T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

ÜÇ-BOYUTLU HDR VAJİNAL KAF BRAKİTERAPİSİNDE MESANE DOLULUK MİKTARININ NORMAL DOKU DOZLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. İlhami ER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

ÜÇ-BOYUTLU HDR VAJİNAL KAF BRAKİTERAPİSİNDE MESANE DOLULUK MİKTARININ NORMAL DOKU DOZLARI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlhami ER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Nur DEMİRAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER…..…… i
TABLO DİZİNİ……..……. iii
ŞEKİL DİZİNİ……..……..…….. v
KISALTMALAR……..……...…… vii
ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR)…….. ix

ÖZET……1
SUMMARY……..…..…..3

1. GİRİŞ VE AMAÇ……..……...5
2. GENEL BİLGİLER…….....…….8
2.1 Jinekolojik tümörlerin tedavisinde RT'nin rolü……..……..…9
2.1.1 Jinekolojik tümörlerin tedavisinde BRT'nin rolü…….....10
2.1.2 BRT ile ilgili genel özellikler……..……....11
2.1.3 Vajinal kaf brakiterapisi……..…...15
2.1.3.1 Hasta seçimi……..….....15
2.1.3.1.1 Endometrium kanseri……..15
2.1.3.1.2 Serviks kanseri……..…..…..17
2.1.3.2 Tedavi öncesi değerlendirme……...….18
2.1.3.3 Aplikatörler…….……..18
2.1.3.3.1 Silindir……..…….19
2.1.3.3.2 Ovoid……..…20
2.1.3.3.3 Ring……..…..20
2.1.3.4 Brakiterapi teknikleri……21
2.1.3.4.1 Silindirin yerleştirilmesi……..……..22
2.1.3.4.2 Ovoid/ring'in yerleştirilmesi……...22

Sayfa No

2.1.3.5 Doz fraksiyonasyon şemaları……..….22
2.1.3.5.1 Tek başına brakiterapide doz fraksiyonasyon……...22
2.1.3.5.2“Boost” doz fraksiyon şemaları……23
2.1.3.6 Doz tanımlaması ve zamanlaması…….…23
2.1.3.7 Doz preskripsiyonu. ……...23
2.1.3.8 Lokalizasyon…….....24
2.1.3.9 Dozimetri (HDR)……..…….24
2.1.3.10 Optimizasyon (HDR)……..…..….24
2.1.3.11 Kalite güvenliği…….……25
2.1.4 Üç-boyutlu brakiterapi ve görüntü kılavuzluğunda adaptif brakiterapi 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM……28
4. BULGULAR……...34
4.1 Hasta özellikleri…….……34
4.2 Hesaplanan mesane volümleri……..…...36
4.3 Hedef volüm…….……37
4.4 Riskli organlar…….....37
4.4.1 Mesane…….…39
4.4.2 Rektum ve sigmoid……...….41
4.4.3 Barsak……...43
5. TARTIŞMA……..……..…46
5.1 Uygulama……..……46
5.2 Konturlama……..……47
5.3 Tedavi Planlama……..……48
5.3.1 Hedef Volüm……..……48
5.3.2 Normal Dokular……..……..48
5.3.2.1 Mesane…….……49
5.3.2.2 Rektum-sigmoid…….……50
5.3.2.3 Barsak…….....51
6.SONUÇ……..…….52
7. KAYNAKLAR…….…….53

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Hasta, tümör ve tedaviye ilişkin özellikler..... 35

Tablo 2. 50 ve 150 cc mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen CTV doz-volüm parametreleri……....37

Tablo 3. 50 cc ve 150 cc mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen riskli organ doz-volüm parametreleri…… 38

Tablo 4. 50 cc ve 150 cc mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen mesane doz-volüm parametrelerinin hastalardaki sonuçları…….. 39

Tablo 5. 50 cc ve 150 cc mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen mesane doz-volüm parametrelerinin karşılaştırılması..... 40

Tablo 6. 50 cc ve 150 cc mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen rektum doz-volüm parametrelerinin hastalardaki sonuçları.....41

Tablo 7. Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen sigmoid doz-volüm parametrelerinin hastalardaki sonuçları……42

Tablo 8. Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen rektum/sigmoid doz-volüm parametrelerinin karşılaştırılması..... 43

Sayfa No

Tablo 9. Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen barsak doz-volüm parametrelerinin hastaların tümündeki sonuçları……..……44

Tablo 10. Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen barsak doz-volüm parametrelerinin karşılaştırılması…… 45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Eksternal radyoterapi (ERT) cihazı..... 8

Şekil 2. BRT cihazı.....8

Şekil 3a. İntrakaviter tedavide kullanılan çeşitli aplikatörler..... 12

Şekil 3b. İntrakaviter jinekolojik BRT uygulamaları……..…….….. 12

Şekil 3c. İnterstisyel BRT uygulamaları……..……..13

Şekil 3d. İntraluminal BRT uygulamaları……..…… 13

Şekil 3e. İntravasküler BRT uygulaması……..…….. 14

Şekil 3f. Mold uygulaması……..…….... 14

Şekil 4a. Silindir (“stump” aplikatörü)..... 19

Şekil 4b. Ovoid……..……..….. 20

Şekil 4c. Ring…….. 21

Şekil 5a. İki-boyutlu planlama ile tandem-ovoid uygulaması. AP ve yan direkt grafiler 27

Şekil 5b. Üç-boyutlu planlama ile tandem-ovoid uygulaması. Koronal sagital ve transvers BT kesitsel görüntüleri……..……...27

Sayfa No

Şekil 6. Silindir (“stump” aplikatörü) seti..... 28

Şekil 7. Rigid eksternal fiksatör..... 29

Şekil 8. 3-B VK BRT uygulanan hastanın AP ve yan skenogramları 30

Şekil 9. GammaMedplus iX HDR / PDR sonradan yüklemeli BRT cihazı..... 31

Şekil 10. CTV ve riskli organların konturlanması..... 32

Şekil 11a. (50 cc) **ve b.** (150 cc) Mesane doluluğunda artış ile barsakların yukarıya itilmesi..... 36

Şekil 12a. (50 cc) **ve b.** (150 cc) Mesane doluluğunda artış ile orta-yüksek doz bölgesine giren mesane volümünün tüm mesaneye göre oransal azalması (5 Gy izodozu)..... 40

Şekil 13a. (50 cc) **ve b.** (150 cc) Mesane doluluğunda artış ile orta-yüksek doz bölgesine giren barsak volümünün tüm barsağa göre oransal azalması (2.5 Gy izodozu)..... 45

KISALTMALAR:

RT **:** Radyoterapi
ERT : Eksternal radyoterapi
KRT : Kemoradyoterapi
3-B : Üç-boyutlu
2-B : İki-boyutlu
3-BKRT **:** Üç-boyutlu konformal radyoterapi
YART **:** Yoğunluk ayarlı radyoterapi
D2cc : En yüksek doz alan 2 cm3 volümün aldığı minimum doz
D%X : Volümün %X'inin aldığı doz
V%X : Preskribe edilen dozun %X'ini alan volüm
TAH : Total abdominal histerektomi
BSO : Bilateral salpingo-ooferektomi
Ir-192 : İridyum-192
Co-60 : Kobalt-60
BT **:** Bilgisayarlı tomografi
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
GTV **:** Görüntülenen tümör volümü (Gross Tumor Volume)
CTV : Klinik hedef volüm (Clinical Target Volume)
DVH : Doz Volüm Histogramı
ml **:** Mililitre
Gy : Gray

EQD2 : 2 Gy fraksiyon dozuyla eşdeğer doz

LDR : Low dose rate (düşük doz hızlı)
MDR : Orta doz hızlı (Medium dose rate)
HDR : Yüksek doz hızlı (High dose rate)
PDR **:** Pulslu doz hızlı (Pulse Dose Rate)

VK : Vajinal kaf

BRT : Brakiterapi

GKABRT : Görüntü Kılavuzluğunda Adaptif Brakiterapi

SF **:** Serum Fizyolojik

AP **:** Ön-arka

SPSS **:**Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences)

SEER :İzlem, Epidemiyoloji ve Son Durum Sonuçları (Surveillance, Epidemiology and End Results)

FIGO :Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (International Federation of Gynecology and Obstetrics)

ICRU **:** Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komitesi (International Comission on Radiation Unit and Measurements)

RTOG : Radyoterapi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group)

GEC-ESTRO : Avrupa Radyasyon Onkolojisi Derneği-Avrupa Brakiterapi Grubu (Groupe Europe'en Curietherapy-European Society of Therapeutic Radiation Oncology)

GOG **:** Jinekolojik Onkoloji Grubu (Gynecologic Oncology Group)

PORTEC **:** Endometrium kanserinde post operatif radyoterapi (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma)

ABS **:** Amerikan Brakiterapi Derneği (American Brachytherapy Society)

ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR)

En yoğun zamanında dahi uzmanlık tezimi hazırlamamda yardımcı ve destek olan, tüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Nur Demiral'a;

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, zor şartlarda dahi yönetici olarak samimi ve dostane tarzından ödün vermeden yeni imkanlar sunmak için uğraşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fadime Akman'a;

Her zaman yakın ilgi ve desteklerini hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Rıza Çetingöz, Prof. Dr. İlknur Bilkay Görken ve Doç. Dr. Zümre Arıcan Alıcıkuş'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, bilgi, tecrübe ve fikirlerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan kıymetli uzmanlarımız Öğr. Gör. Dr. Oğuz Çetinayak, Öğr. Gör. Dr. Cenk Umay, Öğr. Gör. Dr. Barbaros Aydın, Uzm. Dr. Nesrin Aktürk, Uzm. Dr. M.Murat Akın' a;

Asistanlık süresince aynı kaderi paylaştığım, bu süreçte sevgi ve saygıya dayalı iletişimimizi hep sürdürdüğümüz asistan arkadaşlarım Dr. Okan Özdemir, Dr. Meltem Kırlı, Dr. Ahmet Kuru' ya;

Tez çalışmama zaman ayıran, katkı ve desteğini esirgemeyen Uzm. Fiz. Recep Kandemir, Uzm. Fiz. Şeyda Kınay'a;

Tez çalışmama zaman ayırarak katkıda bulunan Prof. Dr. Funda Obuz'a;

Mesleki hayatımda bana destek oldukları, dostça ve keyifli bir çalışma ortamı yarattıkları için ayrı ayrı tüm çalışma arkadaşlarıma minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşamım boyunca attığım her adımda yanımda olan ve sağlamış oldukları her türlü destekten ötürü rahmetli babam Mehmet Er ve sevgili annem Fatma Er ile abilerim Kürşat, Hakan, İbrahim Er'e;

Özellikle bu yoğun dönemde desteğini esirgemeyen, beni her zaman motive eden sevgili eşim Rahime ve kızım Melis'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET:

ÜÇ-BOYUTLU HDR VAJİNAL KAF BRAKİTERAPİSİNDE MESANE DOLULUK MİKTARININ NORMAL DOKU DOZLARI ÜZERİNE ETKİSİ

İlhami Er

Dokuz Eylül Üniversitesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

İnciraltı-İzmir

drilhamier@hotmail.com

Amaç: Çalışmamızda; yüksek doz hızlı (HDR) üç-boyutlu (3-B) vajinal kaf (VK) brakiterapi'sinde (BRT) mesanenin 50 cc doluluk miktarı ile 150 cc doluluk miktarı durumlarında riskli organların (mesane, rektum, sigmoid ve barsak) doz-volüm parametrelerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç–Yöntem: Mart 2015 ve Ağustos 2015 arasında DEÜTF Radyasyon Onkolojisi AD'da jinekolojik malignite tanısı ile postoperatif pelvik eksternal radyoterapi (RT) + 3-B HDR VK-BRT uygulanmış histerektomili 8 hastanın tedavi verileri incelendi. Retrospektif olarak hastaların Bilgisayarlı Tomografi (BT) kesitsel görüntüleri kullanıldı; bu kesitler üzerinde yeniden konturlama yapıldıktan sonra planlama tekrarlandı. Hastaların tümünde silindir ("stump" aplikatörü) kullanılarak 1/3 proksimal vajen tedavi edilmişti. Doz, vajinal mukozadan (silindir yüzeyi) 0.5 cm derinliğe reçete edilmişti. Hastalarda toplam 18 Gy (3x6Gy) BRT uygulanmıştı.

Retrospektif olarak mesane, rektum, sigmoid, barsak ve klinik hedef volüm (CTV) 3-B olarak yeniden konturlandı. Konturlama işlemi bittikten sonra planlama; medikal fizik uzmanı tarafından BRT tedavi planlama sistemi ile yapıldı. Planlama sisteminde elde edilen doz volüm histogramlarından mesane için dozun %50'sini alan volüm (V%50), volümün %50'sinin aldığı doz (D%50), en yüksek doz alan 2 cm3 volümün aldığı

minimum doz (D2cc), rektum için D2cc, sigmoid için D2cc, barsak için ise D%50 ve D2cc değerleri kaydedildi. Mesanenin 50cc doluluk miktarı ile 150cc doluluk miktarı durumlarında yukarıdaki parametrelerin ikili karşılaştırılması yapıldı.

SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak farklı mesane doluluk miktarlarının karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed-Rank Testi uygulandı.

Bulgular: Mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması durumunda mesane D%50 azalırken (p=0.012), D2cc artmaktadır (p=0.025). Rektum D2cc mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması durumunda artma eğilimindedir (p=0.05). Barsak D%50 ise mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması durumunda azalmaktadır (p=0.012)

Sonuç: Mesane ve özellikle barsak D%50 parametresinin anlamlı düzeyde azalması 3-B VK-BRT'de mesaneyi 50 cc yerine 150 cc ile doldurmayı desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Üç-boyutlu vajinal kaf brakiterapi, mesane doluluğu, normal doku dozu

THE EFFECT OF THE AMOUNT OF BLADDER FILLING ON NORMAL TISSUE DOSES IN THREE-DIMENSIONAL HDR VAGINAL VAULT BRACHYTHERAPY

ABSTRACT:

Purpose: In this study, it was aimed to compare the dose volume parameters of organs at risk for the bladder filling of 50 cc versus 150 cc in high dose rate (HDR) three-dimensional (3-D) vaginal cuff (VC) brachytherapy (BRT).

Materials and Methods: The treatment data of 8 hysterectomized patients with gynecological malignancy who received postoperative pelvic external radiotherapy (RT) + 3-D HDR VC-BRT between March 2015 and August 2015 were analyzed. Retrospectively, computerized tomography (CT) sectional images were used for the study; recontouring was performed on these images and the treatment plans were formed again. Proximal 1/3 vagina had been treated in all patients using cylinder. The dose had been prescribed to the 0.5 cm depth from the vaginal mucosa (cylinder surface). A total dose of 18 Gy (3X6Gy) BRT had been performed.

Bladder, rectum, sigmoid, bowel and CTV clinical target volume (CTV) were recontoured 3-D retrospectively. Afterwards, treatment planning was performed by the medical physicisit using BRT treatment planning system. Bladder V50%, D50% and D2cc, rectum D2cc, sigmoid D2cc, bowel D50% and D2cc were recorded from the dose-volume histograms obtained in the treatment planning system. Paired comparisons were made for the parameters above for the bladder filling of 50 cc versus 150 cc. Different bladder fillings were compared using Wilcoxon Signed-Rank Test in the SPSS 15.0 statistics program.

Results: Bladder D50% decreases (p=0.012) while bladder D2cc increases (p=0.025) in case of 150 cc bladder filling instead of 50 cc. Rectum D2cc shows a statistical trend for increase (p=0.05), however bowel D50% decreases (p=0.012) in 150 cc bladder filling compared to 50cc.

Conclusion: The statistically significant decrease in bladder and especially bowel D50% parameters supports filling bladder with 150 cc instead of 50 cc in 3-D VC-BRT.

Key Words: three-dimensional vaginal cuff brachytherapy, bladder filling, normal tissue dose

1. GİRİŞ VE AMAÇ

ABD'deki İzlem, Epidemiyoloji ve Son Durum Sonuçları (SEER) Programı 2010-2012 verilerine göre, hayatlarının bir döneminde kadınların yaklaşık % 2.8'i, % 1.3'ü, % 0.6 ve % 0.3'ü sırasıyla endometrium, over, serviks ve vulva kanseri tanısı almış olacaktır (1). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı 2011 yılı istatistiklerine göre kadınların yaklaşık %5.6 ve %2.5'i sırasıyla endometrium ve serviks kanseri tanısı almıştır (2).

Radyoterapide (RT) kısa mesafeden tedavi anlamına gelen brakiterapi (BRT)'de radyoaktif kaynaklar tümörlü bölgenin yakınına veya içine doğrudan ya da aplikatörler yardımı ile yerleştirilerek tümörde yüksek dozlara çıkılabilirken çevre dokulara düşük dozda kalınabilmektedir (3).

Jinekolojik tümörlerde üç-boyutlu (3-B) BRT son yıllarda giderek yaygınlaşan bir tedavi seçeneğidir. Serviks kanseri BRT'de tedavi planlamada 2-B BRT'nin 3-B BRT ile karşılaştırıldığında riskli organ dozlarını olduğundan daha az, hedef volüm kapsanma miktarını ise olduğundan daha fazla gösterdiği saptanmıştır (4). Bu durum, 3-B BRT planlama ile yerel kontrolün arttırılma ve rektum, sigmoid, barsak ve mesane gibi kritik organların yan etkilerinin azaltılma potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Jinekolojik 3-B BRT'de mesane doldurularak, barsakların yüksek doz bölgesinden uzaklaşması amaçlanmaktadır. Bunun nedeni özellikle ince barsakların radyasyona diğer barsak bölümlerine göre daha duyarlı olmasıdır. Radyasyona bağlı olarak barsaklarda erken dönemde görülebilen yan etkiler mukoza hasarı ve villus kaybına ikincil emilim bozukluğu ve ishal; geç dönemde rastlanan yan etkiler ise fistülizasyon, stenoz, obstrüksiyon ve nadiren perforasyondur.

