

2. BÖLÜM

BRAKİTERAPİNİN RADYOBİYOLOJİSİ

Ferhat EYİLER¹

GİRİŞ

Brakiterapi; kısa mesafeden (yakından) tedavi olarak tanımlanıp, Yunanca “kısa” anlamına gelen “brachios” sözcüğünden türetilmiştir. Tümör içine veya komşuluğuna radyoaktif kaynak yerleştirilerek yapılan bir tedavi seçeneğidir. Brakiterapinin eksternal Radyoterapi (RT)’den farkı, ışınlamanın dışardan değil, direkt organ içine yerleştirilen radyoaktif kaynaklar aracılığı ile yapılmasıdır. Bunun sonucunda tümöre çok yüksek miktarda radyasyon dozu verilirken, çevreleyen normal dokularda doz hızlı bir şekilde düşerek yan etkiler azaltılmaktadır.

Brakiterapinin kullanım alanı neredeyse radyoterapinin başlaması ile aynı zamanlardadır. 1895 yılında Wilhelm Conrad Roentgen tarafından X ışını bulunmuş, 1896 yılında ise ilk Radyoterapi uygulamaları X ışını ile Fransa ve Avusturya’da gerçekleşmiştir. Radium 1898 yılında Marie ve Pierre Curie tarafından bulunmuş, 1901 yılında Dr.Danlos ve Block tarafından St.Louis Hastanesi’nde (Paris/Fransa) cilt tümörüne ilk defa radyum brakiterapisi uygulanmıştır. İlk interstisyel brakiterapi uygulaması da 1905 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılmıştır.

Brakiterapide kullanılan kaynaklar genellikle gamma ışını yayarlar. Radium-216(Ra-216) 1960'lara kadar çok yaygın kullanım alanı bulmuştur. **Düşük Doz Hızlı: Low Dose Rate(LDR)** brakiterapi uygulamalarında kullanılmıştır. Ancak yaydığı ışından korunma özelliğinin düşük olması nedeniyle, yerini yapay radyoaktif kaynaklara bırakmıştır. Ayrıca bu yapay kaynakların bükülebilir ve küçük olması uygulamaların daha rahat yapılabilmesine imkan

¹ Uzman Dr. SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ferhateyiler@gmail.com

etkilenmektedir. Toplam tedavi süresi uzaması hücre proliferasyonunu artırmaktadır. Repopulasyon, tedavi sonuçları üzerine olumsuz etki etmektedir. Bu nedenle toplam tedavi süresi uzatılmamalıdır.

HDR brakiterapi uygulamaları LDR brakiterapi uygulamalarına göre radyobiolojik açıdan dezavantajlıdır. Günümüzde modern brakiterapi cihaz-teknikleri ve jinekolojik aplikatörler sayesinde LDR uygulamalarına göre normal doku geç toksisitesinde artış olmamaktadır. Bunun sonucu olarak HDR braki-terapi uygulamaları giderek yaygınlaşmaktadır.

LDR uygulamalardan HDR uygulamalara geçişte fraksiyone şemaların uygulanması gerekmiştir. Bu sayede normal doku tamir kapasitelerinin harekete geçmesi öngörülmüştür. LQ model, brakiterapideki farklı doz hızı uygulamalarının etkilerini öngörmek için ideal bir metod olmuştur. Ayrıca LQ model farklı doz hızlı brakiterapi uygulamaları ile eksternal radyoterapi şemalarını karşılaştırmak için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu kıyaslamayı yapmak için mükemmel bir radyobiolojik model tasarımı bulunmamaktadır. Biyolojik eşdeğer doz olarak EQD2'nin kullanımı tedavi protokolleri arasındaki kıyaslamayı yapmak açısından yararlı bir metottur. Radyasyon onkologlarının tedavi planlaması yaparken radyobiolojik belirsizlikleri dikkate almaları gereklidir.

Brakiterapide kaynakların yerleşiminin tedavi sonuçları için en önemli faktör olduğu akıldan hiçbir zaman çıkarılmamalıdır. Bir implantın geometrisi bozursa; doz hızı veya fraksiyonasyon gibi radyobiolojik faktörlerin değiştirilmesi tedavi sonuçlarını düzeltmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Goitein M. Radiation Oncology: a physicist's-eye. New York: Springer; 2008. p.3-4.
2. Podgorsak EB. Radiation Oncology Physics: a handbook for teachers and students. International Atomic Energy Agency. Vienna; 2005. p.485-91.
3. ICRU 38, Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology (Report 38). Bethesda, MD; 1985. p.1-23.
4. Lambin P, Gerbaulet A, Kramar A, Scalliet P, Haie-Meder C, Malaise EP, et al. Phase III trial comparing two low dose rates in brachytherapy of cervix carcinoma: report at two years. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25(3):405-12.
5. Haie-Meder C, Kramar A, Lambin P, Lancar R, Scalliet P, Bouzy J, et al. Analysis of complications in a prospective randomized trial comparing two brachytherapy low dose rates in cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29(5):953-60.
6. Pierquin B, Chassagne D, Baillet F, Paine CH. Clinical observations on the time factor in interstitial radiotherapy using iridium-192. Clin Radiol 1973;24(4):506-9.
7. Dale RG. The application of linear quadratic dose effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. Br J Radiol 1985; 58(690):515-28.
8. Visser AG, van den Aardweg GJ, Levendag PC. Pulsed dose rate and fractionated high dose rate brachytherapy: choice of brachytherapy schedules to replace low dose rate treatments. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34(2):497-505.

