

# Jinekolojik tümörlerde brakiterapideki güncel gelişmeler

Güler Yavaş, Çağdaş Yavaş

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya

Jinekolojik tümörlerin tedavisinde brakiterapi (BRT) çok önemli bir role sahiptir. BRT'nin en büyük avantajı tümörlü dokulara yüksek doz radyoterapi uygularken çevre kritik dokuların korunabilmesidir. Endometriyum kanserinin tedavisinde cerrahi sonrasında erken evre hastalıkta tek başına, ileri evre hastalıkta ise eksternal radyoterapi ile birlikte kullanılabilir. Serviks kanserinde ise seçilecek olan tedavi modalitesi hastalığın evresine bağlı olarak değişmektedir. BRT, eksternal radyoterapi ile birlikte erken evrelerde tek başına ya da cerrahi adjuvan olarak uygulanabilirken lokal ileri evre hastalarda kemoradyoterapi primer tedavi modalitesi olarak kabul edilmiştir. Lokal ileri evre serviks kanserinde radyoterapinin küratif bir tedavi seçeneği olması intrakaviter BRT'nin sağladığı avantajlar doğrultusunda başarılı olmaktadır. Jinekolojik tümörlerde üç boyutlu BRT son yıllarda giderek yaygınlaşan bir tedavi seçeneğidir. Üç-boyutlu BRT ile rektum ve mesane gibi kritik organlar daha iyi korunurken ve hedef hacime konformal bir doz dağılımı sağlanmaktadır. Görüntü kılavuzluğunda yapılan adaptif BRT jinekolojik tümörlerde son zamanlarda kullanılmaya başlanan ve bu hastaların tedavisinde önemli gelişmeler ve kolaylıklar sağlayan bir diğer yöntemdir.

**Anahtar sözcükler:** Brakiterapi, endometriyum kanseri, jinekolojik tümörler, serviks kanseri

## Current status of brachytherapy in gynecological tumors: Brachytherapy in gynecological tumors

Brachytherapy (BRT) has a very important role in the treatment of gynecological tumors. The most important advantage of brachytherapy is ability to apply higher doses to the tumors whereas sparing surrounding critical tissues. BRT can be used alone after surgery in and in conjunction with external beam radiotherapy in early stage and advanced stage endometrial cancer patients respectively. The treatment modality for cervical cancer depends on the stage of the disease. Radiotherapy is accepted as the primary treatment modality in locally advanced disease, whereas in early stage disease it is accepted as adjuvant treatment after surgery. Radiotherapy can be a curative treatment option in locally advanced cervical cancer patients in accordance with the advantages of intracavitary BRT. Three-dimensional BRT has becoming widely used in the treatment of gynecological tumors. Three-dimensional BRT provides conformal dose distribution to the target volume while sparing nearby organs including the rectum and the bladder. Image-guided adaptive brachytherapy, which has recently introduced to the treatments of gynecological malignancies, is another method that provides significant improvements in the treatment of gynecological tumors.

**Keywords:** Brachytherapy, endometrial cancer, gynecological tumors, cervical cancer

## Giriş

Kısa mesafeden (yakından) tedavi olarak tanımlanan brakiterapi (BRT) yunanca 'kısa' anlamına gelen 'brachios' sözcüğünden türetilmiştir ve jinekolojik kanserlerin tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır (1). BRT'nin eksternal radyoterapi'den (RT) farkı, ışınlamanın organ içine yerleştirilen radyoaktif kaynaklar aracılığı ile gerçekleştirilmesidir. BRT'de radyoaktif kaynaklardan uzaklaştıkça hızlı doz düşmesi olur, böylece kaynağın içine veya yakınına yer-

leştirildiği tümör bölgesine yüksek doz verilirken, çevre normal dokuların korunması mümkün olmaktadır.

Bequerel uranyumun radyoaktif özelliklerini ilk olarak tanımlamıştır (2). Madam Curie 1898'de radyumu bulmuştur (3). Radyoaktif kaynakların tedavi amaçlı kullanımı ilk defa 1901 yılında Danlos ve Block tarafından yapılmıştır. BRT'de kullanılan radyum iğne ve tüpleri ile olarak 1920'li yıllarda geliştirilmiş, 1930'lu yıllarda tedavi planlamasında Manchester ekolü hakim olmuştur. 1948'de Kobalt 60 (Co 60), 1952'de Talyum 182 iğneleri ve Altın (Au 198) tohumları/sid (seed) geliştirilmiştir. BRT'nin serviks kanserinde rutin olarak kullanımı 1967'de gerçekleşmiştir. 1900'lü yıllarda başlayan manuel BRT uygulamaları 1970'lerden sonra yerini uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli (remote afterloading) sisteme bırak-

## Yazışma Adresi:

Güler Yavaş  
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya

E-posta: guler.aydinyavas@gmail.com

mıştır. 1982'de selektron Co 60 ve 1986'da mikroselektron Ir 192 geliştirilmiştir (4). Ülkemizde ise BRT'nin bilimsel anlamda uygulanmaya başlanması 1933 yılında kurulan Radyoloji Enstitüsü'nde gerçekleştirilmiştir. Türkiye'de ilk tedavi "Cathetron" adlı sonradan yüklemeli tedavi cihazı ile 1969 yılında başlamıştır.

BRT, hedef hacime kaynak yerleştirme tekniklerine (intersitisyel, intrakaviter, intravasküler, transluminal veya mold), implant tiplerine (kalıcı veya geçici), kaynak yükleme teknolojilerine (önceden yüklemeli, elle sonradan yüklemeli veya uzaktan kumandalı-sonradan yüklemeli) veya doz hızlarına göre (düşük, orta ve yüksek doz hızlı) sınıflandırılmaktadır (1). İntrakaviter-intraluminal BRT de, vücudun anatomik kavitelerine veya lümenlerine yerleştirilen aplikatörlere sonradan radyoaktif kaynakların yerleştirilir. Uygulama kolaylığı, sıklıkla genel anestezi gerektirmemesi nedeni ile başta jinekolojik tümörler olmak üzere klinikte en sık kullanılan BRT yöntemidir. İntersitisyel BRT cilt, dudak, dil, ağız tabanı kanserleri gibi vücut boşluğuna yerleşmiş tümörlerin tedavisinde, meme kanserinin ekdoz (boost) ışınlamalarında, ve prostat kanserinin küratif tedavisinde, ekstremiteler yerleşimli yumuşak doku sarkomların post operatif adjuvan tedavisinde, anal kanal kanserlerinin küratif tedavisinde kullanılır. İntravasküler BRT, stent veya balondan sonra neointimal formasyonu baskılamak için beta veya gamma kaynakları ile yapılan ve genellikle koroner arterlerde kullanılan brakiterapi tekniğidir.

Jinekolojik tümörlerde önemli bir yeri olan BRT'de 1985 yılına kadar kullanılan teknikler, aplikatörler, kaynaklar, doz referans noktaları merkezden merkeze değişmekteydi. Merkezler arasındaki uygulama farklılıkları nedeni ile BRT'de standardizasyon sağlanamamaktaydı. Bu nedenle International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 1985 yılında yayınladığı rapor ile ortak tanımlama prosedürü önermiş ve "Jinekolojide intrakaviter tedavilerin raporlanmasında doz ve volüm spesifikasyonları" (ICRU 38) isimli raporu bildirmiştir (5).

ICRU 38 nolu raporuna göre, BRT radyoaktif kaynağın aktivitesine göre düşük, orta ve yüksek doz oranlı olarak üçe ayrılır (5). Düşük doz oranlı (LDR) BRT de doz hızı 0.4-2 Gy/saattir ve tedavi 24-144 saat arasında değişmektedir. Orta doz hızlı BRT(MDR) doz hızı 2-12 Gy/saattir ve tedavi ortalama 6-8 saat arasında sürmektedir. Yüksek doz hızlı (HDR) BRT de doz hızı >12 Gy/saattir. Tedavi dakikalar içinde sonlanmakta ve genelde 4-6 fraksiyon halinde uygulanmaktadır. Genellikle Ir-192 ve Co-60 kaynaklarından yararlanır. Hospitalizasyon gerektirmemesi ve tedavi süresinin kısalığı en önemli avantajlardır. Bunların dışında bir de pulse dose hızlı (PDR) BRT kavramı bulunmaktadır. PDR'de HDR'nin bilgisayar kontrollü sonradan yüklemeli teknolojilerinden yararlanır; LDR'nin radyobiolojik avantajlarından yararlanır. PDR baş-burun tümörlerinde, pelvik tümörlerde ve meme kanserinde

kullanılmaktadır. Hastaya aralıklı olarak radyasyon uygulanması, kaynakların küçük olması ve bilgisayar kontrollü teknolojisi PDR'nin başlıca avantajlarıdır. PDR'de kaynak olarak hem LDR hem de HDR'de kullanılan kaynaklar seçilebilir.

