



## RADYOTERAPİ VE BRAKİTERAPİDE YAN ETKİLER

Sevim İNEL

Sivas Numune Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü Sivas, Türkiye

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sevim İNEL, e-mail: dr.seviminel@gmail.com

Gönderim Tarihi / Received:22.10.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 24.10.2017

### Öz

Radyasyon elektromanyetik bir enerjidir ve doku içerisine girdikten sonra bir takım kimyasal ve biyolojik reaksiyonlara yol açar. Tümör hücrelerini öldürürken normal dokularda da birtakım değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler dokuların radyobiyojik özelliklerine, radyasyonun uygulanma süresine, dozuna göre farklılıklar gösterir; ve sonuçta akut ve kronik olarak tanımlanan yan etkiler ortaya çıkar.

**Anahtar Kelimeler:** *Brakiterapi, Radyasyonun doku üzerine etkileri, Radyasyona doku yanıtı, Yan etkiler.*

### Abstract

Radiation is an electromagnetic energy and it causes some chemical and biological reactions after entering the tissue. It also causes some changes in normal tissues while killing tumor cells. These changes show differences in the radiation bioavailability of the tissues, the duration of radiation administration, and ultimately occur acute and chronic side effects.

**Keywords:** *Brachytherapy, Radiation effects on tissue, Tissue response to radiation, Side effects.*

### GİRİŞ

Radyasyon elektromanyetik enerjidir. Canlı dokulardan geçerken biyolojik yan etkiler meydana getirir. Yan etkiler; akut ve kronik yan etkiler olarak 2 grupta tanımlanır. Radyoterapinin (RT) başlangıcından itibaren ilk 3 ayda (6 ayda klinik tablo daha netleşebilir) görülen etkilere akut etkiler, sonraki etkilere de kronik etkiler denir. Yan etkilerin gelişmesinde önemli olan mekanizma radyasyona karşı dokuların radyosensitivitesidir.

Dokunun radyobiyojik özellikleri radyasyona karşı yanıtını belirleyecek olup ışınlanan doku miktarı ve verilen doz ile de yakından ilişkilidir. Yenilenme kapasitesi yüksek olan akciğer gibi dokularda düşük volümlerin yüksek dozlar alması tolere edilebilirken; yenilenme kapasitesi düşük olan spinal kord gibi dokularda düşük volümlerde dahi yüksek dozlar kabul edilemez sonuçlara yol açabilir. Normal dokulardaki hasarın patogeneğinde DNA kırıkları ve mikroçevrede kemokinler, inflamatuvar sitokinler, fibrotik sitokinler, değişen hücreler arası etkileşimler, ve inflamatuvar hücreler gibi değişiklikler yer alır. Sonuç itibari ile normal doku hücreleri radyasyona maruziyet sonrasında kendini yenileyebilir ya da yok olur ve kalıcı organ hasarları gelişir (1-4).

Radyoterapi uygulanmasının ardından milisaniyeler içerisinde etki göstermeye başlar ve dokuda bir inflamasyon başlatır. İnflamasyonun 5 temel belirtisi vardır; akut dönemde şişlik-ödem, kızarıklık, ağrı, ısı

artışı, fonksiyon kaybıdır. RT gören bölgede bu belirtilerin bazıları veya tamamı görülebilir.

Örneğin özefagus bölgesi RT alan vakalarda ağrı ve yutma fonksiyonunda bozukluk, jinekolojik bölgesi RT alan vakalarda vajinal kızarıklık, ödem, ağrı, ısı artışı ve bu gibi bulgular gelişir.

Kronik dönemde daha çok kollajen ve bağ doku artışı ile doku sertleşmesi, kasılması, organlarda küçülme, damarlarda kalınlaşma- elastikiyet kaybı ve daha ciddi olarak damar tıkanması ile iskemi ve nekroz görülür. Genelde akut etkiler erken dönemde, uygun medikal ve konservatif yöntemler ile azaltılabilir ve ortadan kaldırılabilir. Ancak kronik etkiler genellikle kalıcıdır ve ciddi sorunlara neden olabilir (1-6).

Radyoterapi lokal bir tedavi şeklidir. Eksternal olarak vücut dışından ya da brakiterapi yöntemi ile direkt vücut içerisinden uygulanır. Görüntüleme teknolojileri ve planlama bilgisayar programlarındaki gelişmeler radyoterapinin gelişmesinde büyük katkılar sağlamıştır. Eksternal RT olarak; üçboyutlu konformal RT ve yoğunluk ayarlı RT yaygın olarak kullanıma girmiştir. Eksternal RT Co-60 gama ışını veya lineer hızlandırıcı foton demeti ile genellikle kaynak izomeriz uzaklığı 100 cm olacak şekilde haricen tümöre ve yayılması muhtemel yakın doku ve bölgesel lenfatik dokuya uygulanır. Radyoterapi alanı ne kadar büyük ise yan etkilerin görülme olasılığı da artar.

