

Eksternal Radyoterapi ve Brakiterapi Dozlarının Birleştirilmesinde Radyobiyolojik Modeller

Ismail Özbay

Istanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İstanbul

Radyoizotopların servikal kanserin tedavisinde ilk kullanılışı, radyoaktivitenin 1896'da keşfinden hemen sonra 1900'lü yılların başında başlar. İlk 60 yıl tedaviler çoğunlukla Düşük Doz Hızı (LDR) ile olmuştur. 1940 ve 1950'li yıllarda, uygun yüksek aktiviteli radyoaktif kaynakların üretilmesi ile Yüksek Doz Hızlı (HDR) tedaviler de başlamıştır.^[1,4]

Radyasyon, servikal kanserin tedavisinde en efektif yöntemlerden biridir. Brakiterapi, EBRT (eksternal beam RT) ile birlikte, maksimum kür oranı için hassasiyetle verilirse, küratit tedavi için en kritik komponenttir. Brakiterapi, etraftaki normal dokularda hızlı doz düşüşü ile, normal dokuları koruyarak tümöre ilave yüksek doz verilmesini sağlar.^[1,2,3,4,8,9]

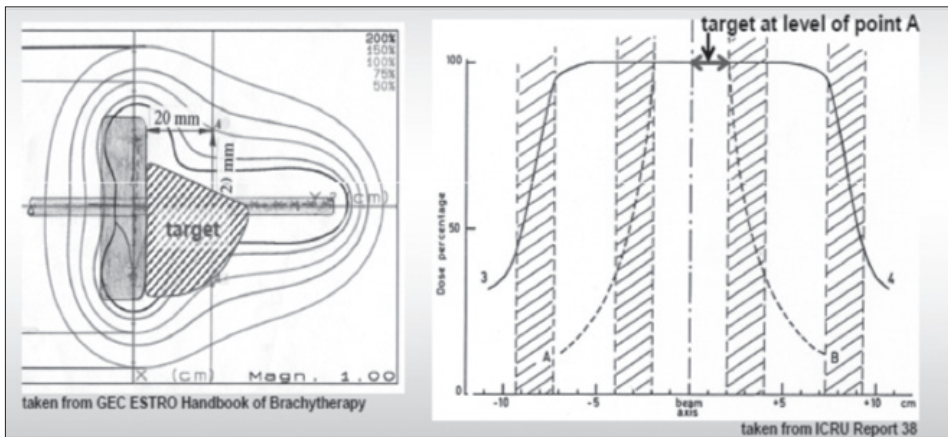
Radyoterapinin biyolojik etkileri doz dağılımına, tedavi volümüne, doz hızına, fraksinasyon ve tedavi süresine bağlıdır. Brakiterapi veya eksternal huzme radyoterapinin sonucunu belirleme-

de bu çeşitli faktörlerin ayrı ayrı önemidir. Konvansiyonel EBRT'de, tedavi volümü genellikle büyüktür. Target volüm içinde doz varyasyonu azdır (-%5 ile +%7). Brakiterapide tanımlanan doz küçük bir target volümü kapsar, fakat EBRT'nin tersine doz dağılımı çok heterojendir (Şekil 1).^[3,4]