BRT'de radyoaktif kaynaklar kalıcı veya geçici olmak üzere ikiye ayrılır. Genellikle, geçici BRT için kullanılan radyonüklidlerin orta veya uzun yarı ömürleri vardır ve yüksek ya da düşük enerjili radyasyon verirler. Kalıcı implantlar günümüzde daha çok prostat BRT de kullanılmaktadır. Kalıcı implant teknolojilerinde sıklıkla I-125, Pd-103 tohumları/sid (seed) kullanılmaktadır. Sidler kalıcı olarak kanserden etkilenmiş organ içine dozimetri kurallarına uygun olarak yerleştirilmekte, haftalar ve aylar içinde radyoaktif kaynak yavaşça spesifik bir dozda radyasyonu tümöre vermektedir. Geçici implantlar ise intrakaviter BRT'ye uygun olmayan anatomi, yaygın parametrium tutulumu veya histerektomi sonrası vajeni dolduran rekürrensleri olan jinekolojik tümörlü hastalarda tercih edilmektedir.

BRT'de kaynak seçiminde kaynağın yarı ömrüne, parçalanma şekline, ortalama foton enerjisine, yarı kalınlık ya da onda bir kalınlık değerine, spesifik aktivitesine ve exposure oran sabitine dikkat edilmelidir. İdeal bir BRT kaynağı saf gamma ışını yaymalı, hedefe homojen doz verebilecek yeterlikte olmalı, yüksek spesifik aktiviteli olmalı, küçük olmalı ve bozunmada oluşan ürünleri kararlı olmalıdır. BRT de kullanılan başlıca kaynaklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Jinekolojik tümörlerin tedavisinde RT çok önemli role sahiptir (6-8). Endometriyum kanserinin tedavisinde, cerrahi yapılmış, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evreleme sistemine göre erken evre olup, yüksek risk faktörleri bulunan olgularda sıklıkla tek başına BRT adjuvan tedavide kullanılabilirken; daha ileri evre tümörlerde eksternal RT ile kombine olarak kullanılmaktadır. Endometriyum kanseri tanısı olan ancak

**Tablo 1:** Brakiterapide kullanılan başlıca radyonüklid kaynaklar

Radyonüklid	Yarı ömür	Enerji (MeV)	Işın tipi
125I	60.2 gün	~0.028	γ
103Pd	17.0 gün	~0.021	γ
145Sm	340 gün	~0.041	γ
169Yb	32 gün	~0.093	γ
60Co	5.26 yıl	~ 1.25	β, γ
198Au	2.7 gün	~0.412	β, γ
137Cs	30.0 yıl	~0.662	β, γ
192Ir	74.2 gün	~0.38	β, γ
90Sr	28,7 yıl	~0.546	β, γ
226Ra	1600 yıl	~0.78	α, β, γ
90Y	64 saat	~2.27	α, β, γ

medikal nedenlerle ya da başka nedenlerde inoperabl olan olgularda ise eksternal RT ve BRT birlikte uygulanmaktadır. Serviks kanserinde lokal ileri evre hastalarda küratif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. RT primer veya rekürren vajen tümörlerinde önemli bir tedavi seçeneğidir. Serviks kanserinde olduğu gibi vajen tümörlerinde de BRT definitif RT'nin vazgeçilmez bir parçasıdır. Vulva kanserinde erken evre hastalarda definitif/adjuvan RT lokal ileri evre hastalarda ise kemo-radyoterapi (KRT) tercih edilmektedir. Vulva kanserli hastalarda merkezlerin deneyimine göre intersitisyel BRT tek başına ya da eksternal RT ile birlikte uygulanabilmektedir.

## Endometriyum kanserinde brakiterapi

Günümüzde endometriyum kanserinde primer tedavi modalitesi cerrahidir (9,10). FIGO evreleme sistemine göre erken evre, orta-yüksek riskli endometriyum kanserli hastalarda adjuvan RT'nin lokal yinelemeleri azalttığı bilinmektedir (11-15). PORTEC çalışmasında 60 yaş üstü, derin miyometrial invazyon gösteren grad 1-2 veya <%50 miyometrial invazyon gösteren grad 3 tümürlü hastalarda TAH+BSO sonrasında adjuvan RT uygulanmasının lokal-bölgesel kontrolü anlamlı arttırdığı gösterilmiştir (16). PORTEC çalışmasında RT uygulanmayan hastalardaki nükslerin %72'si vajinal kafta yer almaktadır. PORTEC II çalışmasında ise hastalara 46 Gy eksternal pelvik RT ile BRT 7 Gy 3 fraksiyon (fr) BRT karşılaştırılmıştır (12). Üç yıllık izlem süresi sonrasında vajen nüks oranları eksternal pelvik RT ve BRT kolunda sırası ile %2 ve %0.9, pelvik nüks oranları ise %0.7 ve 3.6 olarak bulunurken genel sağkalımda anlamlı bir fark elde edilmemiştir (12). Jinekolojik Onkoloji Grubu' nun (Gynecologic Oncology Group (GOG)) faz III çalışmasında orta-kötü diferansiye tümör, lenfovasküler alan invazyonu ve miyometriyumun dış 1/3 kısmına invaze tümör varlığı kötü prognostik kriterler olarak tanımlanmıştır (17). Elli yaş ve üzerinde olup yukarıda tanımlanan risk faktörlerinden en az ikisi mevcut olan veya >70 yaş olup bu risk faktörlerinden herhangi birisi mevcut olan hastalar yüksek-orta riskli grup hastalar olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada erken evre endometriyum kanserinde adjuvan RT'nin yüksek-orta risk grubundaki hastalarda lokal kontrolü arttırdığı gösterilmiştir. Yine Aalders ve arkadaşlarının çalışmasında (Norveç çalışması) evre IC, grad 3 hastalar yüksek riskli hastalar olarak seçilmiştir (13). Aalders ve arkadaşlarının çalışmasında GOG ve PORTEC çalışmalarında olduğu gibi adjuvan RT'nin lokal kontrolü arttırdığı; ancak genel sağkalıma ek bir katkısının olmadığı bulunmuştur. ASTEC/CTG EN 5 çalışmasında erken evre orta risk veya yüksek-riskli (evre IC, IIA veya IA-IIA/ yüksek gradlı veya seröz papiller/berrak hücreli olgular) 906 olgu, cerrahi sonrasında takip veya RT olarak randomize edilmiştir (18). Sonuçta adjuvan RT'nin GOG, PORTEC ve Norveç çalışmalarında da gösterilmiş olduğu gibi genel sağkalıma katkısı olmadığı, sadece izole lokal nüksleri azalttığı belirtilmiştir

Farklı merkezlerde tedavi seçenekleri değişik olmakla beraber, günümüzde erken evre (FIGO evre I) endometriyum kanseri tanılı, tam cerrahi evreleme yapılmış, uterusu sınırlı hastalığı olan ve olumsuz risk faktörlerine (miyometriyal invazyon derinliği, tümörün gradı, hastanın yaşı  $\geq 60$ , lenfovasküler alan tutulumu, tümör çapı>3cm) sahip hastalarda adjuvan vajinal kaf BRT önerilmektedir. Serviks stromal invazyon saptanan FIGO evreleme sistemine göre evre II hastalarda tam bir cerrahi evreleme yapılmış ise eksternal pelvik RT  $\pm$  vajen kaf BRT önerilmektedir. Lokal ileri evre hastalık, tm çapının 3 cm den fazla olması, endometriyal kavitede kötü yerleşim yeri, yüksek gradlı, kötü histolojili tümör,  $\geq 50$  miyometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu gibi risk faktörleri saptanan olgularda lokal yineleme ve uzak metastaz oranı artmaktadır. Bu olgularda cerrahiye adjuvan eksternal RT ve/veya BRT önerilmektedir (11).