Serviks kanseri definitif tedavisinin bileşeni olarak uygulanan BRT'de mesane doluluğunun normal doku dozlarına etkisi konusunda yeterli bilgi birikimi olmakla birlikte, uterus alındığı için barsakların pelvis içine düştüğü opere jinekolojik kanserli hastalarda uygulanan vajinal kaf (VK) BRT'sinde mesane doluluğunun normal doku dozlarına etkisini inceleyen daha az sayıda çalışma vardır (5-9).

Bu çalışmaların çoğunda mesane 180 cc - 945 cc arası değişen miktarlarda doldurularak boş mesane ile karşılaştırılmıştır (5,6,7,9). Çalışmaların bazılarında mesanenin doldurulmasıyla mesane D2cc artmış (5,7,9), ancak rektum ve sigmoid D2cc değişmemiştir (5,6,7,9). Çalışmalardan bazılarında mesanenin doldurulmasıyla barsaklar yukarıya doğru itilmiş; bunun sonucunda barsak D2cc azalmıştır (5,6).

Boş mesaneyi dolu mesane ile karşılaştıran yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak Hoskin ve Vidler, mesaneyi değişik volümlerde (35, 70, 100 ml) doldurarak, normal doku dozlarını değerlendirmişlerdir. Onlar 100 ml mesane doluluğunda; yüksek doz tedavi sahasındaki ince barsak miktarında boş mesaneye kıyasla % 57.5 azalma saptamışlardır. Bu çalışmada yüksek doz hızlı (HDR)-VK BRT'nin en az 100 ml mesane volümü ile uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır (8).

Çalışmamızda postoperatif eksternal pelvik RT sonrasında 3-B VK BRT uygulanan jinekolojik malignitesi olan hastalarda mesanenin Avrupa Radyasyon Onkolojisi Derneği-Avrupa Brakiterapi Grubu'nun (GEC-ESTRO) 2006'da (10) yayınlanan önerilerinde belirtilen 50 cc doluluk miktarı ile Hoskin ve ark.'larının (8) çalışmasında önerilen 100 cc üzerinde bir değer olan 150 cc doluluk miktarı karşılaştırıldı. Çalışmamızda; mesanenin 50 cc doluluk miktarı ile 150 cc doluluk miktarı durumlarında normal dokuların doz-volüm parametrelerinin (mesane için dozun %50'sini alan volüm (V%50), volümün %50'sinin aldığı doz (D%50), en yüksek doz alan 2 cm3 volümün aldığı minimum doz (D2cc); rektum ve sigmoid için D2cc; barsak için D%50 ve D2cc) ikili karşılaştırılması yapıldı ve hangi doluluk miktarının daha avantajlı olduğunun bulunması amaçlandı.

Boş mesane ile dolu mesane karşılaştırmasından farklı olarak, biri > 100 ml olmak üzere iki farklı mesane doluluk miktarını karşılaştırarak hangi doluluk miktarının normal dokular açısından avantajlı olduğunu ortaya koymaya çalışan ilk araştırma olduğu için çalışma önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

RT, kanser ve bazı benign hastalıkları çeşitli enerji ve tipteki iyonizan radyasyonu kullanarak tedavi etmeyi amaçlayan klinik tedavi modalitesidir. RT uygulamaları, eksternal (tedavi aygıtlarıyla vücut dışından) (Şekil 1) veya internal (tümöre yakından RT uygulayabilmek amacıyla vücut boşluklarına, yüzeylerine ya da doku içine geçici ya da kalıcı radyoaktif kaynak yerleştirilerek) (Şekil 2) (BRT) olarak yapılmaktadır. Kanser tedavisinde RT, yerel tümör kontrolünü sağlamak, subklinik hastalığı kontrol etmek, sağkalımı artırmak amacıyla tek başına veya eşzamanlı kemoterapi (KT) ile birlikte definitif, neoadjuvan ya da adjuvan olarak uygulanır. Bunun yanı sıra, kanama, obstruksiyon, ağrı gibi semptomları olup yaşam beklentisi az olan hastalarda semptomların hafifletilmesini sağlamak ve yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla palyatif olarak da uygulanmaktadır (11-13).





Şekil 1. Eksternal radyoterapi (ERT) cihazı **Şekil 2.** BRT cihazı

RT'de temel amaç, tümörü yok etmek için tümöre maksimum dozu verirken, normal dokuları koruyabilmek için çevre normal dokuda dozu minimum düzeye indirebilmektir. Son 20 yılda hızla ilerleyen teknoloji ve bilgi birikimi sayesinde, iki-boyutlu (2-B) tedavilerden, 3-B konformal (3-B KRT), yoğunluk ayarlı (YART) ve görüntü kılavuzluğunda RT uygulamalarına hızlı bir geçiş olmuştur. Günümüzde hızla gelişen bu teknolojik ilerlemeler sayesinde RT'nin temel amacına ulaşmamız kolaylaşmaktadır.

2.1. Jinekolojik tümörlerin tedavisinde RT'nin rolü

Jinekolojik tümörlerin tedavisinde RT çok önemli role sahiptir (14-16).

Erken evre, düşük dereceli endometrium kanserinde sadece total abdominal histerektomi (TAH) ve bilateral salpingo-ooferektomi (BSO) yeterli olabilir. Diğer olgularda standart yaklaşım evreleme cerrahisi olup TAH+BSO yanısıra periton sitolojisi ve pelvik/paraaortik lenf nodu diseksiyonunu içerir. Cerrahi sonrası evre ve patolojik risk faktörlerine göre adjuvan tedavi planlanır. Adjuvan tedavi olarak pelvik ve/ veya paraaortik alanı içeren eksternal RT (ERT), vajen kafına (VK) yönelik brakiterapi (BRT), nadiren tüm abdomen RT'si, KT ve hormonoterapi uygulanabilir. Cerrahiye uygun olmayan ya da tıbbi nedenlerle cerrahi yapılamayan olgulara preoperatif ya da definitif RT (pelvik RT±BRT) verilebilir. Metastatik hastalıkta primer tedavi KT'dir. Palyasyon gerektiren semptomu olan olgulara ise palyatif RT uygulanabilir (17).

Endometrium kanserinde cerrahi sonrası patolojik risk faktörlerinin varlığı ve yineleme paterni dikkate alınarak RT planlanır. Adjuvan tedavi planlamasında hastalar uterusa sınırlı hastalık, serviks tutulumu gösteren hastalık ve uterus dışına çıkmış hastalık olarak 3 grupta değerlendirilir. Tam cerrahi evreleme yapılmış ve uterusa sınırlı hastalıkta derin miyometrial invazyonu olmayan, düşük dereceli tümörü olan hastalara adjuvan tedavi planlanmaz. Uterusa sınırlı ancak yüksek dereceli veya derin miyometrial invazyonu olan hastalarda adjuvan vajinal BRT ve/veya pelvik RT

uygulanır. Serviks tutulumu olan hastalarda benzer şekilde pelvik RT ve VK BRT uygulanır. Uterus dışına çıkmış yerel ileri evre hastalık varlığında cerrahi sonrası adjuvan RT ve KT kombinasyonu önerilmektedir. Pelvik lenf nodu metastazı olan olgulara tek başına pelvik RT, paraaortik lenf nodu metastazı olan olgulara ise pelvik ve paraaortik alanı içeren geniş alan RT'si uygulanır. Servikal stromal invazyon veya vajinal tutulum varlığında tedaviye vajinal BRT eklenmelidir (17).

Serviks kanserinde seçilecek olan tedavi modalitesi hastalığın evresine bağlı olarak değişmektedir. RT, erken evrelerde tek başına (cerrahiye alternatif olarak) ya da cerrahiye adjuvan olarak uygulanabilirken; yerel ileri evrelerde eşzamanlı kemoradyoterapi'nin (KRT) primer tedavi modalitesi olarak etkinliği pek çok prospektif randomize çalışmalar ışığında elde edilen bilgiler doğrultusunda kabul edilmiştir (18-22).

2.1.1 Jinekolojik tümörlerin tedavisinde BRT'nin rolü

Endometrium kanserinin tedavisinde, cerrahi yapılmış, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) evreleme sistemine göre erken evre olup, yüksek risk faktörleri bulunan olgularda sıklıkla tek başına BRT adjuvan tedavide kullanılabilirken; daha ileri evre tümörlerde adjuvan tedavide BRT, ERT ile kombine olarak kullanılmaktadır.

Serviks kanserinde ise, seçilecek olan tedavi modalitesi hastalığın evresine bağlı olarak değişmektedir. BRT erken evre hastalıkta tek başına ya da ERT ile birlikte uygulanırken, opere hastalarda cerrahiye adjuvan olarak ERT ile birlikte kullanılır. Yerel ileri evre hastalıkta ise eşzamanlı KT ile ERT sonrası BRT primer tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir (23).

RT primer ve yineleme yapmış vajen kanserlerinde en önemli tedavi seçeneğidir. Vajinal kanserli hastalarda BRT definitif RT'nin vazgeçilmez bir parçasıdır (24). Vajenin mukozası yüksek doz RT'ye dayanıklıdır. Erken evrede cerrahi tedavi

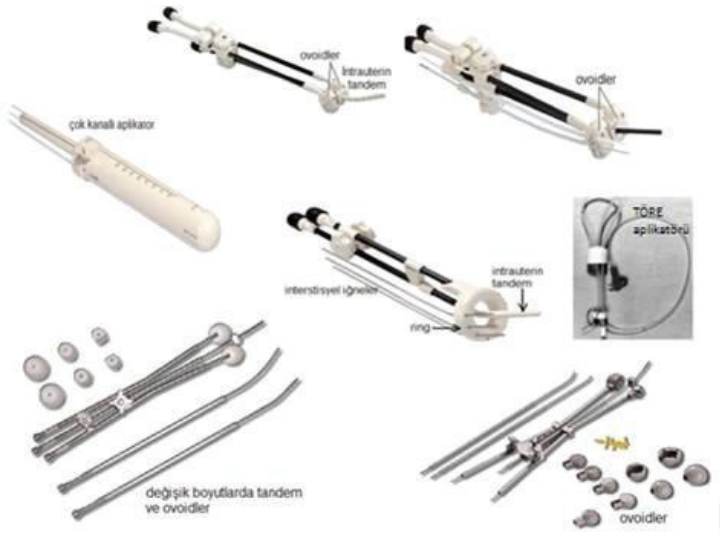
uygulanmakla birlikte sıklıkla yerel ileri evrede tanı konulmakta ve bu nedenle hastalar cerrahi şansını yitirmektedir. İnsitu kanser ve evre I hastalarda cerrahiye alternatif olarak BRT seçilebilir. Erken evre hastalarda, cerrahi sonrasında mikroskobik kalıntı tümör varlığında adjuvan RT tercih edilir. Yerel ileri evre hastalarda ise ERT + vajen mukozasına yönelik BRT uygulanmaktadır (24, 25).

Jinekolojik kanserlerin vajinal yinelemelerinde genellikle ERT ve BRT kombinasyonu kullanılır. Vajinal yinelemelerde lezyon “bulky” değil ise BRT yalnızca intrakaviter olarak uygulanmalıdır. “Bulky” hastalık varlığında interstisyel BRT, intrakaviter BRT ile birlikte kullanılmalıdır (3).

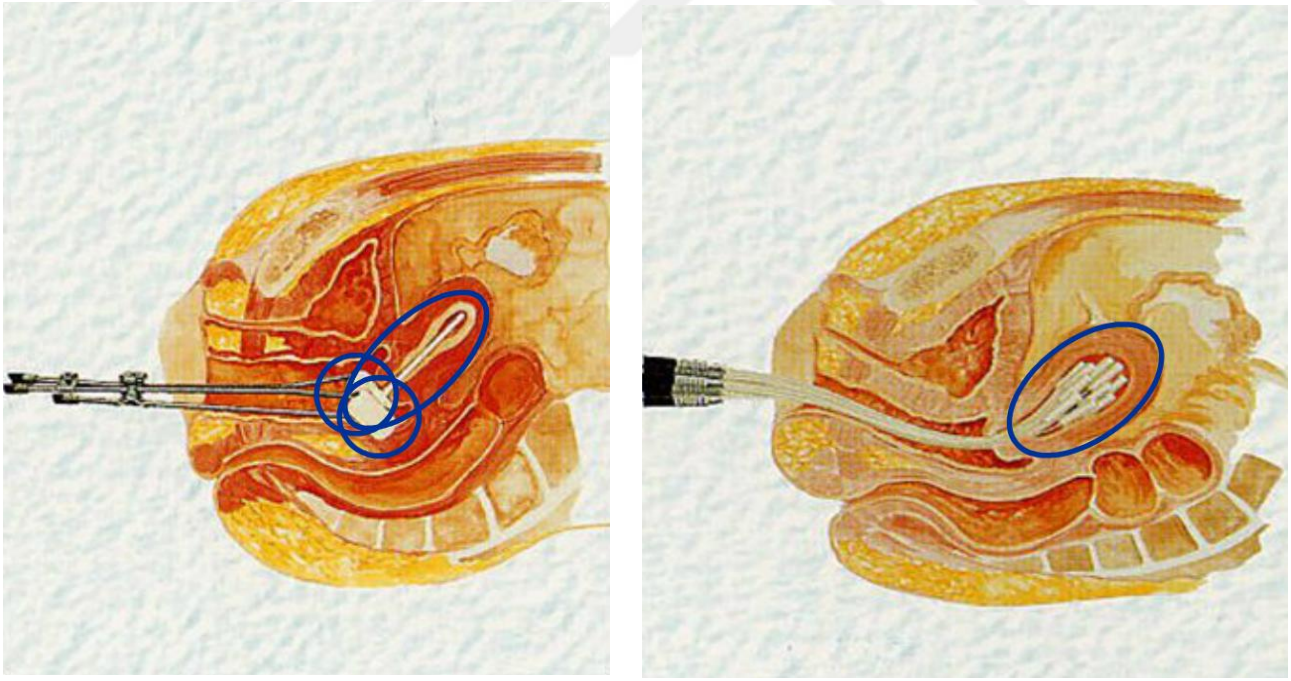
2.1.2 BRT ile ilgili genel özellikler

BRT’nin ERT’den farkı, ışınlamanın organ içine yerleştirilen radyoaktif kaynaklar aracılığı ile gerçekleştirilmesidir. BRT’de ters kare kanununa göre radyoaktif kaynaklardan uzaklaşıldıkça hızlı doz düşmesi olur, böylece kaynağın içine veya yakınına yerleştirildiği tümör bölgesine yüksek doz verilirken, çevre normal dokuların korunması mümkün olmaktadır.

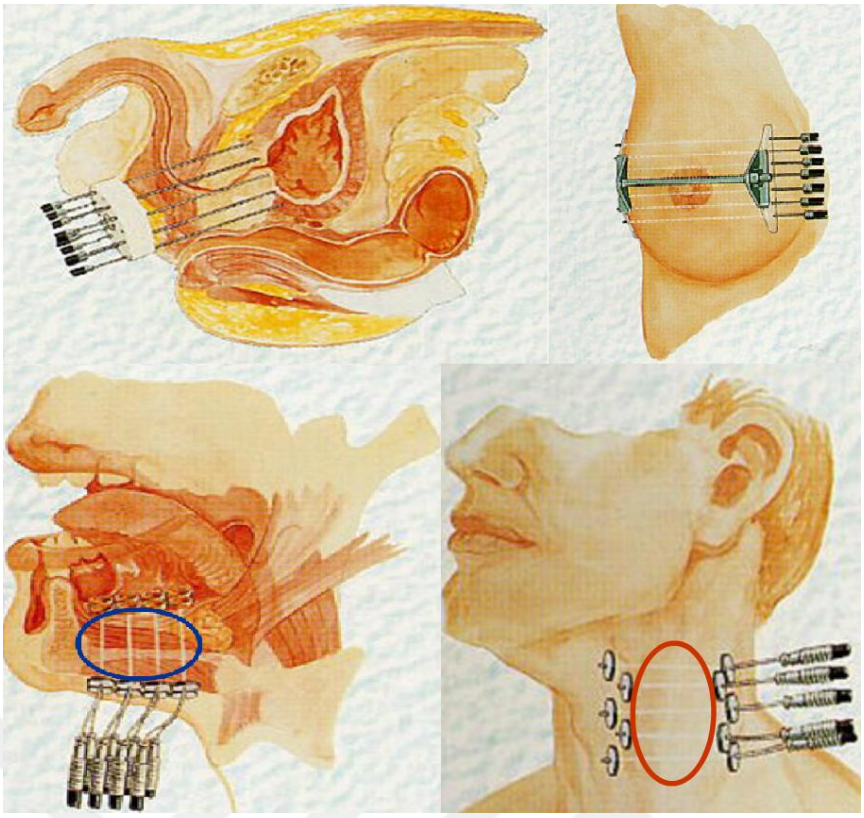
BRT, hedef volüme kaynak yerleştirme tekniklerine (interstisyel, plesioterapi (intraluminal, intrakaviter, intravasküler veya yüzey(mold))) (Şekil 3a-f), implant tiplerine (kalıcı veya geçici), kaynak yükleme teknolojilerine (önceden yüklemeli, elle sonradan yüklemeli veya uzaktan kumandalı-sonradan yüklemeli) veya doz hızlarına göre (düşük, orta ve yüksek doz hızlı) sınıflandırılmaktadır. İntrakaviter-intraluminal BRT’de, vücudun anatomik kavitelerine veya lümenlerine yerleştirilen aplikatörlere sonradan radyoaktif kaynaklar gönderilir. İntrakaviter BRT uygulama kolaylığı, sıklıkla genel anestezi gerektirmemesi nedeni ile başta jinekolojik tümörler olmak üzere klinikte en sık kullanılan BRT yöntemidir.