Entegre doz kavramı, 1 gram dokuya 100 erg enerji aktarmak olarak tanımlanır ve doz birimi 1 cGy şeklinde ifade edilir. Bu nedenle ışınlanan hacmin ve doku ağırlığının büyüklüğü neticesinde primer ve saçılan ışın demetleri ile toplamda tüm vücut hacminde ve ağırlığında alınan radyasyon doz oranında artış olacaktır ve neticesinde yan etkilerde de ciddi sonuçlar görülebilecektir. Bu nedenle mümkün olan en küçük hacimlerde radyasyon ile kanserli dokunun yok edilmesi ve normal dokuların korunması gerekir.

Eksternal radyoterapi normal fraksiyonlarla günlük 180-200 cGy/fr veya hipofraksiyonlarla 250-600 cGy/fr halinde genelde haftada en fazla 5 gün olacak şekilde uygulanır. Fraksiyone radyoterapi normal dokuların tamirine fırsat tanınır. Ancak fraksiyon başına düşen doz miktarı arttıkça beklenen akut ve kronik yan etkiler artar. Eksternal radyoterapi farklı olarak brakiterapi radyasyon kaynağı aplikatörler ile tümöre yakın temasta veya içine uzaktan yükleme yöntemleri ile yerleştirilerek uygulanır. Genelde tek bir uygulamada 500-1500 cGy gibi yüksek dozlar verilir ve tümör bölgelerine göre genelde haftada bir uygulanır ve 1-5 fraksiyon da uygulanır. Radyasyon doz düzeyi kaynağın mesafesi ile yakından ilişkili olup uzaklığın karesi ile ters orantılı olarak düşer. Brakiterapi sırasında radyasyon kaynağı hedef bölgeye yakın veya temas halindedir, doz hızı yüksektir böylece tahrip edilmesi gereken hedefler hızla vurulur ancak kaynağa yakın normal dokularda çok fazla yan etkilerin de görülmesi söz konusudur. Radyasyon kaynağının 1 mm yer değişimi ciddi doz değişikliklerine neden olur. Bu durum dikkate alınarak HDR (High Dose Rate), LDR (Low Dose Rate) ve PDR (Pulse Dose Rate) brakiterapi uygulamaları geliştirilmiştir (4, 7, 8).

Brakiterapi tedavisi süresi kısa olduğu için eksternal radyoterapiye göre tümör hücrelerinde repopülasyonun düşük olması avantaj; reoksijenizasyonun düşük olması ise bir dezavantaj oluşturur. Brakiterapi doz dağılımı homojen olmadığı için kaynak etrafında hücre ölümü çok yoğundur. Bu durum tümör hücrelerinde geometrik kaçak riskine yol açabilir. HDR ve LDR birbirleri ile kıyaslanacak olursa LDR'de doz hızı daha düşük olduğundan tedavi uzun sürer; reoksijenizasyon, repopülasyon ve redistribüsyon daha ön plandadır. Doz hızının düşmesi ile birlikte tamir mekanizmasının artmasıyla LDR'de geç yanıt veren dokular yüksek ölçüde korunurken HDR'de bu avantaj kaybolur (5-8).

LDR'de doz hızının azalması ile subletal hasarların onarımı da artar, buna bağlı ölen hücre sayısı azalır ve dozun biyolojik etkinliğini düşürür. Doz hızının düşmesi ile hücreler bölünme siklusunda ilerlemeye devam ederler ve redistribüsyondan dolayı radyoduyarlılığın arttığı G2 fazında blokaj oluşur. Bu da ölüm oranında geçici bir artışa yol açar ve brakiterapinin etkinliğini sağlar (5-8).

HDR ile tedavilerde repair düşük olduğu için tümör kontrol dozunu sağlamada daha düşük radyasyon dozları yeterli olmaktadır. Brakiterapi doz hızı düştükçe tümör kontrolü için toplam verilen doz artırılır. Sonuç itibarı ile yapılan çalışmalarda gerek yüksek hızlı gerekse düşük hızlı brakiterapilerde hastalık kontrolü ve geç yan etkiler benzer olarak bulunmuştur (5-8).

Brakiterapi doz nonhomojen dağılır, kaynağa yakın bölgelerdeki normal dokular daha fazla etkilenirken, uzakta olan dokular daha az etkilenir. Brakiterapi uygulamaları için önceleri iki boyutlu planlamalar yapılırken günümüzde üç boyutlu brakiterapi uygulamaları yapılmaktadır. 3 Boyutlu brakiterapiye geçiş ile tümör etrafındaki riskli doku ve organların konturlanması, aktiflenecek kaynağın yerinin daha iyi belirlenmesi, doku ve organların radyasyon alacağı volümleri ve dozları daha net görülebileceğinden yan etkilerde 2-boyutlu modalitelere göre düşüş olur (9, 10). Yan etkiler brakiterapi uygulanan anatomik bölgeye göre değişmektedir.