Onkoloji alanındaki ilerlemelere paralel olarak tüm tümörlerde olduğu gibi jinekolojik tümörlerde de hastaların yaşam sürelerini uzatmaya yönelik yeni tedavi modaliteleri hızla gelişmektedir. Bu nedenle hastaların yaşadıkları süreyi ne kadar kaliteli geçirdikleri de giderek önem kazanmaktadır. Büyük bir cerrahi operasyon ardından olumsuz prognostik bulguları nedeni ile adjuvan RT uygulanan jinekolojik kanser tanılı hastalarda RT sonrasında tedaviye bağlı gelişen ya etkiler nedeni ile hastaların yaşam kalitesinin azalabileceği bilinmektedir (19). PORTEC II çalışmasında eksternal RT uygulanan hastalarda diyare ve diğer ince barsak semptomlarının vajinal kaf BRT uygulanan hastalara göre anlamlı olarak daha sık rastlandığı, bu nedenle eksternal RT uygulanan hastaların günlük aktivite ve sosyal fonksiyonlarında kısıtlamalar olduğu, dolayısı ile vajinal kaf BRT uygulanan hastalarda yaşam kalitesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (12). Tüm bu bilgilerin ışığında erken evre endometriyum kanseri tanılı hastalardan, eksternal RT veya vajinal kaf BRT için uygun olanları doğru seçebilmek oldukça önemlidir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012 kılavuzuna göre günümüzde erken evre (FIGO evre I ve II) endometriyum kanserinde önerilen tedavi modaliteleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Evre III hastalarda ise postoperatif dönemde eksternal RT $\pm$ kemoterapi (KT) kullanılmaktadır. Medikal inoperabl olgularda primer lokal tedavi eksternal RT ve BRT dir. NCCN 2012 kılavuzunda FIGO evre III endometriyum kanseri tanılı hastalarda KT $\pm$ pelvik RT $\pm$ vajinal BRT önerilmektedir.

Endometriyum kanseri nedeni ile postoperatif BRT uygulanan hastalarda hedef volüm ve şeklinin belirlenmesi, homojen doz dağılımını sağlayacak aplikatörlerin seçimi, fraksiyon dozu ve toplam dozun saptanması ve hasta özellikleri göz önünde bulundurularak doz hızının seçilmesi önemlidir. Endometriyum kanserinde vajinal kaf BRT'de HDR veya LDR kullanılabilir. Relaps paterni göz önüne alındığında erken evre hastalığı olan ve vajinal tutulum

**Tablo 2:** Endometriyum kanserinde NCCN 2012 kılavuzuna göre önerilen tedavi modaliteleri

Evre Ȳ	Olumsuz risk faktörleri*	Grad I	Grad II	Grad III
Evre IA**	yok	Takip	Takip/Vajinal BRT	Takip/Vajinal BRT
	var	Takip/Vajinal BRT	Takip/Vajinal BRT ve/veya pelvik RT	Takip/Vajinal BRT ve/veya pelvik RT
Evre IB**	yok	Takip/Vajinal BRT	Takip/Vajinal BRT	Takip/Vajinal BRT ve/veya pelvik RT
		Takip/Vajinal BRT ve/veya pelvik RT	Takip/Vajinal BRT ve/veya pelvik RT	Takip/Vajinal BRT ve/veya pelvikRT±kemoterapi
Evre II		Vajinal BRT ve/veya pelvik RT	Pelvik RT +vajinal BRT	Pelvik RT +vajinal BRT ±kemoterapi

ȲTam cerrahi evreleme yapılmış

\*Yaş, lenfovasküler alan tutulumu, tümör boyu, alt uterin(servikal/glandüler) tutulum

\*\*Evre IA: <%50 miyometriyal invazyon, Evre IB: ≥%50 miyometriyal invazyon

BRT: brakiterapi, RT: radyoterapi

olmayan hastalarda üst 1/3 vajen hedef volüm iken; vajen tutulumu olan ya da yüksek gradlı tümörü olan hastalarda tüm vajen hedef volüm olarak seçilebilir. HDR'nin LDR'ye göre başta hekim ve yardımcı personelin radyasyon maruziyetini azaltmak olmak üzere birçok avantajı bulunmaktadır.

### Serviks kanserinde brakiterapi

Amerika'da kadınlarda görülen tüm kanserlerin %6'sı serviks kanseridir ve görülme sıklığına göre 6. sırada yer almaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %1.6'sı, jinekolojik tümörlere bağlı ölümlerin ise %15'i serviks kanserine bağlıdır (20). Gelişmiş ülkelerde serviks kanseri jinekolojik kanserler içinde 2-3. sırada görülürken; gelişmekte olan ülkelerde halen en sık görülen jinekolojik kanseridir.

Radyoterapideki teknolojik ilerlemelere bağlı olarak, kritik organlara zarar vermeden hedef lezyonlara yüksek dozlar uygulanabilmesi tümör kontrol oranlarını arttırmış ve pek çok kanser türünde olduğu gibi serviks kanserinde de RT'nin cerrahiye alternatif bir yöntem olarak seçilebilmesine olanak tanımuştur. Serviks kanserinin tedavisinde, definitif RT küratif bir tedavi seçeneği olarak önemli bir yere sahiptir. Serviks kanserinde seçilecek olan tedavi modalitesi hastalığın evresine bağlı olarak değişmektedir. RT, erken evrelerde tek başına ya da cerrahiye adjuvan olarak uygulanabilirken; lokal ileri evrelerde KRT'nin primer tedavi modalitesi olarak etkinliği pek çok prospektif randomize çalışmalar(21-24) ışığında elde edilen bilgiler doğrultusunda kabul edilmiştir. Erken evre serviks kanserinde sağkalım oranları açısından RT ve cerrahinin başarısı benzerdir (25). Çok erken evrelerde BRT tek başına kullanılmakta, daha ileri evrelerde eksternal RT ile birlikte yüksek kür oranları sağlamaktadır (26-28). Coia ve arkadaşlarının çalışmasında 565 serviks kanseri tanılı hasta

değerlendirilmiş ve 5 yıllık lokal nüks oranlarının evre I hastalarda %12, evre II hastalarda %27, evre III hastalarda %33 ve evre IV hastalarda ise %51 olduğu bildirilmiştir (29). Bu çalışmada intrakaviter BRT'nin hem sağkalıma hem de lokal kontrole anlamlı katkısı olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca intrakaviter aplikasyonların sayısının önemi de belirtilmişti. İki ya da daha fazla intrakaviter aplikasyon yapılan hastalar ile bir aplikasyon yapılan hastalar karşılaştırıldığında 4 yıllık lokal nüksün anlamlı olarak azalırken 4 yıllık genel sağkalımın anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (lokal kontrol: %29 vs %17 p=0.001; genel sağkalım:%60 vs %73 p=0.01).

Günümüzde medikal inoperabl evre IA1 ve IA2 serviks kanserli hastalarda sadece BRT, evre IB1 hastalarda eksternal RT ile birlikte BRT uygulanmaktadır. Erken evre serviks kanserinde radikal cerrahi sonrasında parametrial tutulum, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nod metastazı olan hastalara postoperatif RT+KT uygulanırken; derin stromal invazyon, yaygın lenfovasküler invazyon varlığında, tümör >4 cm olgularda veya adenokanser ya da berrak hücreli kanser histolojisi bulunan olgularda postoperatif RT uygulanmaktadır. Vajinal cerrahi sınır pozitifliğinde eksternal RT ve vajen BRT de eklenmektedir.

Evre IB2-IVA serviks kanserinin günümüzde kabul gören tedavi modalitesi eksternal pelvik RT+KT+BRT'dir (25). Lokal ileri evre serviks kanserinde radyoterapinin küratif bir tedavi seçeneği olması intrakaviter brakiterapinin sağladığı avantajlar doğrultusunda başarılabilir (30-32). Lokal ileri evre serviks kanserinde konkomitant KRT ve brakiterapi ile 5 yıllık sağkalım yapılan çalışmalar doğrultusunda evre IIA hastalarda %81 (33), evre IIB hastalarda 50-75, evre III hastalarda %30-50 ve evre IV'te %10-20 olarak bulunmuştur (30, 33, 34). Evre IVB hastalarda BRT, vajinal kanama gibi palyasyon gerektiren semptomu bulunan olgularda palyatif bir tedavi seçeneği

olarak kullanılabilir. Tanı anında evre IV olan hastalarda RT ile %0–40 oranında başarı sağlanabilmektedir. Bu hastaların çoğunda eksternal RT veya BRT sonrasında tümör nekrozuna bağlı olarak fistül gelişebilmektedir.

