

Prostat Kanseri Brakiterapisinin Radyobiyolojik Temelleri

Alaattin Özen*, Mert Saynak**, Vuslat Yürüt Çaloğlu**, Mustafa Cem Uzal**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Eskişehir

**Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Edirne

ÖZ

Lokalize prostat kanseri tedavisinde brakiterapi uygulaması doz hızına göre düşük doz hızlı (Low Dose Rate; LDR) ve yüksek doz hızlı (High Dose Rate; HDR) olmak üzere ikiye ayrılır. Prostat kanseri için α/β oranı tartışmalı olmakla birlikte, *invivo* ve *invitro* deney sonuçları α/β oranının ≤ 3 olduğunu göstermektedir. Bu faktör prostat kanseri tedavisinde HDR brakiterapi lehine teorik bir avantaj sağlamaktadır. Klinik deneyimin daha eskiye dayandığı LDR monoterapisinde ise kaynakların düşük radyoaktiviteleri nedeni ile toplam tedavi dozuna ulaşma süresinin 1-4 ay gibi bir süre alması, ortalama foton enerjilerinin düşük olması ve prostat kanserinin düşük proliferasyon kapasitesi tedavinin radyobiyolojik etkinliğini azaltmaktadır. HDR brakiterapisi genelde daha yüksek riskli hastalarda eksternal radyoterapi üstüne boost dozu şeklinde uygulanmaktadır. Ancak, HDR monoterapisinin de LDR brakiterapiden farklı olarak birden fazla implant gerektirmesi ve toplam dozun daha düşük olmasına rağmen, fraksiyon dozunun yüksek olması, sağlam doku koruması açısından bir dezavantaj oluşturmaktadır. HDR monoterapisi kısıtlı klinik deneyim nedeniyle kontrollü çalışmalar dışında kullanılmamaktadır. Bu derleme ile prostat kanseri tedavisinde brakiterapi uygulamalarının radyobiyolojik temellerinin özetlenmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: brakiterapi, düşük doz hızı, prostat kanseri, radyobiyoloji, yüksek doz hızı

ABSTRACT

Radiobiological Principles of Prostate Cancer Brachytherapy

Brachytherapy of localized prostate cancer is implemented mainly in two different dose rates, being Low Dose Rate (LDR) and High Dose Rate (HDR). The α/β ratio of prostate cancer cells, although controversial, is predicted by *invivo* and *invitro* experiments to be ≤ 3 . This characteristic provides a theoretical advantage in favor of HDR brachytherapy in the treatment of prostate cancer. Whereas for LDR monotherapy which clinical experience is of long standing, 1 to 4 month elapsed time needed to reach total treatment dose due to low radioactivity of the sources and their low average photon energies make this treatment mode less effective radiobiologically, partially caused by low proliferation capacity of prostate cancer. HDR brachytherapy is more often used for high-risk patients as a boost treatment combined with external beam radiotherapy. On the other hand, the necessity of more than one implantation in contrast to LDR brachytherapy and high doses per fraction constitutes a disadvantage for HDR monotherapy against the normal tissue complication probability, even though lower total dose is required. Due to limited clinical experience, HDR monotherapy is not recommended except in controlled clinical trials. The aim of this review is to summarize radiobiologic essentials of brachytherapy practice in the treatment of prostate cancer.