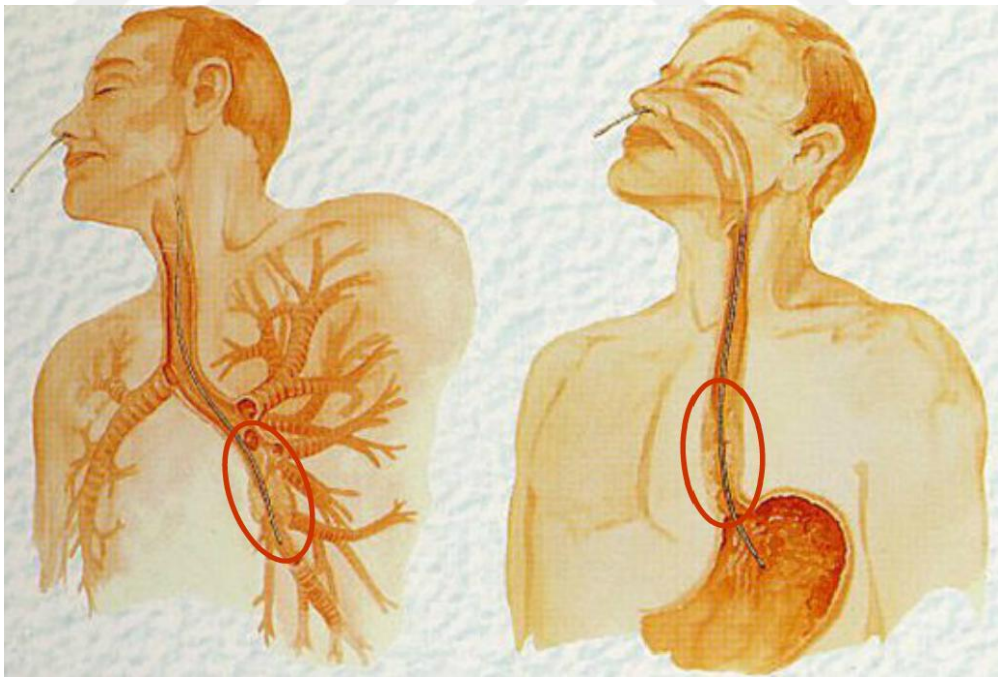
Şekil 3a. İntrakaviter tedavide kullanılan çeşitli aplikatörler (26)



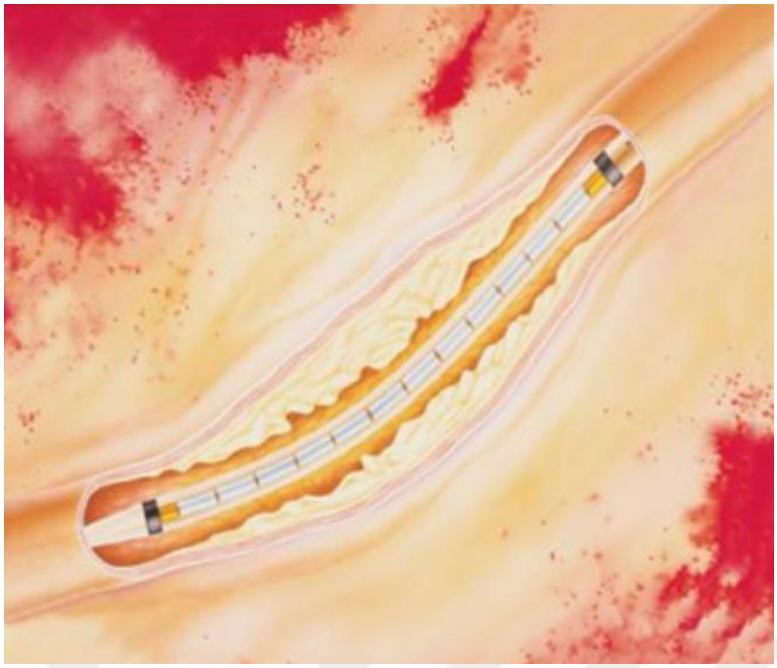
Şekil 3b. İntrakaviter jinekolojik BRT uygulamaları (27)



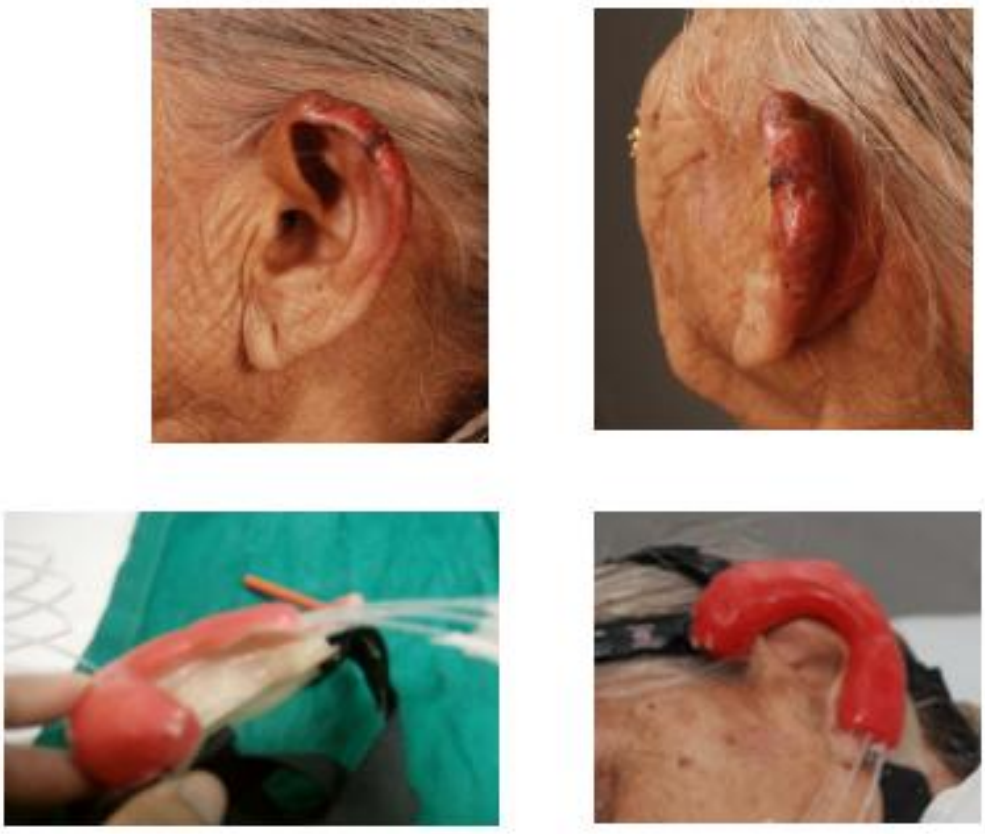
Şekil 3c. İnterstisyel BRT uygulamaları (27)



Şekil 3d. İntraluminal BRT uygulamaları (27).



Şekil 3e. İntravasküler BRT uygulaması (28)



Şekil 3f. Mold uygulaması (29)

Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komitesi (ICRU) 38 no'lu raporuna göre, BRT radyoaktif kaynağın aktivitesine göre düşük, orta ve yüksek doz hızlı olarak üçe ayrılır (30). Düşük doz hızlı (LDR) BRT'de doz hızı 0.4-2 Gray (Gy)/saattir ve tedavi süresi 24-144 saat arasında değişmektedir. Orta doz hızlı (MDR) BRT'de doz hızı 2-12 Gy/saattir ve tedavi ortalama 6-8 saat arasında sürmektedir. HDR BRT'de doz hızı >12 Gy/saattir. Tedavi dakikalar içinde sonlanmakta ve genelde 4-6 fraksiyon halinde uygulanmaktadır. Genellikle İridyum-192 (Ir-192) ve Kobalt-60 (Co-60) radyoaktif kaynaklarından yararlanılır. Hospitalizasyon gerektirmemesi ve tedavi süresinin kısalığı HDR BRT'nin en önemli avantajlardır.

BRT uygulaması sırasında hastanın anatomisi ve tümörüne en uygun aplikatörün seçilmesi gerekmektedir. Bunun nedeni uygun aplikatör seçiminin yerel kontrolü arttırırken tedaviye bağlı gelişen yan etkileri azaltabilmesidir (31, 32).

2.1.3 Vajinal kaf brakiterapisi

Endometrium kanseri için standart tedavi; TAH+BSO±lenf nodu diseksiyonudur. Adjuvan ERT ve / veya BRT (genellikle postoperatif) seçilmiş hastalarda adjuvan tedavide tamamlayıcı unsurlardır ve inoperabl veya yineleyen endometrium kanserlerinin tedavisinde önemli bir modalitedir. Endometrium kanseri için ERT olmadan tek başına postoperatif VK BRT kullanımı, son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (33). Son dönemlerde yapılan postoperatif RT çalışmasında; erken evre postoperatif endometrium kanseri hastalarında ERT ile VK BRT karşılaştırılmıştır. Çalışmada; VK BRT'nin yerel yineleme ve uzak metastaz açısından ERT ile benzer olduğu ortaya konulmuştur (34). Serviks kanserinde de postoperatif VK BRT genellikle ERT ile birlikte uygulanmaktadır.

2.1.3.1 Hasta seçimi

2.1.3.1.1 Endometrium kanseri

Adjuvan RT'nin Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) (35), Endometrium kanserinde post operatif radyoterapi (PORTEC) (36) ve Norveç (37) çalışmalarında da gösterilmiş olduğu

gibi genel sağkalıma katkısı olmadığı, sadece izole yerel yinelemeleri azalttığı belirtilmiştir.

Yerel ve bölgesel yineleme açısından orta - yüksek riskli endometrium kanseri tanılı hastalarda postoperatif RT randomize çalışmasında; pelvik ERT yalnız VK BRT ile karşılaştırılmıştır (34). Orta - yüksek risk ölçütleri; yaş ≥ 60, evre IC (FIGO 1988 evrelemesi: > % 50 miyometrial invazyon) derece 1-2, evre IB (FIGO 1988 evrelemesi: < % 50 miyometrial invazyon) derece 3 ve evre IIA (derece 3 ve > % 50 miyometrial invazyon hariç) idi. Hastaların yaklaşık % 80'inin derece 1 olduğu bu çalışmada yalnız VK BRT ve ERT'de görülen yineleme oranlarının benzer olduğu saptandı (vajinal yineleme(% 1.6 vs% 1.8); yerel – bölgesel yineleme (pelvik, vajinal, her ikisi)(% 2.1 vs% 5.1)) (34).

Adjuvan tedavi için hasta seçimi risk faktörleri değerlendirilerek yapılmalıdır. Yaş, histolojik derece, miyometrial invazyon, LVAİ, tümör boyutu, lenf nodu durumu, serviks veya vajinaya tümör invazyonu, cerrahi evreleme varlığı ve yeterliliği, komorbiditeler dikkate alınmalıdır (38, 39).

Farklı merkezlerde tedavi seçenekleri değişik olmakla beraber, günümüzde erken evre (FIGO evre I) endometrium kanseri tanılı, tam cerrahi evreleme yapılmış, uterusa sınırlı hastalığı olan ve olumsuz risk faktörlerine (miyometrial invazyon derinliği, tümörün derecesi, hastanın yaşı ≥60, LVAİ, tümör çapı>3cm) sahip hastalarda tek başına adjuvan VK BRT önerilmektedir. Servikal stromal invazyon saptanan FIGO evreleme sistemine göre evre II hastalarda tam bir cerrahi evreleme yapılmış ise pelvik ERT ± VK BRT önerilmektedir. Evre II derece 2 ve 3 hastalıkta adjuvan pelvik RT'ye mutlaka BRT eklenmesi gereklidir (38).

PORTEC II çalışmasında ERT uygulanan hastalarda diyare ve diğer ince barsak semptomlarının VK BRT uygulanan hastalara göre anlamlı olarak daha sık rastlandığı, bu nedenle ERT uygulanan hastaların günlük aktivite ve sosyal fonksiyonlarında kısıtlamalar olduğu, dolayısı ile VK BRT uygulanan hastalarda yaşam kalitesinin daha iyi

olduğu bildirilmiştir (40).

Yerel yineleme yapmış endometrium kanseri genellikle ERT ve VK BRT kombinasyonu ile tedavi edilir. BRT tekniğinin (interstisyel vs intrakaviter) seçimi vajinal duvar invazyon derinliği ve hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Vajinal yinelemenin daha yüzeysel (<5 mm) olduğu seçilmiş hastalarda, intrakaviter VK BRT tek başına uygulanabilir (39). Lezyonlar 5 mm veya daha fazla bir derinliğe ulaşmış ise, interstisyel BRT intrakaviter BRT'e göre daha yeterli tümör dozu sağlar. Bazı çalışmalarda, ERT ve VK BRT kombinasyon tedavisi ile tümör kontrol oranı yüksektir ve seçilmiş hasta grubunda kür oranının % 50'nin üstünde olduğu bildirilmiştir; bu nedenle ERT ve VK BRT kombinasyon tedavisi genellikle tercih edilir (41, 42).

Endometrium 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. Yineleme paterni göz önüne alındığında erken evre hastalığı olan ve vajinal tutulum olmayan hastalarda üst 1/3 vajen hedef volüm iken; vajen tutulumu olan ya da yüksek dereceli tümörü olan hastalarda tüm vajen hedef volüm olarak seçilebilir.

2.1.3.1.2 Serviks kanseri

Serviks kanseri için adjuvan VK BRT kullanımı tipik olarak ERT sonrası "boost" (ek doz) amaçlı kullanılmaktadır. Standart radikal histerektomi yapılmayan hastalar; pelvik RT ± VK BRT açısından değerlendirilmelidir. Radikal histerektomi sonrası VK BRT endikasyonlarında net bir görüş birliği yoktur. Radikal histerektomide, parametrium ve derin pelvik dokulara transvajinal geçişi sınırlamak amacıyla üst 1/3 vajen çıkarılır. Derin yerleşimli tümörlerde cerrahi sınır pozitifliğinde (parametrium, mesane veya rektum çevresi) tek başına VK BRT yeterli tedavi başarısı sağlayamaz (43).

Erken evre serviks kanserinde radikal histerektomi sonrasında parametrial tutulum,

cerrahi sınır pozitifliği ve lenf nodu metastazı faktörlerinden herhangi birinin var olması durumunda postoperatif eşzamanlı KT ile pelvik ERT uygulanması önerilir. Bu durumda pelvik RT'ye VK BRT'si de eklenebilir. Öte yandan bu faktörlerin tümü negatif iken; stromal invazyon, LVAİ ve tümör boyutu faktörlerinin kombinasyonunu içeren Sedlis ölçütlerinin (44-46) karşılanması durumunda ya da adenokarsinoma histolojisi varlığında postoperatif pelvik RT ± eşzamanlı KT önerilir (23).

2.1.3.2 Tedavi öncesi değerlendirme

Tek başına VK BRT, düşük/orta risk grubundaki hastalarda yan etkileri en aza indirerek yüksek tümör kontrolünü sağlayabilen bir tedavidir. Bu amaca ulaşmak için; mikroskobik hastalık riski taşıyan vajinal mukoza ve submukozal dokuları tedavi edecek optimal aplikatör ve dozimetri profilinin seçilmesi ve yan etki riskini artırabilecek faktörlerin farkında olunması gereklidir. Tedavi öncesi; tam bir pelvik muayene yapılmalı, VK iyileşmesinin tamamlandığından emin olunmalıdır. Ameliyattan sonra en az 4 hafta geçmeden adjuvan VK BRT genellikle yapılmaz. Laparoskopik ya da robotik destekli vajinal histerektomi kullanımı yara yeri iyileşmesini geciktirebilir. Bazen hastalık agresif ise, cerrahi ile RT aralığında tekrarlayabilir. Yineleme şüphesi varsa, tanıyı kesinleştirmek için biyopsi alınmalı ve alternatif bir tedavi planı geliştirilmelidir (39).