Amerikan Brakiterapi Topluluğu'nun (American Brachytherapy Society, ABS) önerilerine göre serviks kanserinin definitif RT seçeneğinde, hem lokal rekürrens hem de komplikasyonlar göz önüne alındığında, eksternal RT'ye, mutlaka BRT de eklenmelidir (27–34). ABS eksternal RT ve BRT'nin toplam 8 hafta içinde bitirilmesini önermektedir. Tedavi sırasında verilen aralar ve toplam tedavi süresinin uzaması tümör hücrelerinde akselere repopulasyona neden olmakta ve tedavi başarısızlığına yol açmaktadır (35, 36). Ancak tümör büyüklüğü ya da başka nedenlerle BRT'nin eksternal RT sonrası uygulanması gereken hastalarda tedavi süresindeki uzamalar kabul edilebilir. BRT'nin vajinal geometrisi uygun hastalarda eksternal RT'den 2–3 hafta sonra başlanması ve haftada bir gün uygulanması ayrıca eksternal RT ile aynı gün uygulanmaması önerilmektedir. Büyük tümörlerde ise tümör küçülene dek beklenir, sonra BRT uygulamasına başlanır. BRT uygulamaları genelde 4–6 fraksiyon halindedir. HDR BRT'nin tümör büyüklüğü nedeni ile eksternal RT sonrasında ertelendiği durumlarda haftada iki fraksiyon halinde BRT toplam 8 hafta kuralına uyacak şekilde uygulanabilir. LDR BRT uygulamaları genelde 1 veya 2 fraksiyon halinde ve eksternal RT sonrasında uygulanır.

Eksternal RT ve HDR dozları farklı merkezlere göre değişmekle birlikte (Tablo 3) ortalama 45-50 Gy eksternal RT ile 4-6 fr'da 5-7 Gy HDR BRT tercih edilmektedir (37). Biyolojik etkin dozun, tümör için BED10: 80-95Gy, mesane ve rektum için BED3: 120 Gy olması önerilmektedir ancak zorunlu durumlarda 140 Gy'e kadar olan dozların tolere edilebileceği bildirilmektedir.

**Tablo 3:** Serviks kanserinde önerilen eksternal radyoterapi (EBRT) ve yüksek doz hızlı brakiterapi (HDR) dozları

EBRT (Gy) 1,8 Gy/fraksiyon	HDR fraksiyon sayısı	HDR doz/fraksiyon
<b>Erken evre serviks kanseri</b>		
20	6	7.5
20	7	6.5
20	8	6.0
45	5	6.0
45	6	5.3
<b>Lokal ileri evre serviks kanseri</b>		
45	5	6.5
45	6	5.8
50.4	4	7.0
50.4	5	6.0
50.4	6	5.3

BRT öncesinde mutlaka hastaya uygulanacak işlem konusunda detaylı bilgi verilmeli ve aydınlatılmış onam formu imzalatılmalıdır. İşlemden 1–2 gün önce hastaların tam kan sayımına ve böbrek fonksiyon testlerine (BFT) bakılmalı, anemisi olan olgularda replasman yapılmalıdır. Hasta tedaviye aç karnına, boş rektum ile damar yolu açık, anesteziye hazırlıklı olarak alınmalıdır. Medikal kontraendikasyonu olmayan hastalarda aplikasyon öncesinde paraservikal blokaj, epidural anestezi ya da genel anestezi yapılmalıdır. Çünkü bu hastaların almış oldukları eksternal RT'ye bağlı gelişen vajinal mukozadaki reaksiyonlar aplikasyonu güçleştirebilmektedir. İntrakaviter BRT öncesinde anestezi altında ayrıntılı bir jinekolojik muayene yapılmalı ve tümörün eksternal RT'ye yanıtı dikkatli olarak incelenmelidir. Muayenede ayrıca vajinanın boyutları, uterusun boyutu ve pozisyonu da değerlendirilmelidir. Bu işlem sırasında hastanın görüntüleme tetkiklerinde de faydalanılması işlemi kolaylaştırıcaktır. Definitif RT uygulanan hastalarda BRT'de hedef hacim serviksi, korpus uterinin en azından proksimal kısmını, vajenin 1/3 üst kısmını ve tümör yayılımına göre parametriumların değişik bölümlerini içerir. İntrakaviter uygulamalarda antiseptisyeye dikkat edilmelidir. Kullanılacak aplikatörler mutlaka düzenli olarak sterilize edilmelidir. Uygulama sırasında yardımcı olacak personelin de mutlaka sterilizasyon konusunda bilgilendirilmesi gereklidir.

BRT uygulaması sırasında hastanın anatomisi ve tümörüne en uygun aplikatörün seçilmesi gerekmektedir; çünkü uygun aplikatör seçimi lokal kontrolü artırırken; tedaviye bağlı gelişen yan etkileri azaltabilmektedir (37, 38). İşlem sırasında mümkün olan en büyük boy ovoidlerin seçilmesi önemlidir. Vajinal forniksler asimetrik ise veya geometrik olarak daha kolay olacaksa ring aplikatör kullanılabilir (39,40). Dar vajeni olan hastalarda ovoidler uygun görülmez ise Henschke aplikatörü kullanılabilir. Dar vajen, fornikslerin mevcut olmaması gibi anatomik varyasyonlar varsa veya BRT sırasında tümörün vajene gros uzanımı varsa intersitisyel implantlar kullanılır. İntersitisyel implantların mevcut olmaması durumunda tandem ve silindir aplikatörlere ek olarak perineal templateler veya bu işlem için geliştirilmiş özel aplikatörler vardır.

İntrakaviter BRT öncesinde yapılan jinekolojik muayeneyi takiben serviks, mesane ve rektumun görüntülenmesi için gerekli işlemlere geçilir. Mesaneye uygun boyutta idrar sondası yerleştirilip 7 cc radyopaklı serum fizyolojik ile foley kateter balonu şişirilir ve mesane boynuna oturtulur. Spekulum vajinaya yerleştirilip hysterometri ile uterus kavitesinin uzunluğu saptanır. Ardından tandem dikkatli bir şekilde yerleştirilir. Daha sonra hastanın anatomik yapısına göre seçilen vajinal ovoid veya ringler yerleştirilir. Ovoidler ve tandem uygun bir şekilde birbirine sabitlendikten sonra packing işlemine geçilir. Packing, radyopak madde ile hazırlanmış gazlı bezlerin vajen içerisine sabitlenmesidir. Bu işlemin amacı rektum ve mesane gibi kritik or-

ganların mukozalarının aplikatörden uzaklaştırılmasıdır. Packing işlemine arkadan başlanması ve sonra ön tarafa yapılması tercih edilmektedir. İşlem sırasında hangi tarafa ne kadar packing yapıldığı, hangi boy tandem ve ovoidlerin kullanıldığı mutlaka kaydedilmelidir.

Serviks kanserinin BRT'sinde HDR ve LDR'yi karşılaştıran çok sayıda prospektif çalışmalar ve meta-analizler bulunmaktadır (41–50). Sonuçta lokal kontrol, sağkalım ve morbidite açısından anlamlı fark yoktur. Hatta bazı çalışmalarda rektal toksisite açısından HDR brakiterapi daha üstün bulunmuştur (44–46).

HDR'nin LDR'ye göre avantajları şöyle özetlenebilir (37):

1. Hastaların, hekimlerin ve yardımcı personelin radyasyon maruziyetini en aza indirir.
2. Tedavi süresi daha kısadır. Bu nedenle:
  - a. Hastaya daha az rahatsızlık verir
  - b. Kardiyopulmoner yetmezlik gibi nedenlerle uzun süre yatırılmayacak hastalara tedavi olanağı sağlar
  - c. Tedavi sırasında aplikatör oynama riskini azaltır
  - d. Hospitalizasyon azalır ve buna bağlı olarak tedavi masrafları azalır
  - e. Daha fazla sayıda hastayı tedavi etme olanağı sağlar, bu avantajı özellikle gelişmekte olan ülkeler için önemlidir.
3. LDR'ye göre daha küçük kaynaklar kullanılır. Bu nedenle:
  - a. Serviksi dilate etme ihtiyacı azalır, böylece genel anesteziye veya yüksek doz sedasyona duyulan gereksinim azalır
  - b. Genel anestezi alamayan hastaların tedavisi mümkündür
  - c. Servikse aplikatör yerleştirebilmek daha kolaydır.
4. Doz optimizasyonu daha kolaydır
5. Eksternal radyoterapi ve brakiterapinin birlikte uygulanmasına olanak sağladığı için toplam tedavi süresi kısadır.