Intrakaviter Brakiterapide Volüm Etkisi

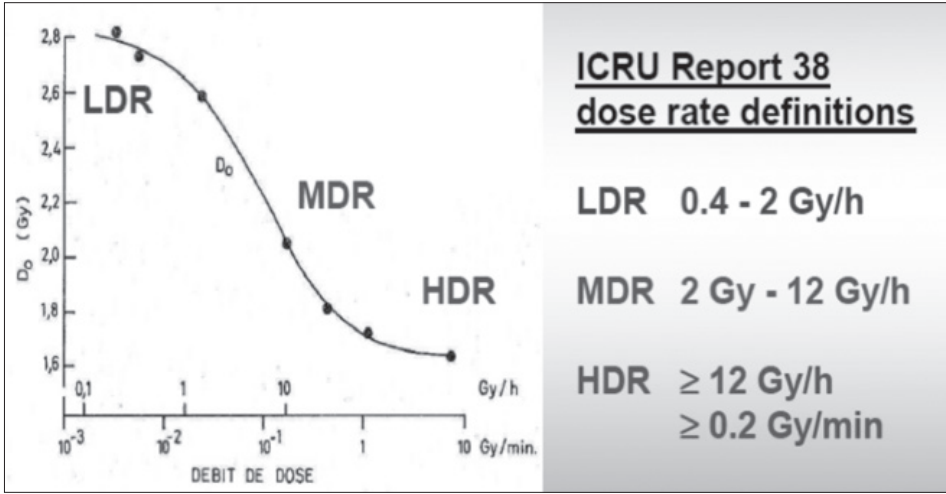
Target ve riskli organlarda intrakaviter BT ile çok heterojen doz dağılımı uygulanır. Birkaç mm içinde dozda önemli değişimler olur.

Time-doz faktörlerinde EBRT ve brakiterapide çok farklılık vardır. EBRT'de, ışınlamalar arasında tam onarım olması için toplam doz, küçük ve birkaç saniye veya dakika olarak, günlük fraksiyonlar şeklinde verilir. Tedavi birkaç haftaya uzatılır. Tersine, brakiterapide tedaviler sürekli (birkaç saat-birkaç gün) veya birkaç dakikalık tedavilerle, birkaç gün ara ile yapılır. Kullanılan ekipman tipine göre çeşitli tedavi şemaları vardır.^[3,4,9]



Şekil 1. Tandem + Ring doz dağılımı.

EBRT'de lateral eksen boyunca doz değimi (çizgili eğri). İntrakaviter BT (noktalı çizgi).



Şekil 2. Brakiterapide doz hızı.

Brakiterapide Doz Hızı

Brakiterapide tedaviler, ICRU report 38'e göre, tedavi doz hızına göre 3 katagoriye ayrılır (Şekil 2):^[4,6]

Tedavi dozlarını LDR'den HDR'ye ve EBRT'ye dönüştürmek ve kombinasyonları yapabilmek için, radyobiyojik olarak sağkalım eğrileri, doz rate etkisi ve lineer kuadratik modelin (LQM) bilinmesi gerekir.^[3,4,8]

Küçük fraksiyon dozları ile fraksiyone radyasyon tedavisi uygulanırsa, tümörü yok etmek için total dozun artırılması gerekir. Dozdaki gerekli artışı sağlamak için, sağlam doku onarm hasarı vermeden, kanserli hücrelerin tamamen öldürülmesinde, küçük doz/fr'larının birkaç yüksek fraksiyon dozları ile karşılaştırılmalıdır.

HDR brakiterapide dose rate etkisi kritik bir faktördür. Dose rate'teki bir artış, fraksiyon başına dozdaki artışa benzerdir. Dose rate veya doz/fr'daki bir artış, total dozda bir azaltmayı gerektirir ki, normal dokularda aşırı doza neden olmasın.^[4]

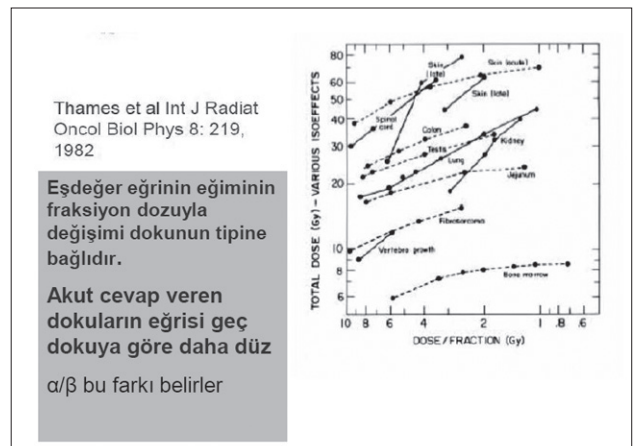
Bu, dose rate etkisi olarak isimlendirilir; dose rate'teki bir artış, daha çok hücre ölümüne neden olur. Dose rate düzeltme faktörünü saptamak için çeşitli radyobiyojik modeller yayımlanmıştır: TDF, NSD, CRE ve LQM. Orton, LDR'den HDR'ye A noktasında çevirme faktörü olarak 0.54, Pate ve ark. ve Otawa ve ark. 0.58 olarak hesaplamışlardır. Sağkalım eğrileri ile klinik sonuçları