Şöyleki; Pelvik bölgesi kanserlerinde (jinekolojik ve prostat kanserlerinde değişik olabilir), idrar yollarında iritasyon, sık idrara çıkma ve idrarda ağrı-yanma, idrarda kanama, defekasyonda ağrı, dışkılamada kanama, kronik dönemde bağ doku artışına bağlı özellikle de opere olan vakalarda vajinada stenoz, kısılma-darlık, cinsel ilişki sonrası kanama ve ağrılı cinsel ilişki, ince ve kalın barsakta hasar ve kanama, mesanede stenoz ve kanama, kalça eklemine kireçlenme, varsa hemaroid şikayetlerinde belirginleşme, vaginal fissür, rektal fissür ve nekroz sonrası fistüller, çok geç dönemde sekonder kanserlerin gelişme riski gibi. Özellikle şişman hastalarda veya cilt kıvrımlarının bulunduğu yerlerde cilt reaksiyonları, dermatit, kuru ve sulu deri döküntüleri. Eksternal radyoterapiye katkısı olmakla birlikte brakiterapi sonrası kadınlarda over ablasyonu, erkeklerde empotans ve azospermi gelişebilir.

Baş boyun ve özefagus bölgesi kanserlerinde mukozit çok belirgindir. Nazofarenks bölgesinde üst solunum yolu enfeksiyonu, göze ait yan etkiler, burun tıkanıklığı ve burun kanaması olabilir. Uzun dönemde diş çürükleri, bağ doku artışı ile fibrozis, tükürük salgısında azalma ve tat kaybı, vücut kıllarının dökülmesi, medulla spinalisde myelitis, özefagus darlığı, yutma güçlüğü, beslenme bozukluğu, kilo kaybı gözlenir. Bronş ve trakea bölgesi kanserlerinde, bronşit, akciğer enfeksiyonu, hipoksi, nefes darlığı, kanama, vasküler tromboz, nekroz ve fistüller gözlenebilir (10-12).

#### Kaynaklar

1. Gillian C. Barnett, Catherine M. L. West, Alison M. Dunning, Rebecca M. Elliott, Charlotte E. Coles, Paul D. P. Pharoah, Neil G. Burnet. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose

- by genotype. *Nat Rev Cancer*. 2009 February; 9 (2):134–142.
2. Luis Felipe Fajardo L-G, A Brief Review. Ionizing Radiation and the Endothelium. Cured I Lent - Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues. First edition. 2008. 18-22.
  3. C. Norman Coleman. Medical Countermeasures to Radiation Injury: Science and Service in the Public Interest. A Tribute to Robert Kallman. Cured I Lent - Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues. First edition. 2008. 10-17
  4. Jeffrey F. Williamson, X. Allen Li, and David J. Brenner. Physics and Biology of Brachytherapy. Perez&Brady's and Practice of radiation oncology. Sixth Edition.2013. 422-467.
  5. Kemikler G., Aslay I. Brakiterapinin Radyobiyojisi. *Turkiye Klinikleri Radiat Oncol-Special Topics* 2017;3(1):60-71.
  6. [https://www.estro.org/binaries/content/assets/estro/about/gec-estro/handbook-of-brachytherapy/e-4-23072002-radiobiology-print\\_proc.pdf](https://www.estro.org/binaries/content/assets/estro/about/gec-estro/handbook-of-brachytherapy/e-4-23072002-radiobiology-print_proc.pdf)
  7. Alexandra J. Stewart, Caroline L. Halloway, and Phillip M. Devlin. Clinical Applications of Brachytherapy: Low-Dose Rate and Pulsed-Dose Rate. Perez&Brady's and Practice of radiation oncology. Sixth edition. 2013. 468-487.
  8. Subir Nag and Granger R. Scruggs. Clinical Aspects and Applications of High-Dose-Rate Brachytherapy. Perez&Brady's and Practice of radiation oncology. Sixth edition. 2013. 506-524.
  9. Yavaş Ç, Yavaş G. Jinekolojik tümörlerde brakiterapideki güncel gelişmeler. *Genel Tıp Derg* 2014;24:118-129.
  10. Dönmez YılmazB, Ünsal M. Brakiterapi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2013;29(Ek sayı 1):35-40
  11. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;31:1049–1091. No authors listed.
  12. Banerje R, Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *International Journal of Women's Health* 2014;6:555-564

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