### Vajen kanserinde brakiterapi

Vajen tümörü oldukça nadir rastlanan bir kanser türü olup; jinekolojik tümörlerin küçük bir kısmını oluşturmaktadır (51). RT primer veya rekürren vajen kanserlerinde en önemli tedavi seçeneğidir. Vajinal kanserli hastalarda BRT definitif RT'nin vazgeçilmez bir parçasıdır. Vajinal BRT'de hem LDR hem de HDR kullanılabilmeyle birlikte literatürdeki yayınların çoğunda LDR kullanılmış-

tır (52).

Vajenin mukozası yüksek doz RT'ye dayanıklıdır. Erken evre hastalarda cerrahi tedavi uygulanmakla birlikte sıklıkla lokal ileri evrede tanı konulmakta ve bu nedenle hastalar cerrahi şansını yitirmektedir. İnsitu kanser ve evre I hastalarda cerrahiye alternatif olarak BRT seçilebilir. Erken evre hastalarda, cerrahi sonrasında mikroskopik rezidüel tümör varlığında adjuvan RT tercih edilir. Lokal ileri evre hastalarda ise eksternal RT+vajen mukozasına yönelik BRT uygulanmaktadır (52, 53). Vajinal tümörlerin BRT'sinde mold aplikatörleri ± interstisyel tedavi veya silindirler kullanılabilir. Lezyonun anatomik yayılımı ve yerleşimine göre tandem aplikatöre eklenebilir. Tanı anında uzak metastazı olan olgularda RT palyatif amaçlı kullanılabilir.

### Üç-boyutlu brakiterapi ve görüntü kılavuzluğunda adaptif brakiterapi

Konvansiyonel BRT'de aplikasyon sonrasında hastaların simülör cihazında ön-arka ve 2 yan alandan ortogonal filmler çekilerek tedavi planlamaları bu filmler üzerinden yapılmaktadır. Radyolojik görüntüleme sırasında aplikatörlerin içerisine yerleştirilen kılavuz teller filmler üzerinde belirlenerek, kaynakların yerleşimleri ile tümöre ve çevredeki normal dokulara ait referans noktalar belirlenmektedir. Serviks kanserinde intrakaviter tedavide doz dağılımları, Paris ve Manchester sistemi tarafından tanımlanan referans doz noktalarına (A ve B noktası) göre planlanır (54). ICRU, Manchester sistemine göre A noktasını vajinal ovoidlerin yüzeylerinden 2 cm yukarıda ve intrauterin tendemden 2 cm lateralde tanımlamıştır. Daha sonra röntgen filmlerinde ovoidlerin yüzeylerine görebilmek zor olduğu için A noktası intrauterin tendemin alt ucundan 2 cm yukarıda ve 2 cm lateraldeki nokta olarak değiştirilmiştir. Bu nokta anatomik bir nokta olmayıp geometrik bir noktadır. Radyasyon nekrozlarının meydana geldiği ilk noktadır. Hastalıklı doku için minimum dozu, sağlıklı doku için maksimum dozu ifade eder. B noktası, uterin tüpün flanjından ve ovoidlerin üst yüzeyinden 2 cm yukarıda ve 5 cm sağ ve solda yer alan noktadır. Bu nokta A noktasının 3 cm lateralinde bulunmaktadır. A noktası tümörü B noktası ise parametriumları temsil etmektedir.

Konvansiyonel iki-boyutlu BRT'de uygulanacak olan doz A noktasına göre tanımlanmaktadır. Eşdeğer kaynak aktivitesi, kaynak düzenlenmesi ve A noktasında tanımlanan doz için tedavi zamanları hastadan hastaya büyükdeğişiklikler göstermektedir. Ancak A noktası deneysel bir noktadır ve tümördeki dozu yansıtmayabilir (55). Üç-boyutlu BRT ise doz dağılımını üç boyutlu olarak gösterebilmekte ve normal dokuların azami korunmasına olanak sağlamaktadır. Üç-boyutlu görüntü kılavuzluğunda BRT (IGABRT) ile normal dokulardaki doz azalırken, tümörlü dokuya daha yüksek dozlar uygulanabilmekte böylece lokal kontrol şansı artabilmektedir (55).

ABS ve Groupe Européen Curietherapy-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (GEC-ESTRO) önderliğinde serviks kanserinde IGABRT oluşturulmuştur. GEC-ESTRO GABRT'de iki klinik hedef hacim tanımlamıştır: Yüksek risk klinik hedef hacim (High risk- clinical target volume: HR-CTV) ve Orta risk hedef hacim (Intermediate risk- clinical target volume IR-CTV). HR-CTV konvansiyonel BRT'deki A noktasından türetilmiştir. Bu alandaki dozlar A noktasında tanımlanan dozlara benzetilmektedir. HR CTV tanımı; tüm serviksi, tahmini tümör uzanımını, MR'daki rezidüel bölgeleri kapsar. Ayrıca bir emniyet sınırı verilmez. Bu bölgedeki dozlar makroskopik tümörü ortadan kaldırmak için yeterlidir BRT sırasında makroskopik rezidüel tümörü bulunmayan hastalarda HR-CTV serviksin tamamıdır. HR-CTV lokal nükslerde en riskli bölgedir. HR-CTV bölgesine 80–90 Gy gibi yüksek dozlar uygulanır. IR-CTV ise tanı anındaki GTV ya da HR-CTV'ye belli bir emniyet verilerek elde edilen hacim olarak tanımlanmaktadır. Bu hedef hacime 60 Gy planlanır (56). Bunların dışında bir de düşük riskli klinik hedef hacim (Low risk-clinical target volume: LR-CTV) kavramı vardır. Ancak bu kavram eksternal RT ve/veya cerrahi ile tedavi edilmesi gereken bölgeleri tanımlamaktadır ve bu nedenle BRT'de kullanılmamaktadır.

IGABRT, jinekolojik tümörlerde son zamanlarda kullanılmaya başlanan ve bu hastaların tedavisinde önemli gelişmeler ve kolaylıklar sağlayan bir yöntemdir (57–59). IGABRT'de hastalara tedavi öncesi ve tedavi sırasında Manyetik rezonans (MRG) görüntüleme çekilmektedir. MRG yerine, ultrason (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya fonksiyonel görüntüleme tekniklerinden de faydalanılabilmekle beraber bunların kullanımı daha sınırlıdır (54). GEC-ESTRO'nun önerilerine göre servikte rezidüel tümörü görüntüleme MR'ın diğer tekniklerden daha üstün olması nedeni ile serviks kanseri tedavisinde önemli bir yeri vardır (56, 57). IGABRT de kullanılan aplikatör ve fiksatorlerin MRG ve BT uyumlu olma zorunluluğu vardır. Aplikatörler ve fiksatorlerin görüntüleri, kritik organlar, HR-CTV ve IR-CTV belirlenerek hastaların üç-boyutlu doz dağılımları incelenebilmektedir. Ayrıca tedavi sırasında alınan görüntüler sayesinde set-up hataları ve organ hareketlerine bağlı hatalar en düşük düzeye indirilebilmektedir. Konvansiyonel eksternal RT'de klinik hedef hacime set-up hatalarını ve organ hareketlerini karşılamak için emniyet sınırı verilirken; IGABRT'de emniyet sınırı verilmediği için antero-posterior ve lateralde doz platoya ulaşamaz. Bu nedenle emniyet sınırı sadece longitudinal yönlerde önerilebilir (59).

Tedavi sırasında tümör boyutu değiştiğinden GTV ve CTV de değişir. Bu nedenle hem tanı anında hem de eksternal RT den sonra mutlaka tümör hacmi değerlendirilmelidir (56–58). BRT uygulamasının sırasında da her bir fraksiyonda tümör hacmi değişebileceği için IGABRT tümör hacminin doğru saptanabilmesine olanak tanır.