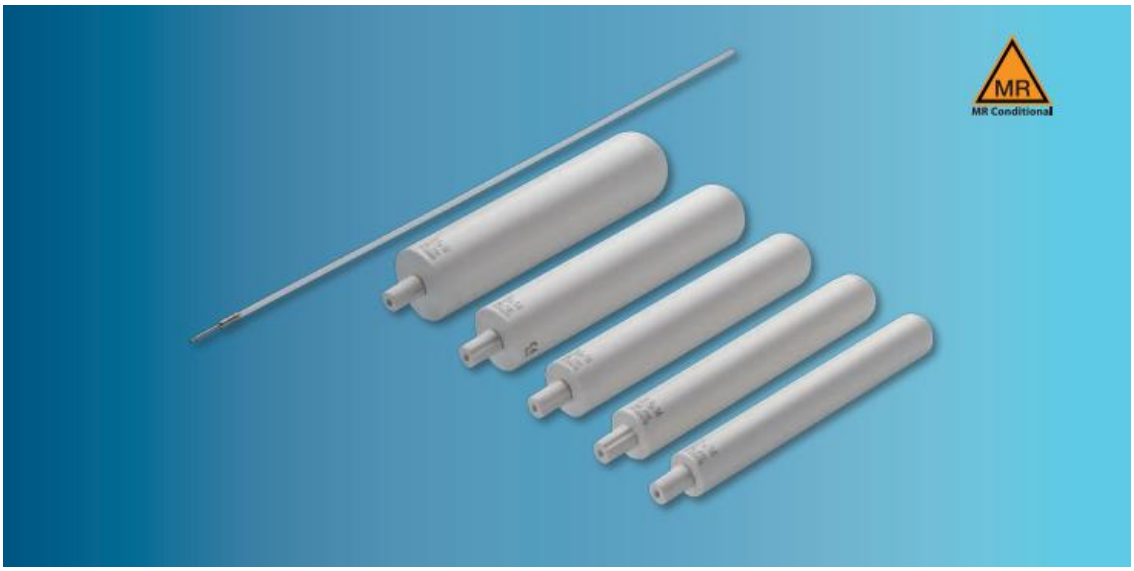
2.1.3.3 Aplikatörler

Vajinal silindir veya ovoid histerektomi sonrası VK BRT'de yaygın olarak kullanılır. VK BRT'de aplikatör seçimi hem tedavi eden kuruma hem de hasta özelliklerine bağımlıdır. Ovoid, vajenin sadece üst kısmını tedavi edebilir, vajinal silindir ise vajenin tamamının tedavi edilmesine olanak sağlar. Vajina şekli aplikatör seçimini belirleyen önemli bir etkendir. Birçok hastada, ameliyat sonrası vajina kabaca silindir şeklindedir ve uygun büyüklükte vajinal silindir ile yeterli tedavi edilebilir. Dar vajinası olan hastalarda vajinal silindirler tercih edilir. Silindir çapı çok küçük seçilirse, vajen mukozası ve aplikatör yüzeyi arasında hava boşlukları veya kıvrımlar oluşabilir ve bu bölgelerde hedef doku dozlarında düşüklük oluşabilir. Belirli bir vajinal doz için tek kanallı silindirin ovoide göre

mesane ve rektum dozlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir, ancak bu sorun, çok kanallı bir silindir ya da “stump” (VK) aplikatörü kullanılmasıyla azaltılabilir. Vajinal ovoidler arasındaki açıklık fazla ise VK apeksinin merkezinde doz düşümü oluşabilir; ovoid uygulamasında kullanılan “packing” e bağlı VK’ında doz heterojenitesi gelişebilir. Ayrıca ovoid vajen alt kısmını tedavi etmekte yetersiz kalır. Bu bağlamda, her aplikatör sisteminin kendine özgü avantaj ve kısıtlılıkları olduğu unutulmamalıdır (39).

2.1.3.3.1 Silindir

Amerikan Brakiterapi Derneği (ABS), VK BRT uygulanan kurumlarda değişik uzunluklarda ve çaplarda (2 - 4 cm) segmentli ya da segmentsiz vajinal silindir (Şekil 4a) bulunmasını önermektedir. Çoğu vajinal silindirlerde tek bir merkezi kanal vardır. Çok kanallı vajinal aplikatör, vajinal silindirin bir türüdür (47, 48). Bu aplikatör, bir merkezi kanal ve silindir yüzeyi boyunca altı çevresel kanal içerir. Santral ve periferik kanallar dozimetri kontrolünü arttırır ve tek doğrusal kaynağın vajinal apekste oluşturduğu anizotropiyi gidermede yardımcı olur. Kanalların farklı şekilde yüklenebilmesi izodoz eğrisinde farklı şekillendirmelere olanak sağlamaktadır. Bu tür çok kanallı aplikatörler ile hedef dozunda azalma olmadan mesane ve rektum dozunun düşürülebildiği gösterilmiştir (49).



Şekil 4a. Silindir (“stump” aplikatörü) (50)

2.1.3.3.2 Ovoid

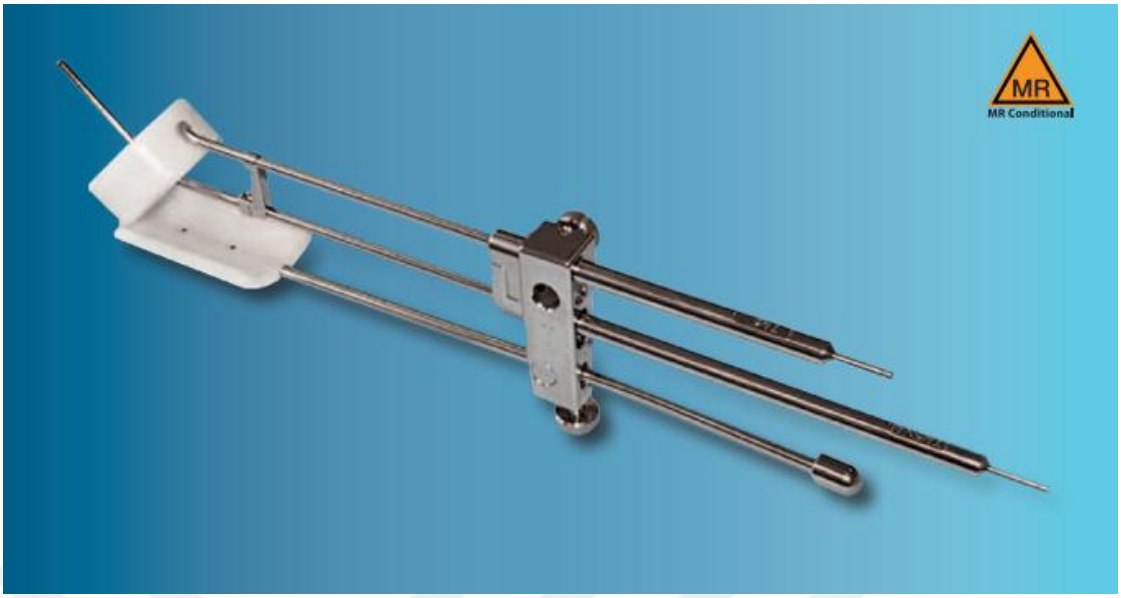
2-3 cm çapta Fletcher tipi vajinal ovoidler yanı sıra 2.5 ve 3 cm çapta Henschke tipi ovoidler kullanılmaktadır. İşlem sırasında mümkün olan en büyük boy ovoidlerin (Şekil 4b) seçilmesi önemlidir (39).



Şekil 4b. Ovoid (50)

2.1.3.3.3 Ring

Vajinal forniksler asimetrik ise veya geometrik olarak daha kolay olacaksa ring aplikatör (Şekil 4c) kullanılabilir (51, 52). Farklı çap (26 mm,30 mm,34 mm) ve eğimde (30°,45°,60°) halka şeklinde aplikatörlerdir.



Şekil 4c. Ring (50)

2.1.3.4 Brakiterapi teknikleri

Hastanın tedaviyi daha iyi tolere edebilmesini sağlamak için; tedavi sürecinin işlem öncesi ayrıntılı olarak anlatılması, aplikatörün kayganlaştırılması (xylocaine jel), işlemin perineal kasların gevşemesine fırsat verecek şekilde yavaşça uygulanması, işlem esnasında hastanın geri bildiriminin dinlenmesi, hastaya gevşeme tekniklerine yönelik eğitim verilmesi ve anksiyolitik, analjezik ya da gerekiyorsa ılımlı sedasyon ile premedikasyon yapılması önerilir. VK'a radyo-opak seed ya da klips yerleştirilmesi aplikatörün vajinal mukoza ile temas halinde olduğunu doğrulamak için kullanılabilir. Pelvik muayene, hasta için en uygun silindir boyutunu belirlemede faydalıdır. Hekim tarafından aplikatör yerleştirildikten sonra, aplikatörün dışarıdan sabitlenmesi planlama ile tedavi aralığında hareketi en aza indirmek için önerilir. Aplikatörün VK apeksi ile temasta olduğunu doğrulamak için tedavi öncesi görüntüleme yapılmalıdır. Vajina uzunluğunun ölçülmesi tedavi edilen vajina bölümünün yüzdesini saptamada yararlıdır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) simülasyon aplikatörle vajen mukozası arasında önemli bir hava boşluğu olmadığını ve aplikatörün VK'ı apeksi ile temas halinde olduğunu doğrulamada yardımcı olabilir (39).

2.1.3.4.1 Silindirin yerleştirilmesi

Uygun doz dağılımı sağlamak için vajinal mukoza ile aplikatör yüzeyi temas halinde olmalıdır. Aplikatör anatominin elverdiği ölçüde orta hatta yer almalıdır. Aplikatörün yatay konumda yerleştirilmesi mesane ve rektum dozlarını azaltabilir (39).

2.1.3.4.2 Ovoid/ring'in yerleştirilmesi

Rektum ve mesane gibi kritik organların mukozalarının aplikatörden uzaklaştırılması için rektal ekartör veya radyo-opak "packing" kullanılabilir. Ovoidler uygun bir şekilde birbirine sabitlendikten sonra packing işlemine geçilir. Rektal ekartör ve/veya "packing"in aplikatörleri vajinal apeksten uzaklaştırmadığının kontrol edilmesi önemlidir. Packing işlemine arkadan başlanması ve sonra ön tarafa yapılması tercih edilmektedir. İşlem sırasında hangi tarafa ne kadar packing yapıldığı, hangi boy ovoid/ring kullanıldığı mutlaka kaydedilmelidir (39).

2.1.3.5 Doz fraksiyonasyon şemaları

2.1.3.5.1 Tek başına brakiterapide doz fraksiyonasyon

BRT dozu; dozun tanımlandığı nokta, tedavi edilen vajen uzunluğu ve ERT varlığına bağlıdır. Tedavi edilen vajen volümü arttıkça daha fazla normal doku ışınlanacak olması fraksiyonasyon şeması seçiminde bir faktör olabilir. Genellikle uygulanan ERT dozu, tüm pelvise yönelik 45-50.4 Gy'dir. Yalnız BRT için önerilen toplam doz vajinal yüzeye 60 Gy LDR eşdeğeridir. Sık kullanılan bir fraksiyon şeması PORTEC-2 çalışmasında olduğu gibi vajina yüzeyinden 0.5 cm derinliğe tanımlanan 3x7 Gy'dir (34). Sorbe ve arkadaşları; 290 hastada 0.5 cm derinliğe tanımlanan 2.5 Gy x 6 fraksiyon ve 5 Gy x 6 fraksiyon dozlarını randomize bir çalışmada karşılaştırmışlardır. Her iki kolda yalnızca 1 vajinal yineleme izlenmiştir. Yüksek fraksiyon dozu uygulanan hastalarda vajinal kısalmada artış gözlendi (53).

2.1.3.5.2 “Boost” doz fraksiyon şemaları

VK BRT “boost” olarak uygulandığında, vajinal yüzey LDR eşdeğer dozu (ERT+ VK BRT) genellikle 70 Gy civarıdır. Sık kullanılan HDR şemaları; 45 Gy ERT + 6 Gy x 3 fraksiyon HDR BRT “boost” (Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) 0921 endometrium kanseri rejimi) (54) veya 50.4 Gy ERT + 6 Gy x 2 fraksiyon HDR BRT “boost”dur (RTOG 0418 endometrium kanseri rejimi) (39, 55). Pozitif cerrahi sınır veya yinelemede LDR eşdeğeri olarak 70-80 Gy’e çıkılmalıdır (42). LDR-HDR doz dönüşümleri lineer kuadratik model kullanılarak yapılabilir (56).

2.1.3.6 Doz tanımlaması ve zamanlaması

Rutin olarak, vajinanın proksimal 3-5 cm’lik kısmının tedavi edilmesi önerilir. Papiller seröz ve / veya berrak hücreli histolojide, derece 3 hastalıkta ve yaygın LVAİ durumunda distal vajinal yineleme riski arttığı için tüm vajinal kanalın tedavi edilmesi düşünülebilir. Ancak, klinisyenlerin çoğu genellikle tedavi edilen vajinal kanal uzunluğunu sınırlamaktadır (33). HDR’de doz tanımlaması vajinal yüzeye ya da 0.5 cm derinliğe yapılmalıdır. Vajinal yüzeylerde lenfatik kanalların derinliğini değerlendiren patolojik çalışmalar, yaklaşık % 95’inin ilk 3 mm içinde yer aldığını göstermiştir (57). Bu nedenle dozun 0.5 cm derinliğe tanımlanması durumunda yeterli güvenlik payıyla vajen ışınlanmış olacaktır. ABS vajenin yüzeyindeki dozun yanı sıra 0.5 cm derinlikte aldığı dozun da bildirilmesini önermektedir. HDR kullanırken normal doku toleransı izin veriyorsa, tedavinin haftada birden fazla uygulanması önerilmekte ancak her gün ardışık olarak BRT uygulanması uygun görülmemektedir (39).

2.1.3.7 Doz preskripsiyonu

ABS; tedavi bölgesi, radyonüklidin adı, tanımlanan fraksiyon dozu, toplam doz ve fraksiyonasyon şemasını belirten net, tarihli, imzalanmış yazılı bir yönerge olmasını önerir. Absorbe doz için reçete edilen nokta açık ve net ifade edilmelidir. Aplikatör tipi, optimizasyon noktaları (HDR), optimizasyon yöntemi (HDR), “dwell” pozisyonlarının

sayısı (HDR), görece “dwell” ağırlıkları (HDR) ve izodoz dağılımı dokümante edilmelidir. Buna ek olarak, komşu normal doku (özellikle mesane ve rektum) dozlarının kaydedilmesi önemlidir (39).

2.1.3.8 Lokalizasyon

Lokalizasyon yöntemleri; taşınabilir röntgen ünitesi, konvansiyonel RT simülatörü, BT veya MR görüntülemeyi içermektedir. BT simülasyon; riskli VK, vajinal aplikatör ve normal doku ve organların daha iyi tanımlanmasını sağlar (58, 59).

2.1.3.9 Dozimetri (HDR)

Sabit geometriye sahip aplikatörlerde her fraksiyon için bireyselleştirilmiş tedavi planları hesaplamak gerekli olmayabilir. Tedavi planı her hasta için bir kez hesaplanır ve tüm fraksiyonlar için aynı plan kullanılır (60). Fraksiyonlar arasında aplikatör konumundaki potansiyel değişkenlik göz önüne alındığında, aplikatörün vajen içinde rektum ve mesaneye yakınlık açısından aynı pozisyonda olduğundan emin olmak için görüntüleme tetkikleri (grafi, BT) ile kontrol önerilir.

2.1.3.10 Optimizasyon (HDR)

Hedef volümü en iyi saran doz dağılımını elde etmek için, HDR “dwell” pozisyonu veya “dwell” süresi ya da her ikisinin değiştirilmesi optimizasyon olarak tanımlanır. Optimizasyon algoritması ve optimizasyon noktalarının seçimi doz dağılımını etkiler. Apekste optimizasyon noktaları olmadan sadece vajenin yan yüzeyine HDR optimizasyon noktalarını yerleştirmek, vajinal apeksin ve apekse yakın ince barsak segmentinin de kabul edilemeyecek kadar yüksek doz almasına neden olabilir (61, 62). ABS optimizasyon noktalarının hem apeks hem de silindir kubbesinin eğimli kısmı boyunca yerleştirilmesini önerir. Ayrıca ABS önerisine göre uygun anizotropik doz hesaplama modeli kullanılmalıdır (61). Anizotropi etkilerini en aza indirmek ve dozimetriyi düzeltmek için çok kanallı silindirler de kullanılabilir (47-49).

2.1.3.11 Kalite güvenliği

BRT için genel kalite güvenliği rehberlerini oluşturan çeşitli belgeler vardır (63-66).

2.1.4 Üç-boyutlu brakiterapi ve görüntü kılavuzluğunda adaptif brakiterapi

Jinekolojik tümörlerde 3-B BRT son yıllarda giderek yaygınlaşan bir tedavi seçeneğidir. 3-B BRT ile rektum, sigmoid ve mesane gibi kritik organlar daha iyi korunurken, hedef volüme konformal bir doz dağılımı sağlanmaktadır. Görüntü kılavuzluğunda yapılan adaptif BRT (GKABRT) jinekolojik tümörlerde son zamanlarda kullanılmaya başlanan ve bu hastaların tedavisinde önemli gelişmeler ve kolaylıklar sağlayan bir diğer yöntemdir (67).

Konvansiyonel 2-B BRT'de aplikasyon sonrasında hastaların simülatör cihazında ön-arka (AP) ve 2 yan alandan ortogonal filmler çekilerek tedavi planlamaları bu filmler üzerinden yapılmaktadır. Radyolojik görüntüleme sırasında aplikatörlerin içerisine yerleştirilen kılavız teller filmler üzerinde belirlenerek, kaynakların yerleşimleri ile tümöre ve çevredeki normal dokulara ait referans noktalar belirlenmektedir. Konvansiyonel 2-B BRT'de uygulanacak olan doz belirli referans noktalara göre tanımlanmaktadır. Eşdeğer kaynak aktivitesi, kaynak düzenlenmesi ve referans noktada tanımlanan doz için tedavi zamanları hastadan hastaya büyük değişiklikler göstermektedir. Ancak referans noktadaki dozlar tümör/tümör yatağındaki dozu doğru yansıtmayabilir (68).

3-B BRT ise doz dağılımını 3-B olarak gösterebilmekte ve normal dokuların azami korunmasına olanak sağlamaktadır. 3-B GKABRT ile normal dokulardaki doz azalırken, tümörlü dokuya daha yüksek dozlar uygulanabilmekte böylece yerel kontrol şansı artabilmektedir (68). ABS ve GEC-ESTRO önderliğinde yerel ileri evre serviks kanserinde GKABRT rehberi oluşturulmuştur. GKABRT, jinekolojik tümörlerde son zamanlarda kullanılmaya başlanan ve bu hastaların tedavisinde önemli gelişmeler ve kolaylıklar sağlayan bir yöntemdir (10, 69, 70).