Keywords: brachytherapy, high dose rate, radiobiology, prostate cancer, low dose rate

GİRİŞ

Prostat kanseri insidansı toplumdaki farkındalığın artması ve serum prostat spesifik antijen (PSA) testi gibi tarama testlerine ulaşımın kolaylaşması ile birlikte, tüm dünyada artış göstermeye devam etmektedir. Riskli hastalarda transrektal ultrason (TRUS) altında yapılan biyopsilerin yaygınlaşması sonucunda birçok hastaya erken dönemde tanı konulmaktadır ⁽¹⁾. Uzak

organ veya lenf nodu metastazı yapmamış düşük riskli gruptaki hastaların tedavisinde tercih edilebilecek tedavi seçenekleri cerrahi (radikal prostatektomi), eksternal radyoterapi (RT) ve brakiterapidir. Hangi tedavinin seçileceği konusunda hasta uygunluğu, tedavi süresi, yaşam kalitesi ve maliyet önemli rol oynar ⁽²⁾. TRUS eşliğinde transperineal uygulanan düşük doz hızında (Low Dose Rate; LDR) prostat transperineal implant brakiterapisi 1980'lere dayanmakla birlikte,

Alındığı Tarih: 25.05.2015

Kabul Tarihi: 03.01.2017

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Alaattin Özen, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı 26430 Eskişehir

e-posta: dralovettin@gmail.com

son yıllarda yüksek doz hızında (High Dose Rate; HDR) brakiterapi uygulamaları da gündeme gelmiştir. Bu derlemenin amacı prostat kanseri tedavisinde kullanılan başlıca iki farklı brakiterapi uygulamasının radyobiolojik temellerini özetlemektir.

Canlı hücrelerinde iyonizan radyasyona bağlı oluşan hasarlar fiziksel, kimyasal ve biyolojik olmak üzere ardışık üç basamaktan oluşur. Radyasyonun biyolojik etkileri doz dağılımına, tedavi edilen volüme, doz hızına, fraksiyonasyona ve toplam tedavi süresine bağlı olduğundan eksternal RT ve brakiterapinin karşılaştırılması birçok sorun içerir ⁽³⁾. Belirli bir dozun uygulanma süresi doz hızı ile tanımlanır ve özellikle brakiterapi tedavisinde uygulanan dozun oluşturacağı biyolojik etkinin derecesini belirleyen en önemli etkidir. Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu'nun 38 numaralı (International Commission on Radiation Units & Measurements, ICRU 38) raporunda brakiterapi uygulamaları doz hızına göre 3 farklı gruba ayrılmıştır ⁽⁴⁾:

- Düşük Doz Hızında (Low Dose Rate; LDR): 0,4-2 Gy/saat
- Orta Doz Hızında (Medium Dose Rate; MDR): 2-12 Gy/saat
- Yüksek Doz Hızında (High Dose Rate; HDR): >12 Gy/saat

Bunlara ek olarak çok sayıda kısa aralıklarla küçük fraksiyonasyon dozlarıyla uygulanan ve LDR'ye benzer radyobiolojik etkiyi amaçlayan (LDR ile benzer sürede tamamlanan) ancak yüksek aktiviteli kaynak (Ir-192) kullanılan brakiterapi tedavisinde, Pulsed Dose Rate (PDR) olarak tanımlanmaktadır ⁽⁵⁾.

Prostat LDR monoterapisinde kullanılan kalıcı I-125 (İyot 125), Pd-103 (Palladium 103) ve Cs-131 (Sesyum 131) radyoaktif kaynaklarının yarı ömürleri HDR brakiterapisinde kısa süreli yükleme tarzında kullanılan Ir-192 (İridium 192)'den kısadır ve ortalama foton enerjileri de Ir-192'den çok düşüktür. Yapılan implantasyonda kullanılan kaynak (seed) sayısına göre değişmekle birlikte, öngörülen tedavi dozunun verildiği ve PTV'yi kapsayan referans izodozunda ki başlangıç doz hızı LDR monoterapide yaklaşık olarak 7-35 cGy/saat arasındadır. Görüldüğü gibi bu doz hızları LDR için tarif edilen minimum 0,4 Gy/saat (40 cGy/saat) doz hızından da düşük olduğun-

dan, kalıcı implantlarla 0,01-0,3 Gy/saat doz hızında yapılan prostat LDR monoterapisi "çok düşük doz hızında" (VLDR) bir ışınlama olarak adlandırılır. HDR brakiterapisinde kullanılan yüksek aktiviteli Ir-192 kaynakları ise, yapılan imlantta seçilen referans izodozunda 12 Gy/saat üzerindeki bir doz hızında tedavi verilmesini sağlar.