IGABRT'de hem hedef hacmin hem de kritik organların aldığı dozlar konvansiyonel BRT'ye göre daha kesin bir şekilde belirlenebilmektedir. Hedef organı kapsayan doz, doz-hacim histogramları ile değerlendirilebilir.

Ayrıca aplikasyon sırasında hem GTV'de hem de çevre kritik organlarda etkilenme görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Endoluminal veya intrakaviter tedavide kavitede dilatasyon, intersitisyel tedavide ödem görülebilir. Ödemin miktarı fraksiyonlar arasında farklı olabilir. Bu ödem saatler veya günler içerisinde geriler. Gerek tümör hacminin küçülmesi gerekse de GTV ve kritik organlardaki bu değişiklikler fraksiyonlar arasında anatomik farklılıklar yaratabilir. IGABRT uygulamalarında her tedavide yeni bir görüntüleme kullanılması dolayısıyla bu problem çözülebilir. İntrakaviter BRT de çevre organlar lümeni olan; mukozal, submukozal tabaka ve kas tabakası olan organlardır. Bu organların konumu ve doluluğu doz dağılımını etkilemektedir. Kaynaklara yakın mesafede olan anterior rektum duvarı, infero-posterior mesane duvarı ve vajinal duvar inhomojen ve yüksek doz alır (>20-40 Gy). Buna karşın rektosigmoid bileşkenin posterior duvarı, mesanenin superoanterior duvarı daha düşük dozlar alır (<5–10 Gy). IGABRT uygulamalarında, aplikatörler hedef hacim içerisinde iken görüntü alınır. Bu sayede aplikatörler, kaynak pozisyonları, GTV, CTV ve kritik her birinin görüntüsü alınabilmektedir. IGABRT'de BT, MRI, PET-BT gibi farklı görüntüleme tekniklerinin füzyonu ile görüntü kalitesi arttırılabilir (56–57).

IGABRT'nin konvansiyonel BRT'ye göre avantajı ampirik olarak belirlenen A noktası yerine tüm tedavi hacmi, hedef hacim ve kritik organların almış olduğu dozları doz-hacim histogramları ile doğru bir şekilde belirleyebilmesidir. Ancak IGABRT henüz yeni bir kavramdır. IGABRT'nin alanında deneyimli RT merkezlerinde yapılması oldukça önemlidir. Çünkü HR-CTV, IR-CTV ve hatta kritik organların kontrolünde kişiler arasındaki farklılıklar büyüktür. IGABRT ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir.

### **Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda jinekolojik tümörlerde brakiterapi protokolü**

Selçuk Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda iki lineer hızlandırıcı (DHX) ve 1 adet Varisource Brakiterapi cihazı bulunmaktadır. Haziran 2010-Nisan 2013 tarihleri arasında toplam 96 hasta tedavi edilmiştir. Hastalarımızın 37'si (%38.5) serviks kanseri, 57'si (%59.4) endometriyum kanseri ve 2 (%2.1) hastamız ise endoservikal kanal tümörü nedeni ile RT almışlardır. Hastalarımızın tedavi detayları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Serviks kanserinde adjuvan KRT lenf nodu pozitifliği, parametrial tutulum veya cerrahi sınır pozitifliği olan hastalar uygulanmaktadır. Bu risk faktörlerinden birinin

**Tablo 4:** Selçuk Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda RT uygulanmış hastaların tedavi özelliklerine göre dağılımı

RT endikasyonu	N (%)
Primer/definitif KRT	19 (%19.8)
Postoperatif RT	57 (%59.4)
Postoperatif KRT	14(%14.6)
Nüks nedeni ile kurtarma amaçlı RT	6(%6.2)
Total	96

RT: radyoterapi, KRT: kemoradyoterapi

varlığında KRT endikasyonu konulmaktadır. Lenfovasküler alan invazyonu, derin stromal invazyon (serviks duvarının kalınlığının  $>1/3$ 'ünün tutulumu), tümör boyutunun  $>4$ cm olması veya adenokanser ya da berrak hücreli tümör gibi minör risk faktörlerinin varlığında ise adjuvan RT uygulanmaktadır. Serviks kanserinde postoperatif RT üç-boyutlu konformal RT tekniği ile 1.8-2 Gy/fr'dan toplam 45-50.4 Gy olarak uygulanmaktadır (Şekil 1). Cerrahi sınır pozitifliği bulunan olgularda 7 Gy x 3 fr'da BRT eksternal RT'ye eklenmektedir. Brakiterapi uygulamalarında rektum ve mesane ICRU noktalarının aldığı dozun %80'i aşmamasına özen gösterilmektedir. Definitif KRT uygulanan hastalarda 45 Gy eksternal RT ardından orta hat koruması ile toplam doz 50.4 Gy'e tamamlandıktan sonra 7Gyx3-4 fr'da BRT uygulanmaktadır.

Endometriyal kanserli olgularda ise cerrahi sonrası FIGO evrelemesine göre evre I hastalarda risk faktörleri doğrultusunda 5.5 Gy x5 fr BRT endikasyonu düşünülmektedir (Şekil 2). Bu risk faktörleri miyometriyal invazyonun derinliği, tümör gradı, lenfovasküler alan tutulumu, tümör boyutu ve hastanın yaşıdır. Servikal stromal tutulumu olan evre II hastalarda eksternal RT'ye 7 Gyx3fr BRT eklenmektedir. Evre IIIC hastalarda sıralı KRT uygulanmaktadır (sandwich KRT ya da 6 kür KT sonrasında RT). KRT sıralamasında daha önceki klinik deneyimlerimiz doğrultusunda paraaortik lenf nodu tutulumuna dikkat

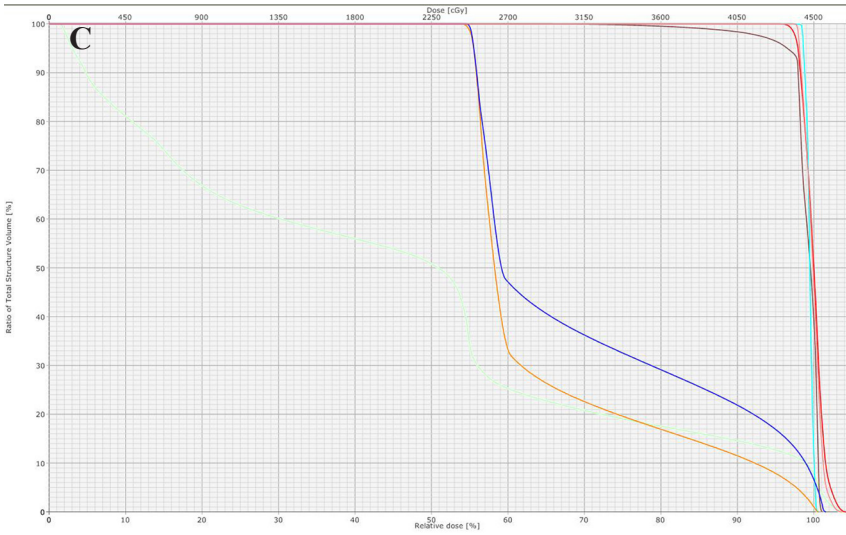
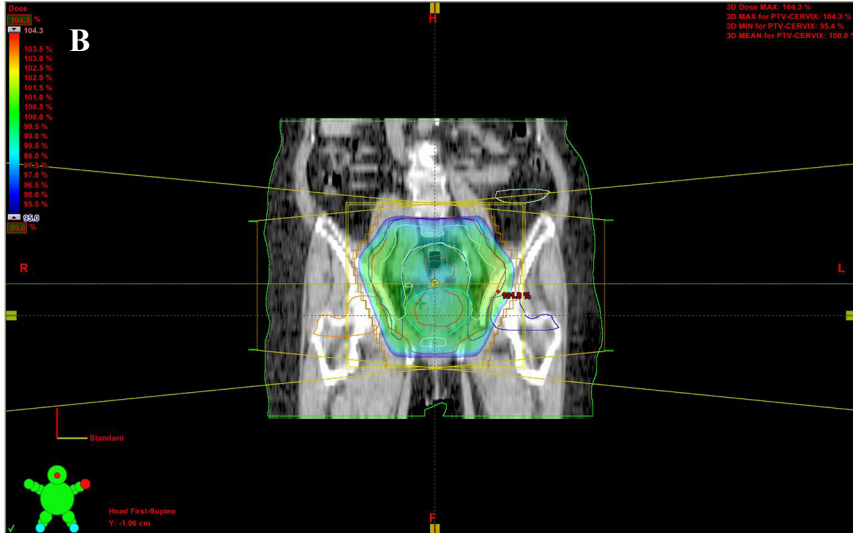
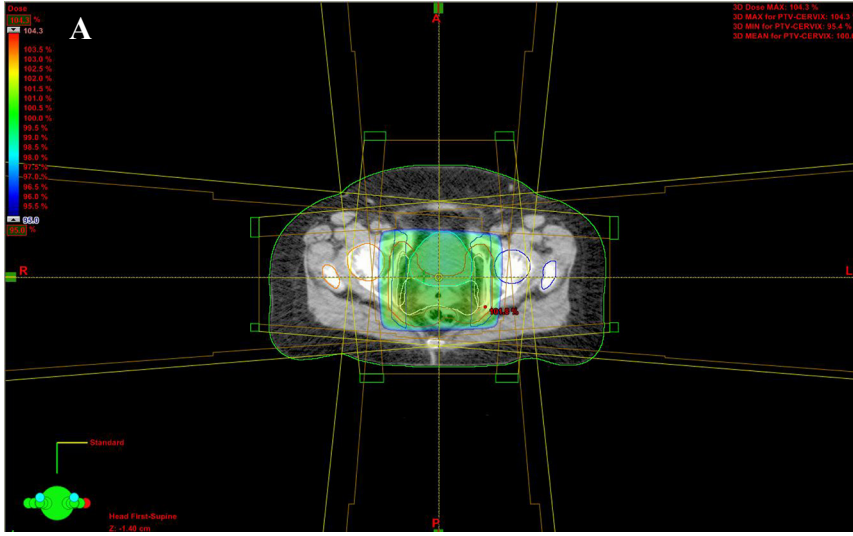
edilmektedir (60). Endometriyum kanserinde postoperatif RT üç-boyutlu konformal RT tekniği ile 1.8-2 Gy/fr'dan toplam 45-50.4 Gy olarak uygulanmaktadır. Servikal stromal tutulumu olan hastalarda eksternal RT'ye BRT de eklenmektedir.