eniye bağdaştıran ve tümör ile erken ve geç etkileri belirlemede çok önemli olan doz/fr'un, kesin anlamda belirlenmesinde Lineer Kuadratik Model en faydalı modeldir.

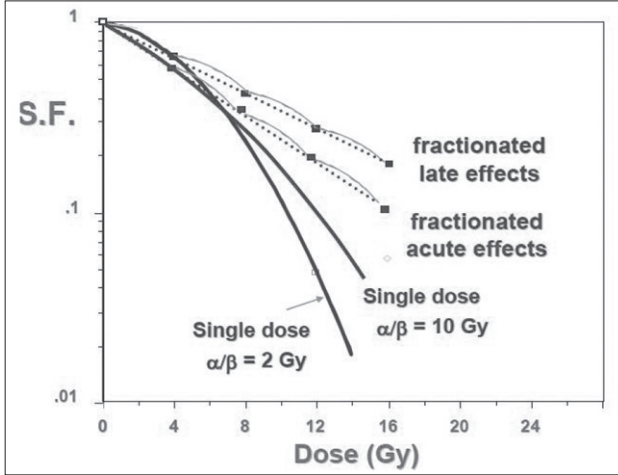
Lineer Kuadratik Model

Bir multifraksiyon ışınlama rejiminde, fraksiyon başına dozlar değiştirildiğinde, farklı dokularda etkilerin şiddetinde, önemli değişimler meydana gelir (Fowler 1983). Akut ve geç hasar için, fraksiyon başına dozdaki değişmelerin etkisi incelendiğinde, eğrilerde geç doku reaksiyonlarının, erken doku reaksiyonlarından daha dik olduğu görülür.

Bu nedenle, eğer fraksiyon başına doz artırırsa, aynı toplam dozda erken reaksiyonlara göre geç hasar nispeten fazla olacaktır (Şekil 3). Erken



Şekil 3.



Şekil 4.

ve geç reaksiyonlar arasındaki bu farklılık, Lineer-Kuadratik (L-Q) veya α/β terimleriyle tanımlanır.^[4,5]

Tek dozlarda geç reaksiyonlar daha dik olduğu gibi, fraksiyone dozlarda geç reaksiyonlar daha diktir (Şekil 4).

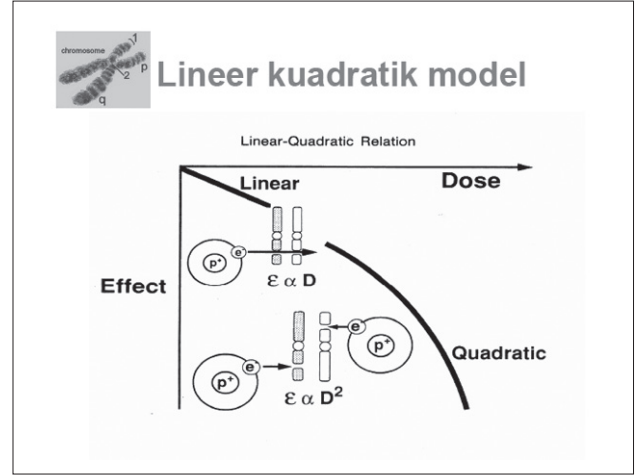
L-Q model, radyasyon etkisi ile hücre ölümünün iki komponenti olduğunu varsayar. Bunlardan biri dozla (αD), biri dozun karesi ile (βD^2) orantılıdır.