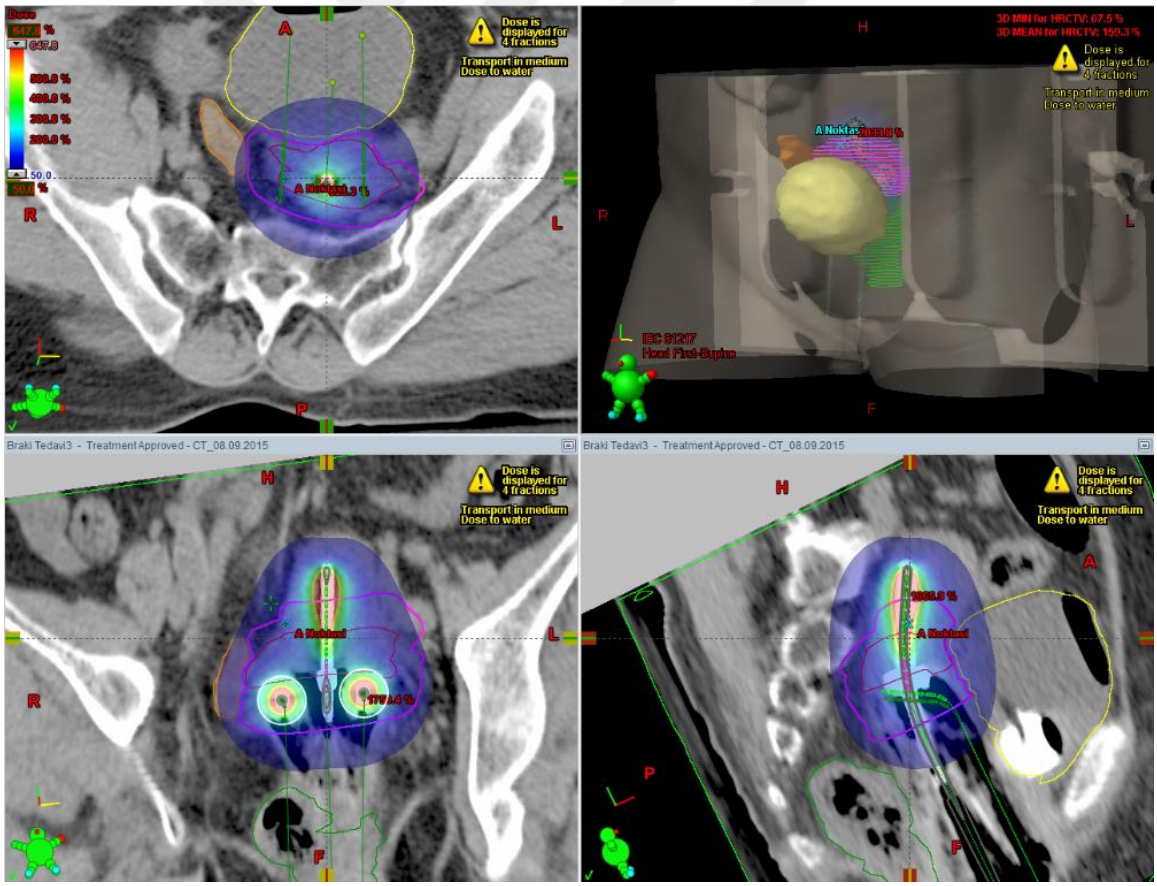
GKABRT'de hastalara tedavi öncesi ve tedavi sırasında Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilmektedir. MRG yerine, ultrason, BT veya PET-BT gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılabilir. Ayrıca bu yöntemlerin füzyonu ile görüntü kalitesi arttırılabilir (10, 71). GKABRT'de kullanılan aplikatör ve fiksatörlerin MRG ve BT uyumlu olma zorunluluğu vardır. Aplikatörler ve fiksatörlerin görüntüleri, kritik organlar, yüksek ve orta riskli klinik hedef volümler (CTV) belirlenerek hastaların 3-B doz dağılımları incelenebilmektedir. Ayrıca tedavi sırasında alınan görüntüler sayesinde set-up hataları ve organ hareketlerine bağlı hatalar en düşük düzeye indirilebilmektedir.

Tedavi sırasında tümör boyutu değiştiğinden görüntülenen tümör volümü (GTV) ve CTV de değişir. Bu nedenle hem tanı anında hem de ERT'den sonra mutlaka tümör volümü değerlendirilmelidir (10, 69, 71). BRT uygulaması sırasında da her bir fraksiyonda tümör volümü değişebilir. Ayrıca gerek tümör küçülmesine gerekse RT'nin yarattığı ödeme bağlı olarak normal dokuların konumu ve volümü değişebileceği için GKABRT her fraksiyonda tümör ve normal doku konum ve volümünün doğru saptanabilmesine olanak tanır.

Sonuç olarak GKABRT'de hem hedef volümün hem de kritik organların aldığı dozlar konvansiyonel 2-B BRT'ye göre daha kesin bir şekilde belirlenebilmektedir (Şekil 5a ve b).



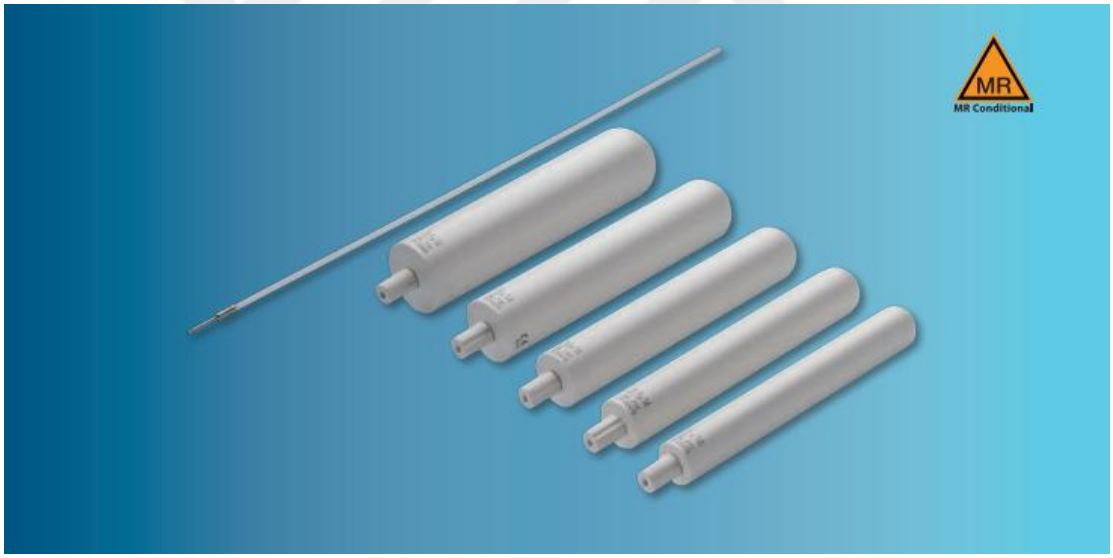
Şekil 5a. İki-boyutlu planlama ile tandem-ovoid uygulaması. AP ve yan direkt grafiler (72)



Şekil 5b. Üç-boyutlu planlama ile tandem-ovoid uygulaması. Koronal sagital ve transvers BT kesitsel görüntüleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

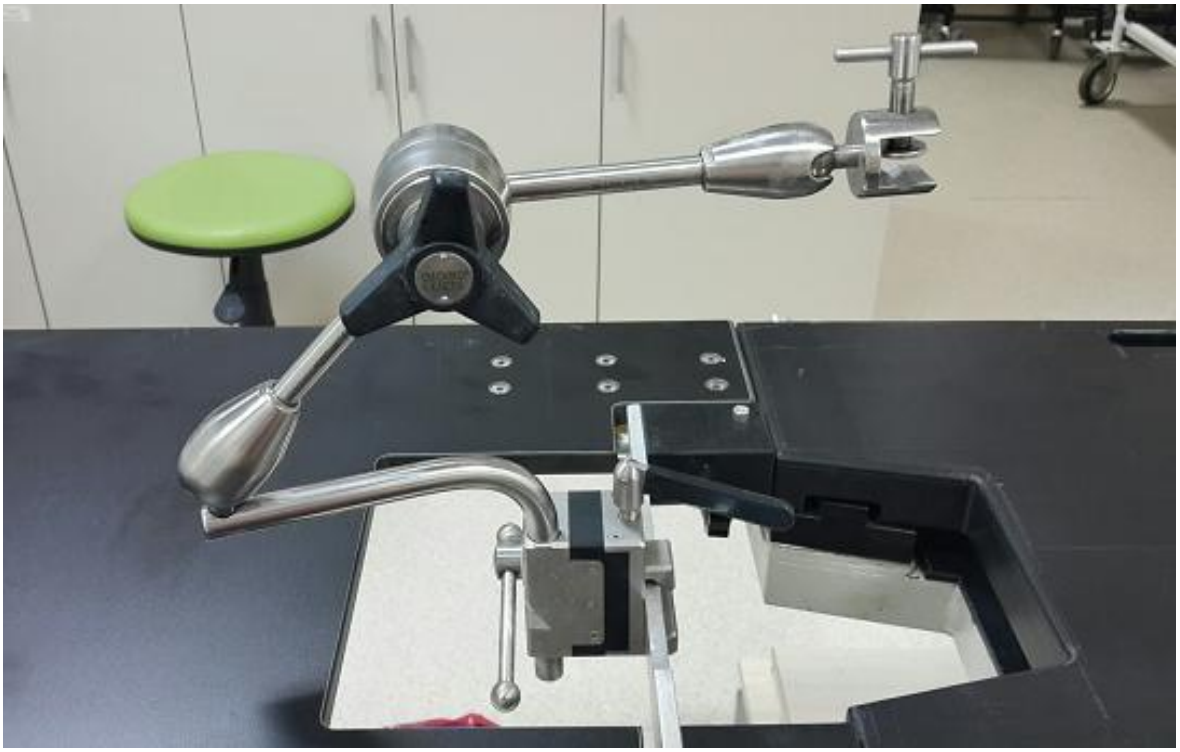
Planlanan araştırmanın evreni Mart 2015 ve Ağustos 2015 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD'da jinekolojik malignite tanısı ile postoperatif pelvik ERT + 3-B HDR VK BRT uygulanmış histerektomili hastalar olarak belirlendi. Çalışma için retrospektif olarak hastaların BT kesitsel görüntüleri kullanıldı; bu kesitler üzerinde yeniden konturlama yapıldıktan sonra planlama tekrarlandı. Endometrium ya da serviks kanseri olan 8 histerektomili hastaya ameliyat sonrası önce pelvik RT, ardından HDR VK BRT uygulanmıştı. Pelvik RT; Eclipse v11 tedavi planlama sistemi ile planlanmış ve TrueBeam STx yüksek enerjili lineer hızlandırıcı cihaz ile verilmişti. Bu hastalardan 5'i primer endometrium kanseri, 3'ü primer serviks kanseri idi. İntrakaviter BRT'de BT-uyumlu plastik silindir aplikatör ("stump" aplikatör, GM11004160) (Şekil 6) kullanılmıştı.



Şekil 6. Silindir ("stump" aplikatörü) seti (50)

Tedavi volümünün optimal olarak kapsanabilmesi için hastanın tolere edebildiği en geniş çaptaki silindir tercih edilmişti. Hastalarda kullanılan silindir çapları 2.6 – 3.5 cm arasında değişmekteydi. Her hastada ilk uygulamada tercih edilen çaptaki silindir aplikatör diğer 2 uygulamada da kullanılmıştı. Silindir aplikatör yerleştirildikten sonra, aplikatör hareket

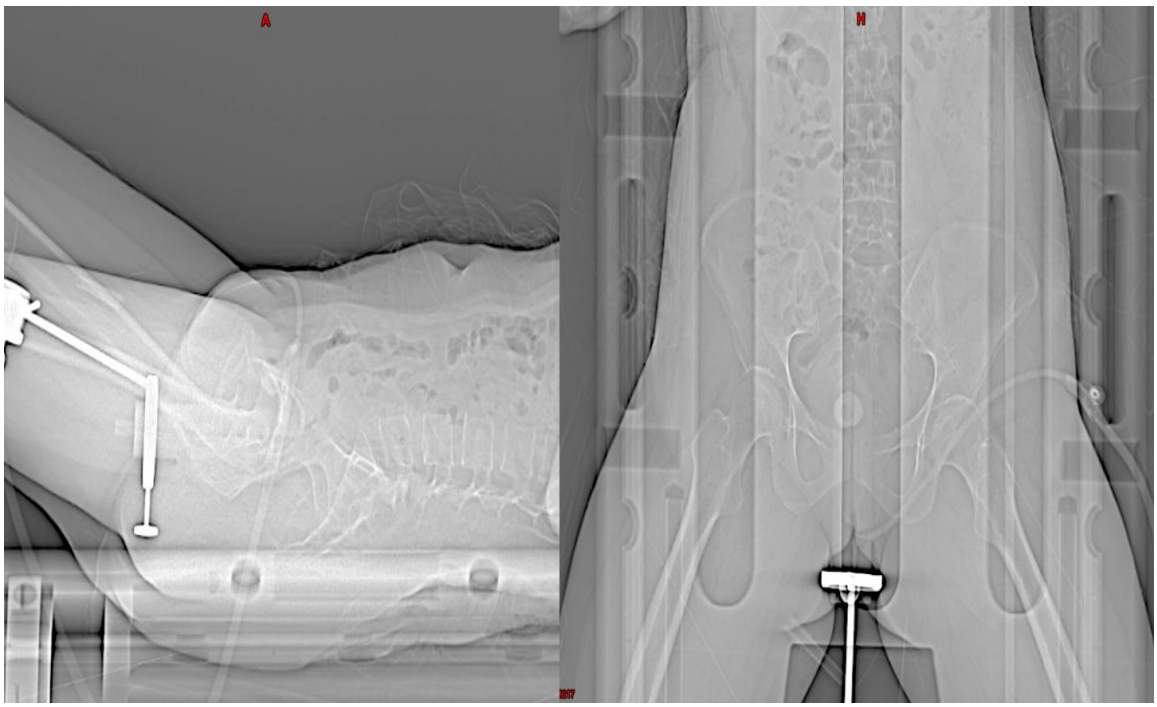
etmemesi için hastanın yattığı yatağa bağlı olan bir rigid eksternal fiksatöre (Şekil 7) bağlanarak sabitlenmişti. Hastaların tümünde 1/3 proksimal vajen tedavi edilmişti. Ir-192 kaynağı tarafından verilen HDR tedavi, silindir yüzeyinden 0.5 cm derinlikte çizilen CTV'ye reçete edilmişti. Hastalarda 6 Gy fraksiyon dozuyla haftada 1 veya 2 kez sıklıkta gerçekleştirilen 3 fraksiyonda toplam 18 Gy uygulanmıştı.



Şekil 7. Rigid eksternal fiksatör

Tüm hastalar uygulamadan 1 gece önce laksatif içirilerek ve uygulamaya aç alınarak rektum, sigmoid ve barsakların olabildiğince aynı konumda ve minimum dolulukta olması sağlanmıştı. Öncelikle üretradan mesaneye foley kateter yerleştirilerek 7 ml kontrast maddeyle kateterin balonu şişirilip kateter sabitlenmişti. Kliniğimizde mevcut görüntüleme protokolüne göre mesane 50 ve 150 cc olmak üzere 2 farklı doluluk düzeyinde BT taraması yapılmakta ve görsel olarak barsakları silindirden uzaklaştırma açısından belirgin fark varsa 150 cc doluluk ile BRT uygulanmaktadır. Mesane foley kateter aracılığı ile öncelikle boşaltıldıktan sonra ilk olarak 50 cc serum fizyolojik (SF) verilmiş, kateter klemplenmiş ve vajene silindir aplikatör yerleştirildikten sonra hastaya

ilk BT taraması BT-simülatör cihazında (Somatom Definition AS) yapılmıştı. Sonrasında mesaneye 100 cc SF daha verilerek kateter klemplendikten sonra hastada aynı pozisyonda ikinci bir BT taraması yapılmıştı. BT görüntüleme ve tedavi sırasında hastanın pozisyonu aynı (supin pozisyonda, bacaklar strafor destekler üzerine alınmış ve dizler hafif bükülü) idi. BT taraması öncesi AP ve yan skenogramlarla (Şekil 8) aplikatör pozisyonu kontrol edilmişti.