## Sonuç

BRT'nin en önemli avantajı, kısa sürede yüksek dozların lokalize bir alana uygulanmasını sağlamasıdır. Bu sayede çevre kritik organlara zarar vermeden tümörlü kitleye yüksek dozları uygulayabilmeye olanak sağlamaktadır. Jinekolojik tümörlerin tedavisinde BRT vazgeçilmez bir tedavi modalitesidir. Uygun endikasyonlarda BRT tek başına kullanılabilirdiği gibi ERT ile birlikte uygulanabilmektedir. Erken evre endometrium kanserinin primer tedavisi cerrahi olmakla birlikte lokal ileri evre hastalık, tümör çapının 3 cm den fazla olması, endometriyal kavitede kötü yerleşim yeri, yüksek gradlı, kötü histolojili tümör,  $\geq 50$  miyometriyal invazyon, lenfovasküler alan invazyonu gibi risk faktörleri saptanan olgularda adjuvan eksternal RT ve/veya BRT önerilmektedir. Medikal olarak inoperabl endometriyum kanserinde EPRT+BRT +/- KT önerilmektedir. Lokal ileri evre serviks kanserinin günümüzde kabul edilen tedavisi eksternal RT ve BRT'ye eklenen konkomitan KT'dir.

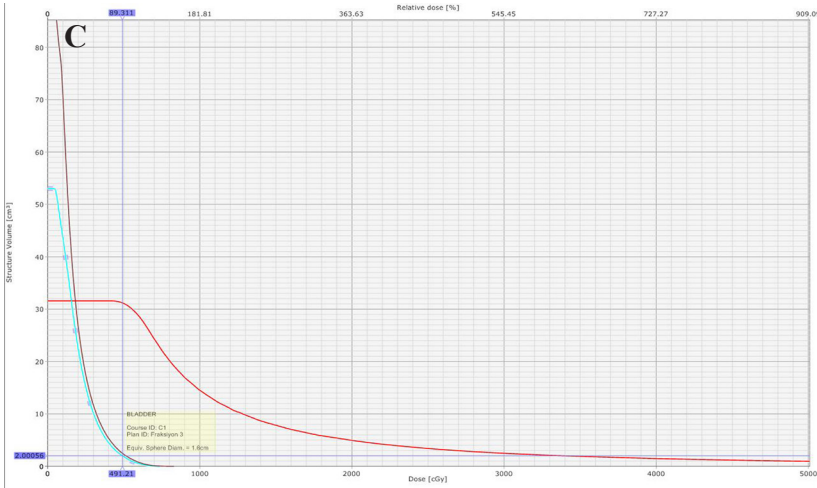
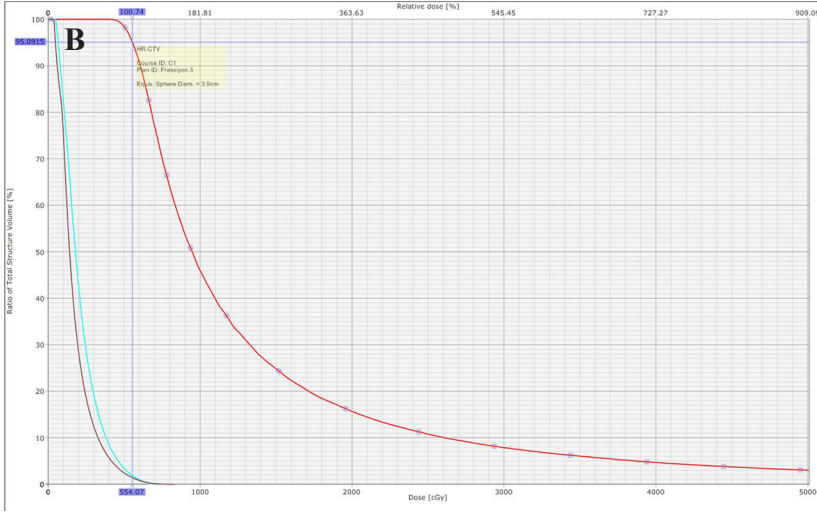
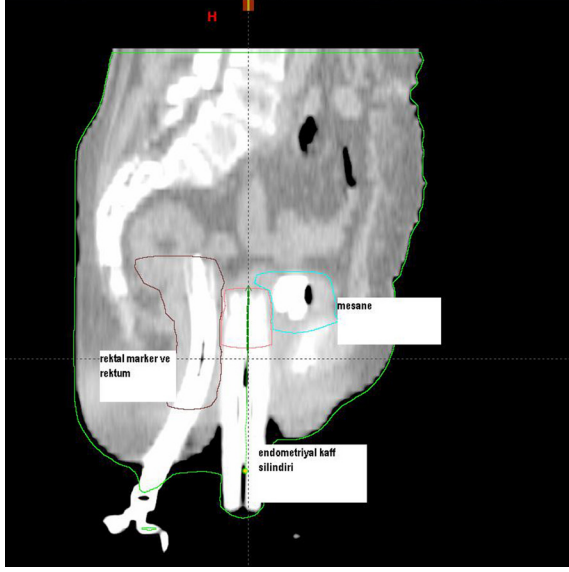
Son dönemde jinekolojik tümörlerin tedavisinde üç boyutlu BRT ve IGABRT gibi yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu teknikler sayesinde hedef hacim ve kritik organların almış olduğu dozlar doz-hacim histogramları ile net bir şekilde belirlenmektedir. Bu sayede tümörlü dokulara yüksek dozlar uygulanırken, çevre kritik organlar daha iyi korunabilmekte ve tüm tedavi hacminin doz dağılımı belirlenebilmektedir. Bu yöntemlerin uygulama açısından radyasyon onkoloğuna kolaylık sağladığı; ancak bu konuda deneyimli merkezlerde yapılması gerektiği unutulmamalıdır. IGABRT henüz yeni bir kavramdır ve IGABRT ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir.





**Şekil 1:** Serviks kanseri nedeni ile küratif kemoradyoterapi uygulanan bir hastanın eksternal RT planı. (A): Aksiyel kesiti, kırmızı: PTV, beyaz: CTV, mavi: mesane, kahverengi rektum, açık yeşil: ince barsak, turuncu: sağ femur, mavi: sol femur. (B): aynı hastanın tedavi planının koronal görünümü. (C): aynı hastanın tedavi planının doz-volüm histogramı.

