arada kullanabilen radyoterapinin en gelişmiş teknolojilerinden biri olduğunu söyleyebiliriz. “Cyberknife” endüstriyel bir robot üzerine minyatür 6 MV bir lineer akseleratör monte edilerek geliştirilen bir tedavi cihazıdır. On iki değişik çapta (5-60mm) kolimatör (ışın demet biçimlendirici) vardır. Robotik kol altı farklı ekseninde, 0-45 derecelik sınırlar içinde ve 0,2 mm’lik tekrarlanabilirlik yeteneği ile hareket edebilmektedir ve farklı izomerkezler kullanarak tedavi uygulanır. Hedefe 1200 farklı açıdan ışın gönderebilmek özelliği vardır. Böylece hedef hacime en yüksek doz verilirken, tümörün hemen yanında ani doz düşmeleri sağlanmakta ve çevredeki hassas dokular azami korunmaktadır. Her cihaz pozisyonunda ışınlama başlamadan önce hedefin pozisyonu kontrol edilir. İki adet diagnostik röntgen cihazı ile elde edilen görüntüler optik izleme sisteminde işlenir ve planlama bilgisayarında gönderilen görüntülerle fark-



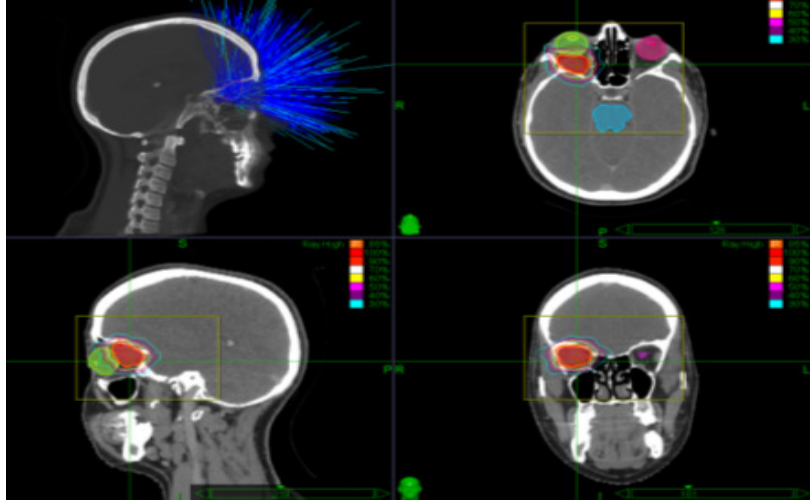
**Şekil 6:** Görüntü kılavuzluğunda yapılan radyoterapide pelvis alanına tedavi planlanan hastada her fraksiyon öncesi alanların tedavi cihazına monte edilen bilgisayarlı tomografi ile kontrol edilmesi. Şekilde planlama bilgisayarından aktarılan görüntü ile tedavi sırasında çekilen görüntünün üstüste bindirilmesi ile alanlar kontrol edilmektedir.



lılık saptanmaz ise tedavi uygulanır. Kranial ve ekstrakranial stereotaktik RT uygulamasına olanak verir (Şekil 7). Hareketsiz veya hafif hareketli organlarda 0,95 mm, akciğer

gibi organlarda 1,5 mm hata payı ile tedavi yapılır. Klinik uygulamada tümör büyüklüğü ve tümörün infiltratif olup olmaması en önemli kısıtlayıcı faktördür. Özellikle <4cm

ve çevreden iyi sınırlarla ayrılmış tümörlerde “cyberknife” ile yüksek konformalitede tedavi mümkün olabilmektedir (19-22).



**Şekil 7:** “Cyberknife” stereotaktik radyocerrahi sistemi ile retroorbital metastatik kitlesi olan bir hastada farklı açılardan uygulanan ışınlamanın şematik görüntüsü ve tedavi dozlarını gösteren planlama görüntüleri. Bu şekilde tümörde yüksek doz oluşurken çevre normal dokularda korunma sağlanmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Frass BA. The development of conformal radiation therapy. *Med Phys* 1995;22:1911-1921.
2. Chaney EL, Pizer SM. Defining anatomical structures from medical images. *Semin Radiat Oncol* 1992;2:215-225.
3. Kessler ML, McShan DL, Frass BA. Displays for three-dimensional treatment planning. *Semin Radiat Oncol* 1992;2:226-234.
4. Teh BS, Woo SY, Butler EB. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): A new promising technology in radiation oncology. *Oncologist* 1999;4:433-442.
5. Meeks SL, Buatti JM, Bova FJ. Potential clinical efficacy of intensity-modulated conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:483-495.
6. Bhide S, Guerrero Urbano MT, Clark C, et al. Results of intensity modulated radiotherapy (IMRT) in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a dose escalation study. *Radiother Oncol* 2007;82:74-75.
7. Chao KS, Deasy JO, Markman J, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity-modulated or three dimensional radiotherapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:907-916.
8. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-881.
9. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, et al. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field radiation, intensity modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1170-1176.
10. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26:2085-2092.
11. Verellen D, Ridder MD, Linthout N, et al. Innovations in image-guided radiation therapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:949-960.
12. Dawson LA, Jaffray DA: Advances in image-guided radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007, 25:938-946.
13. Chang JY, Dong L, Liu H, et al. Image-guided radiation therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:177-186.
14. Shimizu S, Shirato H, Ogura S, et al. Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:304-310.
15. Lindquist C. Gamma knife radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:197-202.
16. Mehta MP, Noyes WR, Mackie TR. Linear accelerator configurations for radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:203-212.
17. Coy SR, Houdek PV. Radiosurgery treatment planning. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:213-219.
18. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, et al. Stereotactic body radiation: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:44-54.
19. Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Eng J Med* 2010, 362:1119-1127.
20. Rades D, Bohlen G, Pluemer A, et al. Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. *Cancer* 2007;109:2515-2521.
21. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for stage I non small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:94-100.
22. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:398-403.