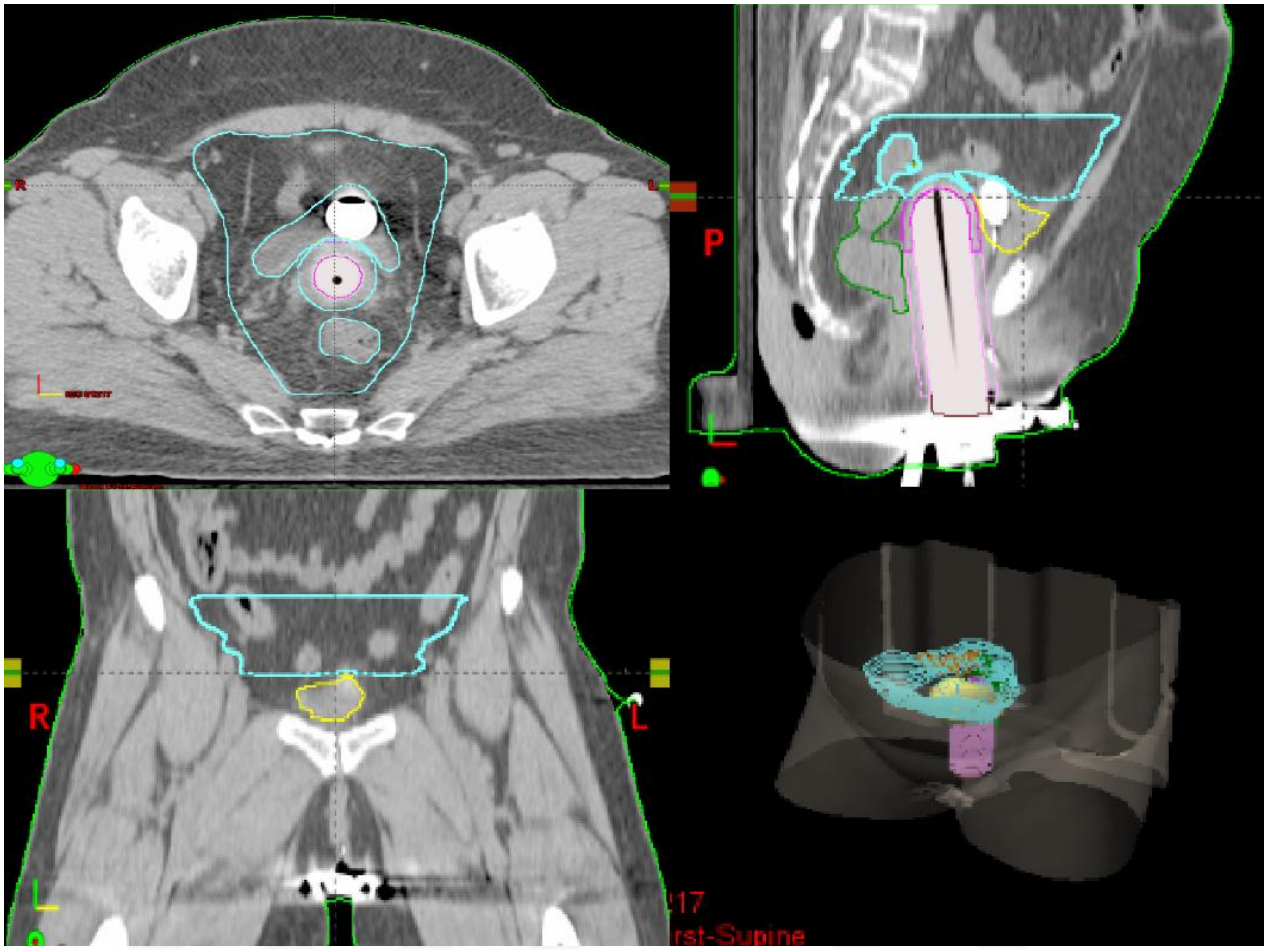
Şekil 8. 3-B VK BRT uygulanan hastanın AP ve yan skenogramları

Aplikatörün hastanın orta hattında, yer düzlemine paralel olması, gerektiğinde aplikatör pozisyonu düzeltilerek sağlanmıştı. Skenogramlarla pozisyondan emin olunduktan sonra BT taraması yapılmıştı. BT taramasında herhangi bir oral veya intravenöz kontrast madde verilmemiş ve 3 mm kesit kalınlığı kullanılmıştı. BT görüntüleri üzerinde de aplikatörün VK apeksi ile temasta olduğu doğrulanmıştı. Daha sonra BT görüntüleri bilgisayarlı tedavi planlama sistemine (BrachyVision Brachytherapy Treatment Planning System) aktarılmıştı. CTV ve normal doku konturlamaları tamamlandıktan sonra tedavi planlama yapılmış ve en uygun tedavi planı seçilerek tedavi, GammaMedplus iX HDR / Pulslu Doz Hızlı (PDR) sonradan yüklemeli BRT cihazı (Şekil 9) ile uygulanmıştı.



Şekil 9. GammaMedplus iX HDR / PDR sonradan yüklemeli BRT cihazı

Çalışmamızda risk altındaki organlar; mesane, rektum, sigmoid ve barsak olarak belirlendi. Çalışma için retrospektif olarak mesane, rektum, sigmoid, barsak ve CTV bir radyasyon onkolojisi araştırma görevlisi tarafından 3-B olarak yeniden konturlandı. Bu konturlar önce bir radyasyon onkolojisi öğretim üyesi, daha sonra da bir radyoloji öğretim üyesi tarafından kontrol edildi. Her durumda aynı koşulların korunması için, çalışmaya özgü konturlama protokolü oluşturuldu. Mesane bütün organ olarak konturlandı. Rektum, sigmoid başlangıcından femur başlarının alt kısmına kadar uzanan barsak segmenti olarak tanımlandı. Sigmoid, rektum bitiminden başlayan ve barsağın transvers konumdan vertikal konuma dönüştüğü birleşkeye dek uzanan bölümü olarak tanımlandı. Barsak ise; sakroiliak eklem alt düzeyine kadar olan, rektum ve sigmoid harici ince barsak ve kalın barsak segmentleri olarak tanımlandı ve bu segmentler çevrelerindeki omentum ile birlikte “bowel bag” şeklinde konturlandı (Şekil 10).



Şekil 10. CTV ve riskli organların konturlanması

Konturlama tamamlandıktan sonra 50 ve 150 cc mesane doluluğu durumları için mesane volümleri hesaplandı ve kaydedildi.

Konturlama işlemi bittikten sonra planlama; medikal fizik uzmanı tarafından BRT tedavi planlama sistemi ile yapıldı. CTV için; D%100, D%90, D%15, D%5 parametreleri için istenen değerler tanımlandı. Rektum, sigmoid, mesane için ise D2cc doz sınırlamaları tanımlandı. GEC-ESTRO önerileri ışığında alfa/beta 3'e göre 2 Gy fraksiyon dozuyla eşdeğer doz (EQD2) cinsinden riskli organ D2cc ERT + BRT toplam doz kısıtlamaları (mesane için < 90 Gy, rektum ve sigmoid için ise < 70-75 Gy) dikkate alınarak planlama yapıldı (10, 73).

Planlama sırasında gerek CTV gerekse normal dokular için bu parametrelerde öncelikler belirlendi.

Planlama sisteminde elde edilen doz volüm histogramlarından (DVH) her vakada hem 50 cc hem de 150 cc mesane doluluklarında CTV için; D%100 $\geq$ %70, D%98 $\geq$ %85, D%90 $\geq$ %105, V%100 $\geq$ %92.5, D%50/D%90≤1.5 ölçütlerinin karşılanıp karşılanmadığı kontrol edildi.

Çalışmamızda; mesanenin 50 cc doluluk miktarı ile 150 cc doluluk miktarı durumlarında normal dokuların (mesane için V%50, D%50, D2cc; rektum ve sigmoid için D2cc; barsak için ise D%50 ve D2cc) doz-volüm parametrelerinin ikili karşılaştırılması yapıldı ve hangi doluluk miktarının daha avantajlı olduğunun bulunması amaçlandı.

Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS) 15.0 istatistik programı kullanılarak ilgili parametrelerin istatistiksel analizi yapıldı. Olgu sayısı 30'un altında olduğu için non-parametrik test kullanılması gerektiğinden farklı mesane doluluk miktarlarının karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Rank Testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05' ten küçük olması gerekliliği kabul edildi.

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu onayı alındı. Bu çalışma; RT'sini tamamlamış hastaların yalnızca arşiv verilerinden yararlanılacağı, çalışma sonunda arşiv verilerinde eksilme/değişiklik olmayacağı, hastaların rutindeki tedavi ve izlem şeklini etkilemeyeceği, hastalar için fazladan tetkik ve buna bağlı masraf gerektirmeyeceği için retrospektif niteliktedir.

4. BULGULAR

4.1 Hasta özellikleri

Çalışmaya dahil edilen, postoperatif pelvik ERT + 3-B HDR VK BRT uygulanmış 8 hastanın 5'i (%62.5) endometrium, 3'ü (%37.5) ise serviks karsinomu tanılıdır. Hastaların tümünde ERT pelvik bölgeye YART tekniğiyle uygulanmış olup yalnızca 1 hastada paraaortik lenf nodu metastazı varlığı nedeniyle paraaortik lenf nodu bölgesine yönelik RT de eklenmiştir. Hastalara ilişkin özellikler Tablo 1'de görülmektedir.

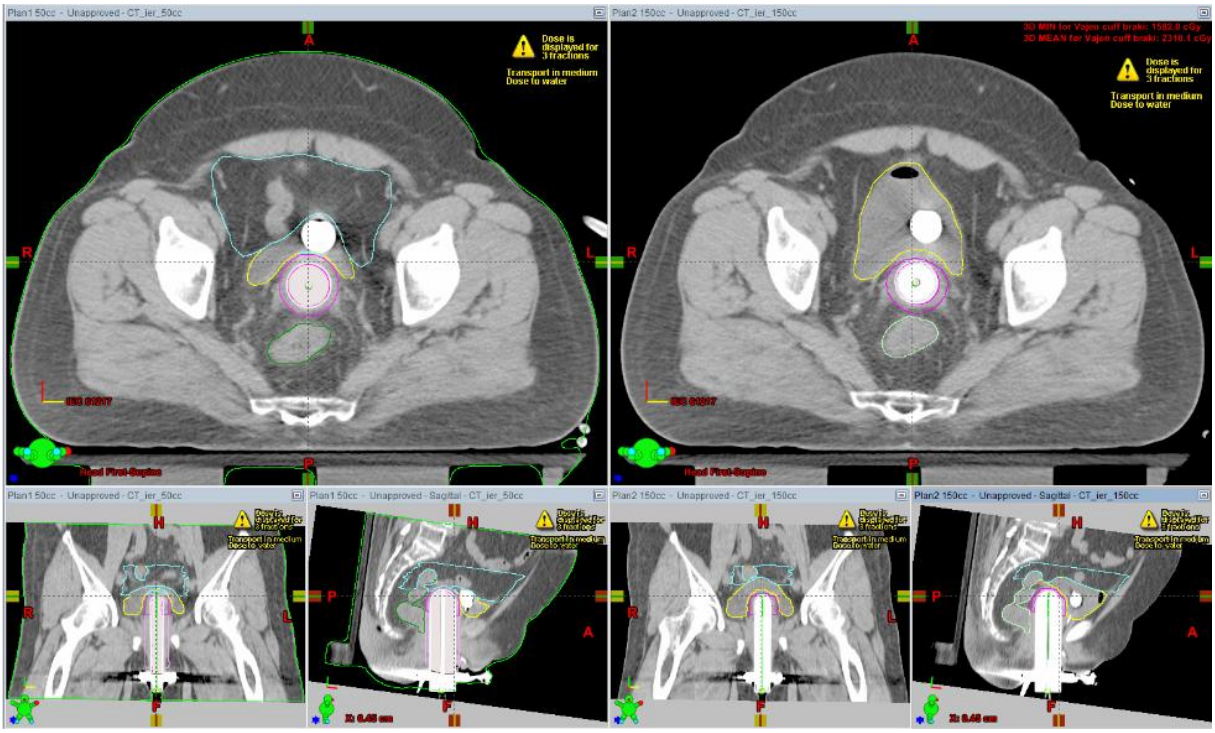
Tablo 1. Hasta, tümör ve tedaviye ilişkin özellikler

Özellikler	**Hasta sayısı**
Yaş	
≤ 60	6
> 60	2
Tanı	
Endometrium karsinomu	5
Serviks karsinomu	3
FIGO Evresi	
Endometrium kanseri	
Evre I	2
Evre II	2
Evre III	1
Serviks kanseri	
Evre I	2
Evre III	1
Histolojik tip	
Endometrium karsinomu	
Adenokarsinom	5
Serviks karsinomu	
Adenokarsinom	1
Skuamöz hücreli karsinom	2
Tümör derecesi	
Endometrium karsinomu	
Derece 1	4
Derece 2	1
Serviks karsinomu	
Derece 2	2
Bilinmiyor	1
Tedavi şeması	
45 Gy pelvik ERT + 18 Gy BRT	7
45 Gy pelvik + paraaortik ERT + 18 Gy BRT	1
Silindir çapı (cm)	
2.6	1
3.5	7

4.2 Hesaplanan mesane volümleri

Ortalama mesane volümleri 50 cc ve 150 cc doluluklar için sırasıyla; 136 (71-261) cc ve 244.8 (158-350) cc olarak saptandı. Genel olarak, Şekil 11'de görüldüğü gibi mesane doluluğundaki artışın barsakları yukarı doğru iterek aplikatörden uzaklaştırdığı izlendi.

a **b**



Şekil 11a. (50 cc) **ve b.** (150 cc) Mesane doluluğunda artış ile barsakların yukarıya itilmesi

4.3 Hedef volüm

Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen CTV doz-volüm parametreleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. 50 ve 150 cc mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen CTV doz-volüm parametreleri

		50 cc mesane doluluğu Ortalama ± st. hata	**150 cc mesane doluluğu Ortalama ± st. hata**
D%100	(%)	85.1 ± 1.5	85.6 ± 1.8
D%98	(%)	99.6 ± 1.0	100.1 ± 1.2
D%90	(%)	107 ± 0.8	107.9 ± 1.1
D%50	(%)	127.4 ± 1.1	128.3 ± 1.2
D%50/D%90		1.2 ± 0.01	1.2 ± 0.01
V%100	(%)	97.5 ± 0.5	97.7 ± 0.6
V%150	(%)	16.3 ± 1.8	17.3 ± 2.1

4.4 Riskli organlar

Farklı mesane doluluklarında ERT ve BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen riskli organ doz-volüm parametreleri Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. 50 cc ve 150 cc mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen riskli organ doz-volüm parametreleri

Doz-volüm parametreleri	**50 cc mesane doluluğu Ortalama± st. hata aralık**	**150 cc mesane doluluğu Ortalama ± st. hata aralık**
ERT mesane D2cc dozu (Gy)	47.1 ± 0.1 46.8-47.5	47.1 ± 0.1 46.8-47.5
ERT mesane D2cc EQD2 (Gy)	46 ± 0.1 45.6-46.6	46 ± 0.1 45.6-46.6
BRT mesane D2cc dozu (Gy)	14.1 ± 0.4 12.5-16.1	15.4 ± 0.3 13.5-16.7
BRT mesane D2cc EQD2 (Gy)	21.8 ± 1.1 17.9-27.0	25.1 ± 0.8 20.3-28.5
ERT+BRT mesane D2cc toplam EQD2 (Gy)	67.8 ± 1.1 63.7-73.0	71.1 ± 0.8 66.3-74.5
ERT sigmoid D2cc dozu (Gy)	46.1 ± 0.6 41.7-47.2	46.1 ± 0.6 41.7-47.2
ERT sigmoid D2cc EQD2 (Gy)	44.7 ± 0.8 38.9-46.2	44.7 ± 0.8 38.9-46.2
BRT sigmoid D2cc dozu (Gy)	9.8 ± 1.2 5.5-13.8	10 ± 1.5 4.8-15.5
BRT sigmoid D2cc EQD2 (Gy)	13 ± 2.3 5.4-21	13.6 ± 2.8 4.4-25.2
ERT+BRT sigmoid D2cc toplam EQD2 (Gy)	57.6 ± 2.7 45.2-66.2	58.3 ± 3.3 44.5-70.4
ERT rektum D2cc dozu (Gy)	47.1 ± 0.2 46.1-47.8	47.1 ± 0.2 46.1-47.8
ERT rektum D2cc EQD2 (Gy)	46 ± 0.3 44.7-46.9	46 ± 0.3 44.7-46.9
BRT rektum D2cc dozu (Gy)	12.1 ± 1.2 5.6-15.9	12.5 ± 1.1 6.1-15.5
BRT rektum D2cc EQD2 (Gy)	17.7 ± 2.4 5.5-26.3	18.4 ± 2.3 6.1-25.2
ERT+BRT rektum D2cc toplam EQD2 (Gy)	63.7 ± 2.7 50.2-72.6	64.4 ± 2.5 50.8-71.5

4.4.1 Mesane

Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen mesane doz-volüm parametrelerinin hastalardaki sonuçları ve arada oluşan yüzde fark Tablo 4'de izlenmektedir. Yüzde fark D2cc, V%50 ve D%50 açısından sırasıyla; % -2.66 – % 21.5, % -48.37 - % 12.85 ve % -63.28 - % -0.76 arasındadır.

Tablo 4. 50 cc ve 150 cc mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen mesane doz-volüm parametrelerinin hastalardaki sonuçları

Hasta no	**D2cc (Gy)**			**V%50 (%)**			**D%50 (Gy)**		
	50 cc	**150 cc**	**% fark***	**50 cc**	**150 cc**	**%fark***	**50 cc**	**150 cc**	**% fark***
1	12.56	16.00	21.50	28.40	24.89	-14.10	7.01	6.32	-10.92
2	13.77	15.06	8.57	15.60	17.90	12.85	5.29	5.25	-0.76
3	12.48	15.50	19.48	8.81	9.90	11.01	4.20	3.80	-10.53
4	13.88	13.52	-2.66	7.30	5.54	-31.77	3.16	2.67	-18.35
5	14.29	15.46	7.57	31.90	21.50	-48.37	7.33	5.81	-26.16
6	14.69	15.68	6.31	15.70	11.70	-34.19	5.39	4.16	-29.57
7	16.13	16.67	3.24	23.99	16.90	-41.95	6.26	5.03	-24.45
8	14.99	15.26	1.77	11.60	9.45	-22.75	4.18	2.56	-63.28

*: % fark (150 cc değeri – 50 cc değeri) / 150 cc değeri x 100 şeklinde hesaplandı**.**

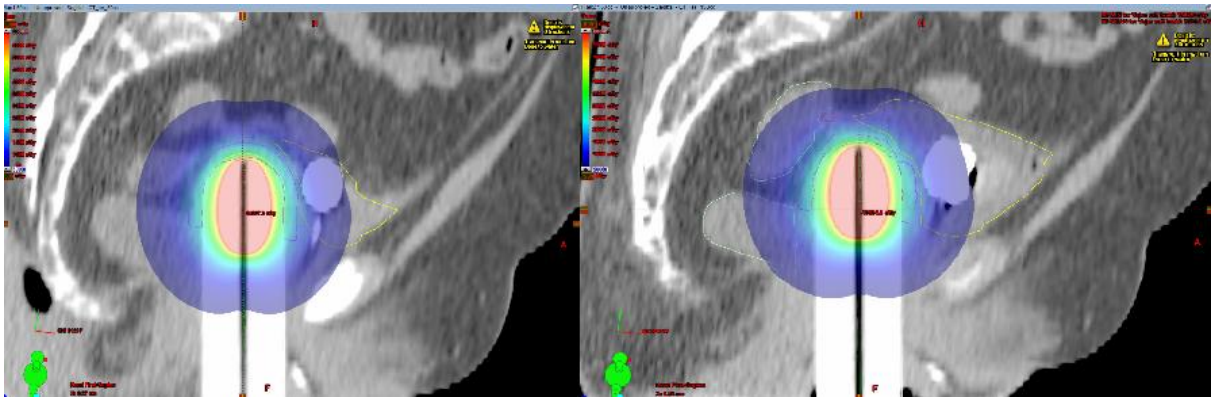
Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen mesane doz-volüm parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmektedir. V%50 parametresi mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması durumunda azalmaktadır. Ancak bu azalma istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte anlamlılık eğilimindedir (p=0.069). Mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması durumunda D%50 parametresi istatistiksel anlamlı düzeyde

azalırken (p=0.012), D2cc parametresi istatistiksel anlamlı düzeyde artmaktadır (p=0.025). Mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması ile orta-yüksek doz bölgesine giren mesane volümünün tüm mesaneye göre oransal azalması Şekil 12'de görülmektedir.