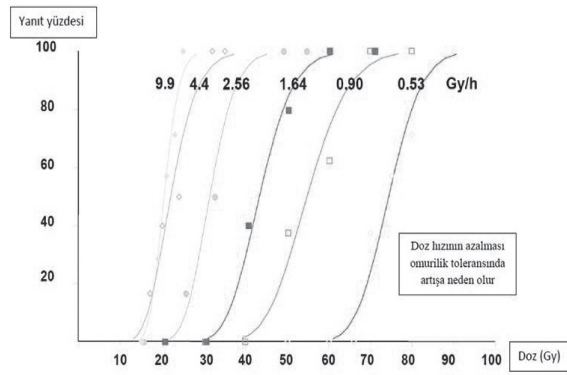
HDR ve LDR prostat brakiterapi uygulamalarının birbirinden farklı bazı radyobiolojik özellikleri vardır. LDR monoterapi uzak organ veya lenf nodu metastazı yapmamış, vezikula seminalisi veya kapsülü invaze etmemiş erken evredeki (Gleason skoru ≤ 6 , PSA ≤ 10 , T1-2a) düşük riskli prostat kanserli hastaların tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir tedavi olup, HDR brakiterapi ise klinikte genellikle daha yüksek riskli hastalarda eksternal RT'ye boost (ek doz) olarak kullanılmıştır. Monoterapi olarak tek başına kullanımı LDR monoterapisine göre daha yenidir. Kullanılan kaynakların özelliklerine bakıldığında yarılanma süresi 73.8 gün olan Ir-192 kaynağının teröpatik komponenti gamma (γ) ışınları olmakla birlikte, beta (β) partikülü de yayar. Ortalama foton enerjisi 370 keV'tur. Prostat HDR monoterapide 1 veya 2-7 gün aralıkla 2 implant uygulanarak, 8,5-10,5 Gy fraksiyon dozu ile 3-9 fraksiyonda 31,5-54 Gy toplam doz uygulanır (örneğin yüksek aktiviteli Ir-192 ile tek implantasyonda 2 gün 4 fraksiyonda 38 Gy, 60 Gy/saat üstündeki doz hızlarıyla uygulanır). Eksternal 45-50 Gy sonrası boost amaçlı kullanımda ise 15 Gy/3fr, 11-22 Gy/2 fr, 12-15 Gy/1 fr şemaları uygulanabilir. LDR prostat monoterapide 0,6 Gy/saat doz hızındaki düşük aktiviteli Ir-192 geçici implantı ile 6 günde toplam 80 Gy sürekli doz uygulanırken, VLDR monoterapide 120-150 Gy gibi daha yüksek toplam dozlar, kalıcı implant şeklinde uzun sürede uygulanmış olur. Kalıcı implant olarak düşük aktiviteli I-125, Pd-103 ve Cs-131 kaynakları kullanılmaktadır (prostatın hacmine göre 40-100 çekirdek/seed tek seansta implante edilir). Yarılanma süresi I-125'in 59,4, Pd-103'ün 17 ve Cs-131'in 9,7 gün olup, ortalama foton enerjileri I-125 için 21, Pd-103 için 27 ve Cs-131 için 29 keV'tur (Tablo 1).