A



**Şekil 2:** Evre Ib grad II endometriyum kanseri nedeni ile 550 cGyx5 fraksiyon vajinal kaf BRT uygulanan bir hastanın tedavi planı (A): Üç-boyutlu BRT'de sagittal görünüm: Pembe: HR-CTV, mavi: mesane, kahverengi rektum. (B): Doz-volüm histogramında HR-CTV'nin %95'i uygulanan dozun tamamını almaktadır (C): Doz-volüm histogramında rektumda 2 cc hacmin aldığı doz  $\leq$  5 Gy olmalı veya ICRUr noktasının aldığı doz reçelendirilen dozun  $\leq$  %80'i olmalıdır. Mesanenin 2cc haminin aldığı doz ise  $\leq$  7 Gy olmalıdır veya ICRUr noktasının aldığı doz reçelendirilen dozun  $\leq$  %85'i olmalıdır.

## Kaynaklar

6. Brenner DJ, Williamson JF: Physics and biology of brachytherapy. In: principles and practice of radiation oncology. 5. Baskı, Perez C.A ve Bradly L.W. sayfa 423–75, Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia-New York, 2008.
7. AAPM, Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group no.56. Med Phys 1997;24:1557–98.
8. Pierquin P, Wilson JF, Chassagne D. Modern Brachytherapy. Mason Publishing USA, Inc. (1987).
9. Nag S, Owen JB, Ferman N et al. Survey of brachytherapy practice in the United States: a report of the Clinical Research Committee of the American Endocurietherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:103–7.
10. ICRU. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology: Report 38. Bethesda MD. International Commission of Radiation Units and Measurements, 1985.
11. Grigsby PW, Perez CA, Camel HM et al. Stage II carcinoma of the endometrium: Results of therapy and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:1915.
12. Papavasiliou C, Yiogarakis D, Pappa J et al. Treatment of cervical carcinoma by total hysterectomy and postoperative external irradiation. Int. J radiat Oncol Biol Phys 1980;6:871–4.
13. Perkins PL, Chu AM, Jose B et al: Posthysterectomy megavoltage irradiation in the treatment of cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1984;17:340–8.
14. Deeks Emma. Local Therapy in endometrial cancer: evidence based review. Current Opinion in Oncology 2007;19:512–5.
15. Shaeffer DT, Randall ME. Adjuvant radiotherapy in endometrial carcinoma. Oncologist 2005;10:623–31.
16. Kong A, Johnson N, Cornes P, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD003916.
17. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: First results of the randomized PORTEC-2 Trial. J Clin Oncol 2009;27:3547–56.
18. Aalders J, Abeler V, Kostad P et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: Clinical and histopathologic study of 540 patients. Obstet Gynecol 1980;56:419–27.
19. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. The morbidity of treatment for patients with stage I endometrial cancer: Results from a randomised trial. Int. J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51:1246–1255.
20. Orton J, Blake P et al. Adjuvant external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of endometrial cancer. Results of the randomised MRC ASTEC and NCIC CTG EN 5 trial. J Clin Oncol 25:275s, 2007 (suppl;abstr 5504).
21. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial-PORTEC Study Group: Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet 2000;355:1404–11.
22. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiotherapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;92:744–51.
23. Blake P, Swart AM, Orton J et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomized trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet 2009;373: 137–46.
24. Yavas G, Dogan NU, Yavas C, Benzer N, Yuce D, Celik C. Prospective assessment of quality of life and psychological distress in patients with gynecologic malignancy: a 1-year prospective study. Int J Gynecol Cancer 2012;22:1096–101
25. Silverberg SG, Loffe OB. Pathology of cervical cancer. Cancer J 2003;9:335–47.
26. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Eng J Med 1999;340:1137–43.
27. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999;17:1339–48.
28. Eifel PJ, Moughan J, Owen J et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix: Patterns of care study. Int J radiat Oncol Biol Phys 1999;43:351–8.
29. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144–53.
30. Perez CA, Kao MS. Radiation therapy alone or combined with surgery in barrel shaped cervix (stages IB, IIA, IIB). Int. J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:1903–9.
31. Hanks G, Herring DE, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix. Cancer 1983;51:959–67.
32. Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H et al. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to GH Fletcher guidelines: A French cooperative study of 1388 cases. Int. J Radiat Oncol Biol Pyhs 1988;14:605–611.
33. Perez CA, Kuske RR, Camel HM et al. Analysis of pelvic tumor control and impact on survival in carcinoma of the uterine cervix treated with radiotherapy alone. Int J radiat Oncol Biol Phys 1988;14:613–21.
34. Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial VA, Martz K, Hanks G. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix. Results of the Second National Practice Survey. Cancer 1990;66:2451–6.
35. Lanciano RM, Won M, Coia LR et al. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:667–76.
36. Montana GS, Fowler WC, Varra MA et al. Carcinoma of the cervix, stage III: results of radiation therapy. Cancer 1986;57:148–54.

37. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983;51:1393-402.
38. Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W et al. High-dose rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1185-91.
39. Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:205-10.
40. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H et al. Carcinoma of the uterine cervix. I. impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1275-88.
41. Petereit DG, Sarkaria JN, Hartmann TJ et al. Adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1301-7.
42. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:201-11.
43. Erickson BA. Intracavitary applications in the treatment of cancer of the cervix, part II: High dose rate techniques. *J Brachyther Int* 1997;13:271-87.
44. Abitbol AA, Houdek P, Schwade JG et al. Ring applicator with rectal retractor: Applicability to HDR brachytherapy of cervical cancer. *Selectron Brachyther J* 1990;4:68-9.
45. Wollin M, Kagan AR, Olch et al. Comparison of the ring applicator and the Fletcher applicator for HDR gynaecological brachytherapy. *Selectron Brachyther J* 1991;2(Suppl):25-7.
46. Akine Y, Tokita N, Ongino T et al. Dose equivalence for high-dose rate to low dose rate intracavitary irradiation in the treatment of cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1511-4.
47. Arai T, Nakano T, Morita S et al. High-dose-rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1992;69:175-80.
48. Cikaric S. Radiation therapy of cervical carcinoma using either HDR or LDR afterloading: comparison of 5-year results and complications. *Strahlenther Onkol* 1988;82:119-22.
49. Fu KK, Phillips TL. High-dose rate vs low-dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:791-6.
50. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote after loading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1425-34.
51. Patel FD, Sharma SC, Nergi PS et al. Low dose rate vs HDR brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:335-41.
52. Sarkaria JN, Petereit DG, Stitt JA et al. A comparison of the efficacy and complication rates of low-dose rate vs high-dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:75-82.
53. Teshima T, Inoue T, Ikeda H et al. High-dose rate and low-dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1993;72:2409-14.
54. Petereit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: Is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:103-7.
55. Orton CG. High and low dose rate brachytherapy for cervical cancer. *Acta Oncol* 1998;37:117-25.
56. Jemal A, Murray T, Samuels A et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
57. Beriwal S, Heron DE, Mogus R et al. High-dose rate brachytherapy (HDRB) for primary or recurrent cancer in the vagina. *Radiation Oncol* 2008;3:7-10.
58. Vaginal Cancer. In Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli G. *Basic Radiation Oncology*. Springer New York 2010 p: 445-53.
59. Schwarz G. An evaluation of the Manchester system of treatment of carcinoma of the cervix. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1969;105:579-85.
60. Nag S. Controversies and new developments in gynecologic brachytherapy: image based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. *Seminars in Radiation Oncol* 2006;16:164-7.
61. Heie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74: 235-45
62. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, 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;78:67-77.
63. Dimopoulos JCA, Schirl G, Baldinger A, Helbich TH, Pötter R. MRI assessment of cervical cancer for adaptive radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie* 2009;185:282-7.
64. Beadle B, Jhingran A, Salehpour M, et al. Tumor regression and organ motion during the course of chemoradiation for cervical cancer: implications for treatment planning and use of IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:Suppl3-44.
65. Dogan NU, Yavas G, Yavas C, et al. Comparison of "sandwich chemo-radiotherapy" and six cycles of chemotherapy followed by adjuvant radiotherapy in patients with stage IIIC endometrial cancer: a single center experience. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:845-50.