9. Roberts SA, Hendry JH. The delay before onset of accelerated tumour cell repopulation during radiotherapy: A direct maximum-likelihood analysis of a collection of worldwide tumour control datasets. *Radiother Oncol* 1993; 29(1):69-74.
10. Orton CG. Fractionated high dose rate versus low dose rate cervix cancer regimens. *Br J Radiol* 1991;64(768):1165-6.
11. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, Ghoshal S, Gupta BD. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(2):335-41.
12. Brenner DJ, Hall EJ. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(1):181-90.
13. Brenner DJ, Hall EJ, Huang Y, Sachs RK. Potential reduced late effects for pulsed brachytherapy compared with conventional LDR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(1):201-2.
14. Fowler J, Mount M. Pulsed brachytherapy: the conditions for no significant loss of therapeutic ratio compared with traditional low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(3):661-9.
15. Fowler JF, Van Limbergen EF. Biological effect of pulsed dose rate brachytherapy with stepping sources if short half-times of repair are present in tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):877-83.
16. Millar WT, Hendry JH, Canney PA. The influence of the number of the fractions and bi-exponential repair kinetics on biological equivalence in pulsed Brachytherapy. *Br J Radiol* 1996;69(821):457-68.
17. Visser AG, van den Aardweg GJ, Leventag PC. Pulsed dose rate and fractionated high dose rate Brachytherapy: Choice of Brachytherapy schedules to replace low dose rate treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(2):497-505.
18. Tubiana M, Dutreix J, Wambersie A. Introduction to radiobiology. London: Taylor & Francis; 1990,119-123-131-135
19. Baumann M, Dörr W, Petersen C, et al. Repopulation during fractionated radiotherapy: much has been learned, even more is open. *Int J Radiat Biol* 2003;79(7):465-7.
20. Willers H, Held KD. Introduction to clinical radiation biology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006 Feb;20(1):1-24. Review.
21. Lee CK. Evolving role of radiation therapy for hematologic malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006 Apr;20(2):471-503. Review.
22. Thames HD, Ang KK. Altered fractionation: radiobiological principles, clinical results, and potential for dose escalation. *Cancer Treat Res* 1998;93:101-28.
23. Bentzen SM, Thames HD. Clinical evidence for tumor clonogen regeneration: interpretations of the data. *Radiother Oncol* 1991;22(3):161-6.
24. Baumann M, Liertz C, Baisch H, et al. Impact of overall treatment time of fractionated irradiation on local control of human FaDu squamous cell carcinoma in nude mice. *Radiother Oncol* 1994;32(2):137-43.)
25. Saynak M, Çukurçayırılı F, Arlı A, et al. Yüksek doz hızlı brakiterapi radyobiyojisi. *Turk J Oncol* 2017;32(Supp 1):11-22
26. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1275-88.
27. Fowler JE. Is repair of DNA strand break damage from ionizing radiation second-order rather than first-order? A simpler explanation of apparently multiexponential repair. *Radiat Res* 1999;152(2):124-36.
28. Trott KR. Experimental results and clinical implications of the four R's in fractionated radiotherapy. *Radiat Environ Biophys.* 1982;20(3):159-70. Review.
29. Stephanie J. Moeller and Robert J. Sheaff. G1 Phase: Components, Conundrums, Context. In: Kaldis, Philipp (Ed.). *Cell Cycle Regulation*. Springer, 2006,1-29

30. Popple RA, Ove R, Shen S. Tumor control probability for selective boosting of hypoxic sub-volumes, including the effect of reoxygenation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:921–927.
31. E. B. Podgorsak ; Radiation oncology physics : a handbook for teachers and students, Vienna : International Atomic Energy Agency, 2005. 499-505
32. Kallman RF. The phenomenon of reoxygenation and its implications for fractionated radiotherapy. *Radiology* 1972;105(1):135–42.
33. Lee SW, Suh CO, Chung EJ, Kim GE. Dose optimization of fractionated external radiation and high-doserate intracavitary brachytherapy for FIGO stage IB uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1338–44.
34. Bedford JS, Hall EJ. Threshold hypoxia: its effect on the survival of mammalian cells irradiated at high and low dose-rates. *Br J Radiol* 1966;39(468):896–900.
35. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys*. 1997 Jan;24(1):103-10.
36. Fowler JF. Practical Time-Dose Evaluations, or How to Stop Worrying and Learn to Love Linear Quadratics In: Levitt, S.H.; Purdy, J.A.; Perez, C.A.; Vijayakumar, S. “Technical Basis of Radiation Therapy”, 4th rev. ed., Springer, 2006, 444 – 46
37. Hall EJ. Radiobiology for the radiologist. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.401.
38. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S42–9.
39. Bentzen SM, Ritter MA. The alpha/beta ratio for prostate cancer: What is it, really? *Radiother Oncol* 2005;76(1):1-3.
40. Kemikler G, Aslay I. *Turkiye Klinikleri Radiat Oncol-Special Topics* 2017;3(1):60-71