Doz Hızının Radyobiolojik Önemi

Belirli bir radyasyon dozunun, uygulandığı dokuda belli sayıda iyonlaşma olayına yol açması nedeniyle, uygulandığı tedavi süresinden bağımsız olarak belir-

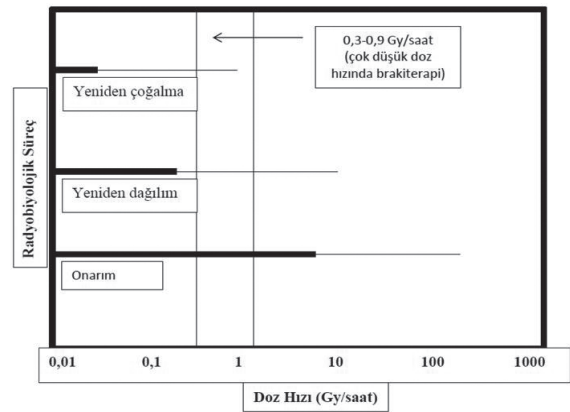
Tablo 1. Prostat brakiterapisinde kullanılan radyoaktif kaynakların özellikleri.

Brakiterapi VLDR / HDR	Radyoaktif Kaynak	Yarılanma Süresi (gün)	Ortalama Foton Enerjisi (keV)	İmplanttaki Başlangıç Doz Hızı (cGy/saat) (yaklaşık)
Kalıcı çekirdek (seed) implantlarla tek fraksiyonda uygulanan çok düşük doz hızında brakiterapi (VLDR)	İyot-125	59,6	28	7
	Palladium-103	17	22	21
	Sezyum-131	9,7	29	30
Geri çekilen kaynaklarla birden fazla fraksiyonda uygulanabilen yüksek doz hızında brakiterapi (HDR)	İridyum-192	73,85	380	>1200



Şekil 1. Altı farklı doz hızında Ir-192 ile sürekli ışınlanma yapılan sıçan omuriliğinde kalıcı hasar oluşturan dozlar.

li bir derecede hasar oluşturması beklenir. Bununla birlikte, deneysel olarak düşük doz hızlı ışınlanmanın oluşturduğu biyolojik etkinin, daha kısa sürede yüksek doz hızıyla aynı toplam dozda uygulanan ışınlamadakinine göre daha az olduğu gösterilmiş ve normal doku toleransının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (Şekil 1). Bu farklılık, düşük doz hızlarında uygulanan radyasyona bağlı oluşan subletal hasarların bir kısmının uzun süren tedavi süresi içerisinde onarıldığı, yüksek doz hızlarında uygulanan eşit dozdaki radyasyona bağlı oluşan bu tip subletal hasarların onarılmasının ise kısa süren tedavi süresi içinde olabileceği şeklinde açıklanmaktadır. Bu onarım, normal dokuların korunmasını amaçlayan fraksiyasyon uygulamasında görülen onarım mekanizması ile benzerlik gösterir. Subletal hasarların onarımının tam olarak gerçekleştirildiği zaman aralıkları ile (>8 saat) RT'nin uygulanması fraksiyasyon ile olasıdır ve böyle bir uygulamada her fraksiyonda sağkalım eğrilerinin omuz bölgelerinin tekrarlandığı görülür. Tek fraksiyonda uygulanan düşük doz hızına sahip ışınla-



Şekil 2. Deneysel olarak hücre kültürlerinde yapılan ışınlanmalarda doz hızı ile onarım (repair), yeniden dağılım (redistribution), yeniden çoğalma (repopulation) ilişkisi.

malarda ise, aralıksız (kontinü) olarak verilen dozun artışına uygun olarak omuzsuz, doğrusal (lineer) bir sağkalım eğrisi elde edilir (3,6-8).