Tablo 5. 50 cc ve 150 cc mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen mesane doz-volüm parametrelerinin karşılaştırılması

Mesane doz-volüm parametreleri	**50 cc mesane doluluğu Ortalama ± st. hata Ortanca (%25-%75 kuartil) aralık**	**150 cc mesane doluluğu Ortalama ± st. hata Ortanca (%25-%75 kuartil) aralık**	**p değeri**
D2cc (Gy)	14.1 ± 0.4 14.1 (12.9-14.9) 12.5-16.1	15.4 ± 0.3 15.5 (15.1-15.9) 13.5-16.7	**0.025**
V%50 (%)	17.9 ± 3.2 15.7 (9.5-27.3) 7.3-31.9	14.7 ± 2.3 14.3 (9.6-20.6) 5.5-24.9	0.069
D%50 (Gy)	5.4 ± 0.5 5.3 (4.2-6.8) 3.2-7.3	4.5 ± 0.5 4.6 (3-5.7) 2.6-6.3	**0.012**

a **b**



Şekil 12a. (50 cc) **ve b.** (150 cc) Mesane doluluğunda artış ile orta-yüksek doz bölgesine giren mesane volümünün tüm mesaneye göre oransal azalması (5 Gy izodozu)

4.4.2 Rektum ve sigmoid

Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen rektum doz-volüm parametrelerinin hastalardaki sonuçları Tablo 6'da görülmektedir. Yüzde fark D2cc yönünden, % -2.72 – % 9.19 arasındadır.

Tablo 6. 50 cc ve 150 cc mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen rektum doz-volüm parametrelerinin hastalardaki sonuçları

Hasta no	**D2cc (Gy)**		
	50 cc	**150 cc**	**% fark***
1	5.60	6.08	7.89
2	11.13	11.20	0.62
3	14.88	14.94	0.40
4	14.84	15.04	1.33
5	10.18	11.21	9.19
6	13.12	13.67	4.02
7	15.88	15.46	-2.72
8	11.36	12.25	7.27

*: % fark (150 cc değeri – 50 cc değeri) / 150 cc değeri x 100 şeklinde hesaplandı.

Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen sigmoid doz-volüm parametrelerinin hastalardaki sonuçları Tablo 7'de görülmektedir. Yüzde fark D2cc yönünden, % -15.90 – % 10.61 arasındadır.

Tablo 7. Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen sigmoid doz-volüm parametrelerinin hastalardaki sonuçları

Hasta no	**D2cc (Gy)**		
	50 cc	**150 cc**	**% fark***
1	6.18	5.72	-8.04
2	11.17	11.68	4.37
3	13.82	15.46	10.61
4	5.54	4.78	-15.90
5	5.59	5.71	2.10
6	13.10	14.42	9.15
7	11.33	10.74	-5.49
8	11.61	11.34	-2.38

*: % fark (150 cc değeri – 50 cc değeri) / 150 cc değeri x 100 şeklinde hesaplandı.

Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen rektum ve sigmoid doz-volüm parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmektedir. Rektum D2cc parametresi mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması durumunda artmaktadır. Ancak bu artış istatistiksel anlamlılık sınırındadır (p=0.05). Sigmoid D2cc parametresi ise mesanenin 50 cc ve 150 cc doluluk durumlarında benzerdir.

Tablo 8. Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen rektum/sigmoid doz-volüm parametrelerinin karşılaştırılması

Rektum/sigmoid doz-volüm parametreleri	**50 cc mesane doluluğu Ortalama ± st. hata Ortanca (%25-%75 kuartil) aralık**	**150 cc mesane doluluğu Ortalama ± st. hata Ortanca (%25-%75 kuartil) aralık**	**p değeri**
Rektum D2cc (Gy)	12.1 ± 1.2 12.2 (10.4-14.9) 5.6-15.9	12.5 ± 1.1 13 (11.2-15.0) 6.1-15.5	**0.05**
Sigmoid D2cc (Gy)	9.8 ± 1.2 11.3 (5.7-12.7) 5.5-13.8	10 ± 1.5 11.0 (5.7-13.7) 4.8-15.5	0.779

4.4.3 Barsak

Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen barsak doz-volüm parametrelerinin hastalardaki sonuçları Tablo 9'da görülmektedir. Yüzde fark D2cc ve D%50 yönünden sırasıyla, % -109.39 – % 30.95 ve % -36.20 - % -5.10 arasındadır.

Tablo 9. Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen barsak doz-volüm parametrelerinin hastaların tümündeki sonuçları

Hasta no	D2cc (Gy)			D%50 (Gy)		
	50 cc	150 cc	% fark*	50 cc	150 cc	%fark*
1	16.98	15.64	-8.57	3.25	2.94	-10.54
2	17.70	16.94	-4.49	3.09	2.94	-5.10
3	19.60	13.40	-46.27	2.22	1.63	-36.20
4	5.80	8.40	30.95	0.74	0.70	-5.71
5	16.50	7.88	-109.39	2.25	1.79	-25.70
6	18.47	19.19	3.75	3.31	3.00	-10.33
7	18.90	17.15	-10.20	2.74	2.02	-35.64
8	16.11	13.60	-18.46	2.84	2.42	-17.36

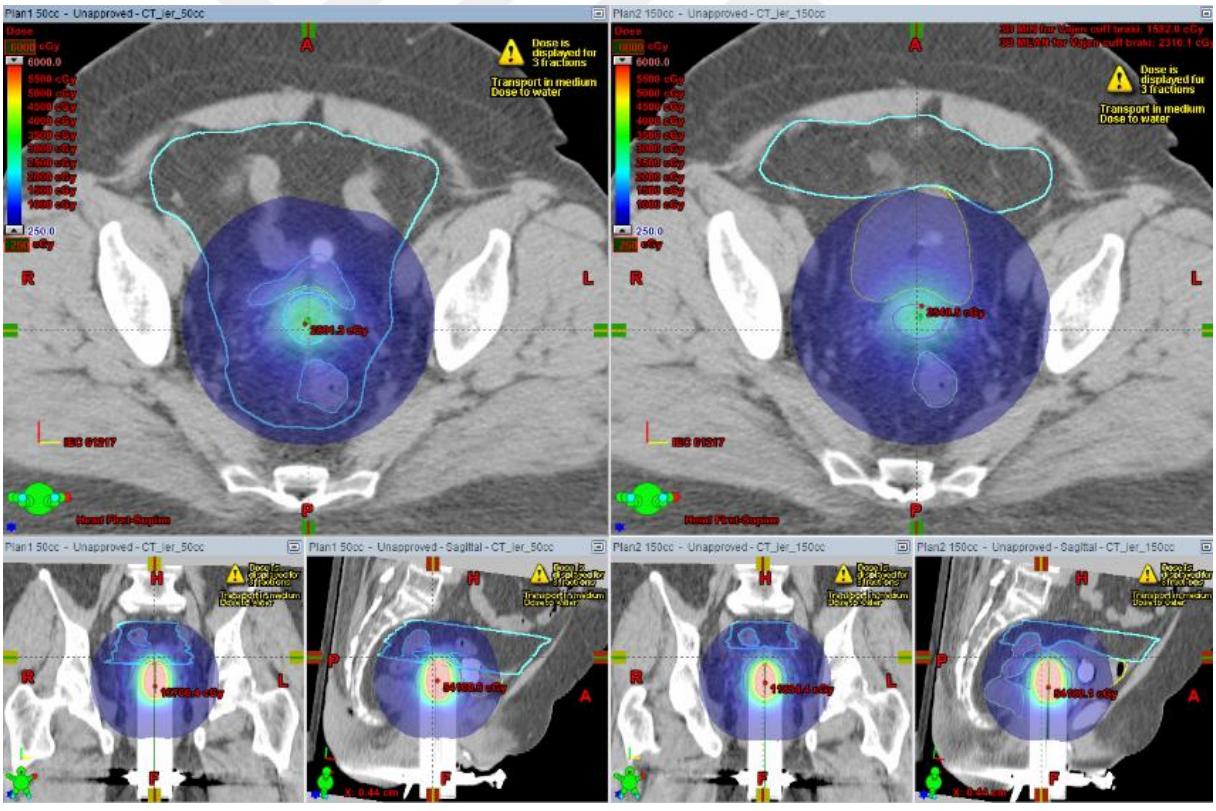
*: % fark (150 cc değeri – 50 cc değeri) / 150 cc değeri x 100 şeklinde hesaplandı**.**

Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen barsak doz-volüm parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmektedir. Barsak D2cc parametresi mesanenin 50 cc ve 150 cc doldurulması durumunda benzer izlenmektedir. Barsak D%50 parametresi ise mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması durumunda istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır (p=0.012). Mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması ile orta-yüksek doz bölgesine giren barsak volümünün tüm barsağa göre oransal azalması Şekil 13'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Farklı mesane doluluklarında BRT tedavi planlama sonucu oluşan DVH'larından elde edilen barsak doz-volüm parametrelerinin karşılaştırılması

Barsak doz-volüm parametreleri	**50 cc mesane doluluğu Ortalama ± st. hata Ortanca (%25-%75 kuartil) aralık**	**150 cc mesane doluluğu Ortalama ± st. hata Ortanca (%25-%75 kuartil) aralık**	**p değeri**
D2cc (Gy)	16.3 ± 1.6 17.3 (16.2-18.8) 5.8-19.6	14.0 ± 1.5 14.6 (9.7-17.1) 7.9-19.2	0.123
D%50 (Gy)	2.6 ± 0.3 2.8 (2.2-3.2) 0.7-3.3	2.2 ± 0.3 2.2 (1.7-2.9) 0.7-3	**0.012**

a **b**



Şekil 13a. (50 cc) **ve b.** (150 cc) Mesane doluluğunda artış ile orta-yüksek doz bölgesine giren barsak volümünün tüm barsağa göre oransal azalması (2.5 Gy izodozu)

5. TARTIŞMA

5.1 Uygulama

Kliniğimizde VK BRT'de dozimetriyi optimize edebilmek amacıyla hastalar için uygulanabilen en büyük silindir çapı tercih edilmiştir. Bu tercih ile uyumlu şekilde anatomik olarak vajen genişliği uygun olmayan 1 hasta dışında hastaların tümünde en büyük çaptaki (3.5 cm) silindirin kullanılmış olduğu izlenmektedir.

VK BRT'de mesane doluluğunun normal doku dozlarına etkisini inceleyen çalışmalardan bazılarında (5, 7) hastaların mesanesi uygulama sırasında kateterize edilmediği için mesaneyi doldurma yönteminin yeterince güvenilir olmadığı izlendi. Bu çalışmalarda hastalar arasında boş mesane durumunda 13.4 kata, dolu mesane durumunda 16 kata varan mesane volüm farkları olduğu görüldü (5, 7). Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda (6, 8, 9) ise çalışmamızda olduğu gibi mesaneye foley kateter yerleştirilerek belirli bir miktar sıvı verilmesi yoluyla mesane doluluk durumu daha güvenilir ve standardize şekilde sağlanmıştır. Bu çalışmalardan 3-B BRT tedavi planlama yapılabilen dönemde yapılmış iki çalışmadan (6, 9) yalnızca birinde (6) hesaplanan mesane volümleri bildirilmiştir. Hung ve ark.'nın çalışmasında hastalar arasında boş mesane durumunda yalnızca 2.9 kata, dolu mesane (180 cc) durumunda ise yalnızca 1.8 kata varan mesane volüm farkları olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda da hastalar arasında 50 cc doluluk durumunda yalnızca 3.7 kata, 150 cc doluluk durumunda da yalnızca 2.2 kata çıkan volüm farkları olduğu saptandı. Görüldüğü üzere oral alım yerine foley kateter ile mesaneye doğrudan sıvı verilmesi yoluyla hastalar arasında oluşan mesane volüm farkı en aza indirilebilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde bilgisayarlı tedavi planlama tarafından hesaplanan mesane volümünün; mesanenin 50 cc doldurulduğu durumda 50 cc'nin, mesanenin 150 cc doldurulduğu durumda da 150 cc'nin altında kalmadığı izlendi. Hung ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada (6) ise mesanenin foley kateter ile 180 mL SF ile doldurulmasına rağmen hastalarda minimum mesane volümünün 161 mL olduğu tespit edilmiş. Bu ise mesane sıvı ile doldurulduktan sonra kateterin

klemplenmesi sırasında olası sıvı geri kaçışı ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda hesaplanan mesane volümlerinde hem 50 cc hem de 150 cc doluluk durumlarında hedeflenen volüme kıyasla belirgin farklılıklar vardır. Hastalarda mesanenin 50 cc doluluk durumunda hedeflenen volümün maksimum 5.2 katına, 150 cc doluluk durumunda ise hedeflenen volümün maksimum 2.3 katına ulaşan volümler saptanmıştır. Boş mesane ile 180 cc sıvı ile dolu mesaneyi karşılaştıran Hung ve ark'nın (6) çalışmasında da benzer şekilde mesanenin 180 cc doluluk durumunda hedeflenen volümün maksimum 1.6 katına ulaşan volüm gözlenmektedir.

Çalışmamızda ve Hung ve ark'nın çalışmasında hastaların tümünde aynı miktarda sıvı ile mesane doldurulmasına rağmen hastalar arasında hesaplanan mesane volümündeki farklılığın nedenleri; hastaların BRT işlemi öncesi 24 saat içinde gerçekleşen sıvı alımı ve sıvı kaybındaki değişkenlik, doldurma işlemi öncesi mesanenin foley kateter ile boşaltılmasında oluşan bireysel farklılıklar, mesanenin esnekliği ve kapasitesindeki değişkenlik, klirens açısından bireysel değişkenlik ve istemsiz olarak mesane içine kaçan hava varlığı gibi unsurlar ile ilişkili olabilir.

5.2 Konturlama

Bizim çalışmamızda sigmoid, rektum bitiminden başlayan ve barsağın transvers konumdan vertikal konuma dönüştüğü birleşkeye dek uzanan bölümü olarak tanımlandı. Kobzda ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada ise; sigmoid barsağa dahil edilerek konturlanmıştır (5). Ancak sigmoid ile ince barsağın tolerans dozlarının farklı olması nedeni ile bu organların ayrı ayrı konturlanması daha uygundur. Bizim çalışmamızda barsak ise; sakroiliak eklem alt düzeyine kadar olan, rektum ve sigmoid harici ince barsak ve kalın barsak segmentleri olarak tanımlandı ve bu segmentler çevrelerindeki omentum birlikte "bowel bag" şeklinde konturlandı. Konturlama ayrıntısı ile bilgi verilen çalışmalarda ise barsağın "bowel bag" yerine barsak ansları olarak konturlandığı gözlenmiştir (5, 6, 9). Retrospektif olarak yapılmış olan çalışmamızda BT-simülasyon sırasında oral kontrast madde kullanılamamış olması nedeni ile ince barsaklar kalın barsaklardan çok net ayrımlanamamıştır.

Ayrıca barsakların hareketli organlar olması nedeniyle BRT'de gerek fraksiyon içi gerekse fraksiyonlar arası barsak segmentleri yer değiştirebilecekleri için barsakların "bowel bag" olarak konturlanmasının barsak doz-volüm parametrelerinin daha güvenli şekilde değerlendirilmesini sağlayacağı düşünülmektedir. Pelvik YART uygulanan hastalarda tüm tedavi süreci boyunca barsakların yalnızca %20'sinin aynı pozisyonda kaldığı saptanmıştır (74).

5.3 Tedavi Planlama

5.3.1 Hedef Volüm

Bizim çalışmamızda, planlama sisteminde elde edilen DVH'larından her olguda hem 50 cc hem de 150 cc mesane doluluklarında CTV için; D%100, D%98, D%90, V%100 ve D%50/D%90 parametreleri için belirli ölçütlerin karşılanıp karşılanmadığı kontrol edildi. Mesanenin farklı miktarlarda doldurulmasının normal doku dozlarına etkisi incelendiği bu çalışmada her bir hastada öncelikle iki farklı doluluk durumunda yapılan planlamalarda CTV açısından tedavi planlarından birinde diğerine göre bir dezavantaj oluşmamasına önem verildi.

Diğer çalışmalarda ise CTV için dikkate alınan doz-volüm ölçütleri bildirilmemişti (5-9).