Burada α parametresi, düşük dozlarda başlangıçtaki eğimi ifade eder ve tek radyasyon izi (tek vuruş) boyunca meydana gelen etkinin olasılığını belirler. β ise, iki radyasyon izi boyunca meydana gelen etkinin olasılığını aksettirir ve dokudaki onarım işleminin bir ölçüsüdür (Şekil 5).

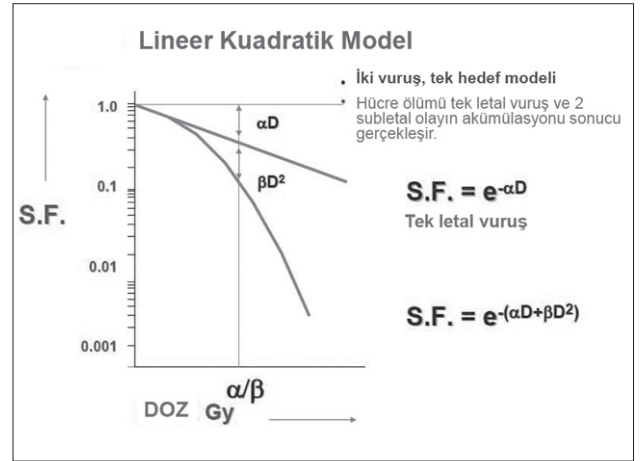
Yüksek LET (α, n) değerlerinde letal olaylar, dozla lineer olarak birikir, düşük LET (x, γ, e) değerli radyasyonlarda ise letal olaylar dozun karesi ile birikir.

Buna göre α/β oranı, lineer (α) ve kuadratik (β) etkilerin eşit olduğu dozdur (Şekil 6). α/β oranı erken reaksiyonlar için büyüktür. Düşük dozlarda doz-cevap eğrisi başlangıçta çizgidir ve yüksek dozlara kadar bükülmez. Lineer ve kuadratik hücre öldürme komponentleri yaklaşık 1000 cGy'e kadar eşit olmaz.

Geç etkiler için α/β küçüktür. β küçük dozlarda etkindir. Doz-cevap eğrisi düşük dozlarda bükülür ve daha eğimli olur. Lineer ve kuadratik komponentler yaklaşık 200 cGy'de eşit olur.



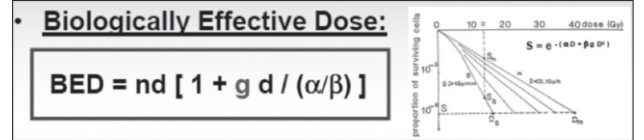
Şekil 5.



Şekil 6.

Lineer-Kuadratik Formülasyon

- 1-7 Gy arası en iyi tanımlayan model
- α/β dokuya spesifik



- n... fraksiyon sayısı
- d... doz/fraksiyon

Dokuya Bağlı Parametreler

- g = fraksiyasyon ve hücre tamir yarı zamanına ($T_{1/2}$) bağlı onarım fonksiyonu

- α/β (Gy)
- Letal subletal lezyonları belirleyen parametre
 - Lineer ve kuadratik hücre ölümünün eşit olduğu doz
 - Dokunun fraksiyon büyüklüğüne hassasiyetini gösterir
 - Düşük α/β fraksiyon büyüklüğüne çok hassas
 - Normal dokular için düşük
 - Geç cevap veren dokular için düşük
 - Tümörler ve hızlı çoğalan dokular için yüksek

Onarım Fonksiyonu

- Eksternal huzme radyoterapi ve HDR brakiterapi:

Işınlama sırasında onarım yok (dakika)

Onarım fonksiyonu $g = 1$

- LDR, MDR brakiterapi:

Işınlama sırasında (saat-gün) onarım önemlidir

$$g(\text{LDR, MDR}) = 2\pi(1 - e^{-\mu t}) \quad \mu = \ln 2 / T_{1/2}$$

μonarım zamanı

Tonarım yarı zamanı

tışınlama süresi

Matematik Tanımlama / Normalizasyon

- LQ model biyolojik eşdeğerlilik verir^[4,5]
 1. Klasik LDR brakiterapi (50cGy/h) ve
 2. Konvansiyonel EBRT (2Gy/fraksiyon, $T_{1/2}$ saat) (klinik deneyim, ICRU 38)
- Hesaplanan BED değerleri, konvansiyonel EBRT'ye (2 Gy/fraksiyon) normalize edilir (Referans tedavi)

$$\text{BED} = D_{\text{isoE}} (1 + 2/(\alpha/\beta))$$

$$D_{\text{isoE}} = \text{BED} (1 + 2/(\alpha/\beta)) = \text{EQD2}$$

isoeftif doz = 2 Gy/fr eşdeğer doz

$$D_{\text{isoE, TOP}} = D_{\text{isoE, external}} + D_{\text{isoE, brachy}}$$

Biyolojik Parametrelerin Değerleri

- Tümör ve erken reaksiyon veren normal dokular:

$$\alpha/\beta = 10 \text{ Gy} \quad 7 - 20 \text{ Gy çoğu tümörler}$$

$$9 - 10 \text{ Gy serviks karsinoma}$$

$$T_{1/2} = 1.5 \text{ saat} \quad 0.5 - 1.5 \text{ saat}$$

- Geç cevap veren normal dokular

$$\alpha/\beta = 3 \text{ Gy} \quad 0.5 - 6 \text{ Gy}$$

$$3 - 4 \text{ Gy mes, rek, sig}$$

$$T_{1/2} = 1.5 \text{ saat} \quad 1 - 2 \text{ saat}$$

Klinik ve deneysel deneyimler

Farklı fraksiyon şemaları (HDR).

Intro	Mission	Concept	Solution	Practice
Different fractionation schedules (examples HDR)				
Point A				
• 45 Gy EBT + 4x 7 Gy ~ 84 Gy _{eff10}				
• 45 Gy EBT + 4x 6 Gy ~ 76 Gy _{eff10}				
• 50 Gy EBT + 2x 8.5 Gy ~ 76 Gy _{eff10}				
Organs at Risk (ICRU point)				
• 45 Gy EBT + 4x 5 Gy Rectum ~ 75 Gy _{eff3}				
6 Gy Bladder ~ 86 Gy _{eff3}				
• 45 Gy EBT + 4x 4.5 Gy Rectum ~ 70 Gy _{eff3}				
5 Gy Bladder ~ 75 Gy _{eff3}				
• 50 Gy EBT + 2x 6 Gy Rectum ~ 72 Gy _{eff3}				
7 Gy Bladder ~ 78 Gy _{eff3}				
ESTRO BT-GYN Teaching Course D. Berger				

KAYNAKLAR

1. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 2005;74(3):235-45.
2. Orton CG. High and low dose-rate brachytherapy for cervical carcinoma. Acta Oncol 1998;37(2):117-25.
3. Daniel G. Petreit. High dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Cervical Cancer, National Institute of Health Consensus Development Conference on Cervical Cancer, Bethesda, Maryland: April 1-3, 1996.
4. GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy.
5. G. Gordon Steel. Basic Clinical Radiobiology; 2002.
6. ICRU Report 38: Dose and Volume Specification for

- Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. 1985.
7. Stitt JA, Fowler JF, Thomadsen BR, Buchler DA, Paliwal BP, Kinsella TJ. High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: the Madison system: I. Clinical and radiobiological considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(2):335-48.
 8. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78(1):67-77.
 9. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):201-11.