5.3.2 Normal Dokular

Çalışmamızda GEC-ESTRO önerileri ışığında alfa/beta 3'e göre EQD2 cinsinden riskli organ D2cc ERT + BRT toplam doz kısıtlamaları (mesane için < 90 Gy, rektum ve sigmoid için ise < 70-75 Gy) dikkate alınarak planlama yapıldı (10, 73). Bizim çalışmamızda Tablo 3'de gösterildiği gibi her iki doluluk durumunda hiç bir hastada EQD2 cinsinden riskli organ D2cc ERT + BRT toplam doz kısıtlamaları aşılmamıştır. Kobzda ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada ise EQD2 cinsinden D2cc ERT + BRT toplam dozu yalnızca mesane ve barsak için verilmiş ve mesane için D2cc toplam dozunun gerek boş gerekse dolu mesane durumunda hiçbir hastada önerilen sınırları

aşmadığı izlenmiştir (5). Ayrıca BRT'de mesane, sigmoid ve rektum için en sık kullanılan ve sıcak noktaları temsil eden Dcc parametreleri (D0.1cc, D1cc, D2cc) yanı sıra riskli organların aldığı orta dozu temsil eden D%50 parametresinin de dikkate alınması önerilmektedir (75).

5.3.2.1 Mesane

Bizim çalışmamızda; mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması durumunda; V%50 parametresi azalmaktadır. Ancak bu azalma istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte anlamlılık eğilimindedir (p=0.069). D%50 parametresi de istatistiksel anlamlı düzeyde azalırken (p=0.012), D2cc parametresi istatistiksel anlamlı düzeyde artmaktadır (p=0.025).

Kobzda ve arkadaşları'nın 45 hastada yaptığı çalışmada; boş mesaneye göre BT taramasından 40 dakika önce, 400 mL su tüketilmesi önerilerek elde edilen dolu mesanede, mesane V%50, V%80 parametreleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük, mesane D2cc ve D0.1 cc parametreleri ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (5). Hung ve arkadaşları'nın 12 hastada yaptığı çalışmada; boş mesaneye göre mesanenin 180 cc doldurulmasıyla mesane D2cc parametresi istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte artarken, D%50 parametresi azalmıştır (6). Stewart ve arkadaşları'nın 20 hastada yaptığı çalışmada; boş mesaneye kıyasla hastalara 1 saat önce 32 ons (946 cc) su içirilerek elde edilen dolu mesanede, mesane V%70, V%50 ve D2cc parametreleri anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (7). Hoskin ve Vidler'in 30 hastada DVH elde edilemeyen ancak BT ile BRT planlama yapılan çalışmasında; mesanenin 35, 70 ve 100 cc doluluk durumlarında mesane dozlarında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir (8). Güler ve arkadaşları'nın 15 hastada yaptığı çalışmada ise; boş mesaneye göre 180 mL SF ile doldurulmuş mesanede, mesane D2cc parametresinde artış izlenirken, D%50 değerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir (9).

Çalışmalara bakıldığında mesane D2cc'de değişiklik izlenen çalışmalarda bir çalışma dışında (6) tümünde (5, 7, 9) bizim sonuçlarımızla uyumlu şekilde mesane doluluğunun artışı ile istatistiksel anlamlı düzeyde artma gösterilmiştir. Mesane D2cc, ERT+BRT toplam doz sınırlaması içinde kaldığı için bu durumun belirgin klinik önemi bulunmamaktadır. Mesane doluluğundaki artış ile işlem sırasında supin pozisyonda yatan hastada yerçekiminin etkisi sonucu mesanenin vajene komşu bölümü BRT yüksek doz bölgesine yaklaştığı için mesane D2cc parametresinde artış izlendiği düşünülmüştür. Ancak mesaneyi 150 cc'den daha fazla doldurmak mesanenin arka duvarını silindire daha çok yaklaştıracağı ve bunun sonucunda toplam doz sınırının aşılmasına neden olabileceği için bu konuda dikkatli olunmalıdır. Mesane D%50'nin değerlendirildiği 2 çalışmadan (6, 9) birinde (6) çalışmamızla uyumlu şekilde mesane doluluğunun artışı ile istatistiksel anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Mesane V%50'nin değerlendirildiği 2 çalışmadan (5, 7) birinde (5) çalışmamızla uyumlu şekilde mesane doluluğunun artışı ile azalma gözlenmiştir. Mesane D%50 ve V%50 parametreleriyle ilgili bu durumun, mesanenin doluluğu arttıkça BRT orta-yüksek doz bölgesine yaklaşan mesane volümünün toplam mesane volümüne oranının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Şekil 12).

ERT+BRT toplam doz sınırları mesane Dcc parametreleri kadar netleşmemiş olsa da mesane D%50 parametresinin anlamlı düzeyde azalması mesaneyi 50 cc yerine 150 cc ile doldurmayı desteklemektedir.

5.3.2.2 Rektum-sigmoid

Bizim çalışmamızda, rektum D2cc parametresi mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması durumunda artmaktadır. Ancak bu artış istatistiksel anlamlılık sınırındadır (p=0.05). Çalışmalara bakıldığında mesanenin doldurulmasıyla rektum D2cc'de değişiklik izlenen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (5, 6, 7, 9). Bizim çalışmamızda, sigmoid D2cc parametresi mesanenin 50 cc ve 150 cc doluluk durumlarında benzerdir. Sigmoidi konturlayarak dozunu inceleyen mevcut 2 çalışmaya bakıldığında da mesanenin doldurulmasıyla sigmoid D2cc'de değişiklik

izlenmemiştir (6, 9). Rektum ve sigmoidin anatomik olarak posteriorda yer alması ve mesaneden göreceli olarak uzak olması nedeniyle, rektum ve sigmoid dozlarının mesane doluluğundan etkilenmediği düşünülmektedir.

5.3.2.3 Barsak

Bizim çalışmamızda; barsak D2cc parametresi mesanenin 50 cc ve 150 cc doldurulması durumunda benzer izlenmektedir. Barsak D%50 parametresi ise mesanenin 50 cc yerine 150 cc doldurulması durumunda istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır (p=0.012).

Çalışmalara bakıldığında mesane doluluğunun artışı ile barsak D2cc parametresi yalnızca bir çalışmada (6) azalmakla birlikte, diğerlerinde (5, 9) bizim sonuçlarımızla uyumlu şekilde benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda barsak D2cc parametresinin istatistiksel anlamlı çıkmamasının nedeni ise barsakların “bowel bag” olarak konturlanması olabilir. Barsak D%50’nin değerlendirildiği tek çalışmada (6) çalışmamızla uyumlu şekilde mesane doluluğunun artışı ile istatistiksel anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Hoskin ve Vidler’in yaptığı çalışmada da 100 mL mesane doluluğunda; yüksek doz tedavi sahasındaki ince barsak miktarında boş mesaneye kıyasla % 57.5 azalma saptanmış (8). Bizim çalışmamızda mesanenin daha fazla doldurulmasıyla barsak D%50 parametresinde ortalama %18.3 azalma görülmektedir. Bu durumun mesanenin doluluğu arttıkça barsağın yukarı doğru itilmesi nedeniyle BRT orta-yüksek doz bölgesine yaklaşan barsak kısmının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Şekil 13). Gerek ERT gerekse BRT’de yan etki riski en yüksek olan barsaklarla ilgili olarak, barsak D%50 parametresinin anlamlı düzeyde azalması ışığında yine 150 cc doluluk avantajlı görünmektedir.

6. SONUÇ

3-B VK BRT'de normal doku dozlarını azaltmak amacıyla mesanenin ne kadar doldurulması gerektiği netlik kazanmış değildir. Var olan çalışmalardaki boş mesane ile dolu mesane karşılaştırmasından farklı olarak, biri >100 ml olmak üzere iki farklı mesane doluluk miktarını (50 cc ve 150 cc) karşılaştırarak hangisinin başta barsaklar olmak üzere normal dokuları daha fazla koruduğunu ortaya koymaya çalışan ilk araştırma olduğu için bu çalışma önem taşımaktadır.

Mesane D%50 parametresinin anlamlı düzeyde azalması mesaneyi 50 cc yerine 150 cc ile doldurmayı desteklemektedir. Gerek ERT gerekse BRT'de yan etki riski en yüksek olan barsaklarla ilgili olarak da barsak D%50 parametresinin anlamlı düzeyde azalması ışığında yine 150 cc doluluk avantajlı görünmektedir.

Bu çalışmanın sınırlılığı literatürdeki mevcut çalışmalara göre hasta sayısının az olmasıdır. 3-B VK BRT'de mesane doluluğunun normal doku dozlarına etkisini daha kesin olarak göstermek için bu çalışmanın hasta sayısının arttırılarak genişletilmesi planlanmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1) http://seer.cancer.gov/statfacts/html-(29.09.2015).

2)http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/1659-2011-y%C4%B1l%C4%B1-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri.html(29.09.2015).

3) Demiral A.N. Jinekolojik Kanserlerde Brakiterapi. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji Dergisi Genital Sistem Kanserleri Özel Sayısı. 2011;4(1):102-106.

4) Madan R, Pathy S, Subramani V, et al. Comparative evaluation of two-dimensional radiography and three dimensional computed tomography based dose-volume parameters for high-dose-rate intracavitary brachytherapy of cervical cancer: a prospective study. Asian Pac J Cancer Prev 2014, 15:4717–4721.

5) Kobzda JD, Cikowska-Wozniak E, Michalska M, Makarewicz R. Three-dimensional dosimetry of the full and empty bladder in high dose rate vaginal cuff brachytherapy. Int J Gynecol Cancer 2014; 24: 923-927.

6) Hung J, Shen S, De Los Santos JF, Kim RY. Image-based 3D treatment planning for vaginal cylinder brachytherapy: dosimetric effects of bladder filling on organs at risk. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83: 980-985.

7) Stewart AL, Cormack RA, Lee H. Prospective clinical trial of bladder filling and three-dimensional dosimetry in high-dose-rate vaginal cuff brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:843-848.

8) Hoskin PJ, Vidler K. Vaginal vault brachytherapy: The effect of varying bladder volumes on normal tissue dosimetry. Br J Radiol 2000;73:864-866.

9) Guler OC, Onal C, Acibuci I. Effects of bladder distension on dose distribution of vaginal vault brachytherapy in patients with endometrial cancer. J Contemp Brachytherapy 2015; 6(4): 371–376.

10) Pötter 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.

11) Öztürk F. Pelvik radyoterapi uygulanan hastalarda hmb/ arjinin/ glutamin karışımının toksisite ve yaşam kalitesi üzerine etkisi, Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, 2013.

12) Bilge H. Tedavi planlama. In: Garipağaoğlu M, Çetingöz R, editörler. Temel ve klinik radyoterapi. 1. baskı. İzmir: Hürriyet matbaa; TROD yayınları; 2013. s. 71-83.

13) Mell LK, Pawlicki T. Image-Guided Radiation Therapy. In: Perez CA, Halperin EC, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins Press; 2008. p. 263-293.

14) 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;11:1915-1923.

15) Papavasilious 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;6:871–874.

16) Perkins PL, Chu AM, Jose B, et al. Post hysterectomy megavoltage irradiation in the treatment of cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1984;17:340–348.

17) Yıldız F. Endometrium Kanseri. In: Garipağaoğlu M, Çetingöz R, editörler. Temel ve klinik radyoterapi. 1. baskı. İzmir: Hürriyet matbaa; TROD yayınları; 2013. s. 317-325.

18) 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;340:1137–1143.

19) 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;17:1339-1348.

20) 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;43:351–358.

21) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144–1153.

22) Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. Lancet. 1997;350:535–40.

23) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer Version 2.2015 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf(16.09.2015).

24) 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.

25) Vaginal Cancer. In: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, editors. Basic Radiation Oncology. 1st edition. New York: Springer; 2010. p. 445-454.

26) Kemikler G. Brakiterapi Fiziği. In: Garipağaoğlu M, Çetingöz R, editörler. Temel ve klinik radyoterapi. 1. baskı. İzmir: Hürriyet matbaa; TROD yayınları; 2013. s.115-124.

27)http://www.powershow.com/view/7cfeb-NmE3M/HDR_Brachytherapy_ powerpoint _ppt_presentation(23.09.2015).

28)http://www.powershow.com/view/13aa3b-YzBhO/Radiation_Protection_in_ Radiotherapy_powerpoint_ppt_presentation (23.09.2015).

29)file:///C:/Users/user/Downloads/20.%20Surface%20Mouls%20Dr.%20Agarwal%20.pdf(15.09.2015).

30) International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Dose and volume specifications for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report 38. Bethesda, 1985.

31) 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;48:201-211.

32) Erickson BA. Intracavitary applications in the treatment of cancer of the cervix, part II: High dose rate techniques. J Brachyther Int 1997;13:271–287.

33) Small W Jr, Erickson B, Kwakwa F, et al. An American Brachytherapy Society survey regarding the practice patterns of post-operative irradiation for endometrial cancer. Int J Radiol Oncol Biol Phys 2005;63:1502-1507.

34) Nout RA, Smit V, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): An open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2010;375:816-823.

35) 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;92:744-751.

36) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage–1 endometrial carcinoma: Multicenter randomised trial-PORTEC Study Group: Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet 2000;355:1404–1411.

37) 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;56:419–427.

38) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Uterine Neoplasms Version 2.2015 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (16.09.2015).

39) Small Jr W, Beriwal S, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. Brachytherapy 2012;11:58–67.

40) 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;27:3547–3556.

41) Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, et al. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:500-504.

42) Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:1366-1372.

43) Kim RY, Salter MM, Shingleton HM, et al. Adjuvant postoperative radiation therapy following radical hysterectomy in Stage IB cancer of the cervix: Analysis of treatment failures. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:445-449.

44) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1999; 73:177–183.

45) Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65:169–176.

46) Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990;38:352-357.

47) Houdek PV, Schwade JG, Abitbol AA, et al. HDR transvaginal brachytherapy: Applicator design and dosimetry. Selectron Brachytherapy Journal 1991;(Suppl 2):28-31.

48) Maruyama Y, Ezzell G, Porter AT, et al. Afterloading high dose rate intracavitary vaginal cylinder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30: 473-476.

49) Demanes DJ, Rege S, Rodriquez RR, et al. The use and advantages of a multichannel vaginal cylinder in high-dose rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:211-219.

50) https://www.varian.com/sites/default/files/resource_attachments/Brachytherapy_GYN_Applicator_Catalog.pdf(16.09.2015).

51) Abitbol AA, Houdek P, Schwade JG, et al. Ring applicator with rectal retractor: Applicability to HDR brachytherapy of cervical cancer. Selectron Brachyther J 1990;4:68–69.

52) 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):25–27.

53) Sorbe B, Straumtis A, Karlsson L. Intravaginal high-dose rate brachytherapy for stage I endometrial cancer: A randomized study of two dose-per-fraction levels. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1385-1389.

54) Akila N. Viswanathan, Jennifer Moughan, et al. NRG Oncology/RTOG 0921: A phase 2 study of postoperative intensity-modulated radiotherapy with concurrent cisplatin and bevacizumab followed by carboplatin and paclitaxel for patients with endometrial cancer. Cancer 2015;121:2156-2163.

55) Jhingran A, Winter K, Portelance L, et al. A phase II study of intensity-modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0418. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:e23–28.

56) Nag S, Gupta N. A simple method of obtaining equivalent doses for use in HDR brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:507-513.

57) Choo J, Scudiere J, Bitterman P, et al. Vaginal lymphatic channel location and its implication for intracavitary brachytherapy radiation treatment. Brachytherapy 2005;4:236-240.

58) Richardson S, Palaniswaamy G, Grigsby PW, et al. Dosimetric effects of air pockets around high-dose rate brachytherapy vaginal cylinders. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:276-279.

59) Miller DA, Richardson S, Grigsby PW. A new method of anatomically conformal vaginal Cuff HDR brachytherapy. Gynecol Oncol 2010;116:413-418.

60) Holloway CL, Macklin EA, Cormack RA, et al. Should the organs at risk be contoured in vaginal cuff brachytherapy. Brachytherapy 2011;10:313-317.

61) Li Z, Liu C, Palta JR. Optimized dose distribution of a high dose rate vaginal cylinder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:239-244.

62) Samsami N, Nag S. Unintended consequences of optimized computerized treatment planning. [Abstract]. Med Phys 1999;26:1053.

63) Nath R, Anderson LL, Meli JA, et al. Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56. Med Phys 1997;24:1557-1598.

64) Glasgow GP, Bourland JD, Grigsby PW, et al. Remote afterloading technology: a report of AAPM Task Group No. 41. New York, NY: American Institute of Physics; 1993.

65) Fraass B, Doppke M, Hunt G, et al. American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. Med Phys 1998;25:1773-1829.

66) Kubo HD, Glasgow GP, Pethel TD, et al. High dose-rate brachytherapy treatment delivery: A report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 59. Med Phys 1998;25:375-403.

67) Yavaş G, Yavaş Ç. Jinekolojik tümörlerde brakiterapideki güncel gelişmeler. Genel Tıp Derg 2014;24:118-129.

68) Nag S. Controversies and new developments in gynecologic brachytherapy: image based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. Seminars in Radiation Oncol 2006;16:164-167.

69) Dimopoulos JCA, Schirl G, Baldinger A, Helbich TH, Pötter R. MRI assessment of cervical cancer for adaptive radiotherapy. Strahlentherapie und Onkologie 2009;185:282–287.

70) 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-s44.

71) Haie-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: 235–245.

72) Thomadsen B. and Das RK. The Physics and Dosimetry of High–Dose-Rate Brachytherapy. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA ve Brady LW, editors. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 487-506.

73) Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. Radiother Oncol 2007; 83:148-155.

74) Sanguineti G, Little M, Endres EJ, et al. Comparison of three strategies to delineate the bowel for whole pelvis IMRT of prostate cancer: Radiother Oncol 2008; 88(1):95-101.

75) Sun B, Yang D, Esthappan J, et al. Three-dimensional dose accumulation in pseudo-split-field IMRT and brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Brachytherapy 2015; 14(4):481-489.