Doz hızının düşmesi ile toplam radyasyon dozunun uygulanma süresi uzar ve bu süre içerisinde radyasyona maruz kalan dokularda bazı biyolojik olayların meydana gelmesi de olası hale gelir. Radyobiolojinin 4R faktörü olarak bilinen bu biyolojik olaylar; onarım (repair), yeniden dağılım (redistribution), yeniden çoğalma (repopulation) ve yeniden oksijenlenme (reoxygenation)'dir. Bunlardan onarım ve yeniden çoğalma ışın tedavisinin etkisini azaltırken, yeniden dağılım ve yeniden oksijenlenme biyolojik etkiyi arttırmaktadır. Onarım süreci ilk olarak gerçekleşen olaydır. Işınlamadan 15-20 dk. sonra başlar ve sağlam doku hücrelerinde 6-8 saat içinde tamamlanır. Onarım, 1 Gy/dk.'dan az (0,3-0,9 Gy/saat arasındaki düşük) doz hızlarındaki LDR kalıcı implant monoterapide hakim olan (radyasyonun etkisini en çok değiştiren) faktördür (Şekil 2). Bu nedenle toplam do-

Tablo 2. Kontinü (aralıksız) LDR ışınlamada tam olmayan (inkomplet) onarım (g) faktörleri.

Onarım yarı zamanı (saat)	Işınlama süresi (saat)						Işınlama süresi (gün)						
	1	2	3	4	8	12	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
0.50	0.662	0.477	0.367	0.296	0.164	0.113	0.058	0.039	0.030	0.024	0.020	0.017	0.015
0.75	0.752	0.589	0.477	0.398	0.234	0.164	0.086	0.058	0.044	0.035	0.030	0.025	0.022
1.00	0.804	0.662	0.557	0.477	0.296	0.212	0.113	0.077	0.058	0.047	0.039	0.034	0.030
1.25	0.838	0.714	0.616	0.539	0.350	0.255	0.139	0.095	0.072	0.058	0.049	0.042	0.037
1.50	0.862	0.752	0.662	0.589	0.398	0.296	0.164	0.113	0.086	0.070	0.058	0.050	0.044
2.00	0.894	0.804	0.728	0.662	0.477	0.367	0.212	0.147	0.113	0.092	0.077	0.066	0.058
2.50	0.914	0.838	0.772	0.714	0.539	0.427	0.255	0.180	0.139	0.113	0.095	0.082	0.072
3.00	0.927	0.862	0.804	0.752	0.589	0.477	0.296	0.212	0.164	0.134	0.113	0.098	0.086
4.00	0.945	0.894	0.847	0.804	0.662	0.557	0.367	0.269	0.212	0.174	0.147	0.128	0.113
5.00	0.955	0.914	0.875	0.838	0.714	0.616	0.427	0.321	0.255	0.212	0.180	0.157	0.139

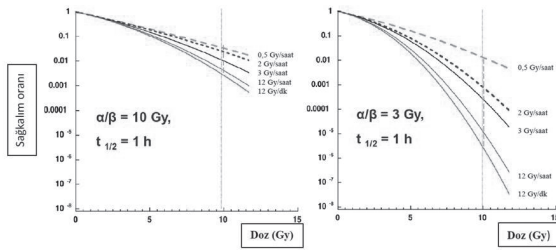
zun uzun sürede verildiği bu gibi VLDR brakiterapi ışınlamalarında DNA'da gerçekleşen hasar tamir sürecinin "onarım yarı süresi" (T1/2) olarak hesaba katılması gerekir. Deneysel olarak hücre kültürlerinde yüksek doz hızında eksternal x-ışınları ile uygulanan radyasyona maruz kalan hücreler dar omuzlu, düşük doz hızında radyasyona maruz kalan aynı hücreler ise subletal hasarların onarımı nedeni ile geniş omuzlu bir sağkalım eğrisi gösterirler.

Yeniden dağılım ise onarım sürecinden daha yavaş (günler içinde) gerçekleşen bir süreçtir. 1 Gy/dk. altındaki LDR doz hızlarında daha etkin hale gelir. Teorik olarak bu sürecin, siklusta ilerleyen hücrelerin G2 ve M fazlarında senkronizasyonuna (G2 bloğu) ve hücrelerde radyoduyarlılığın artmasına yol açması beklenir. Dolayısıyla doz hızının düşürülerek toplam (kontinü) ışınlama süresinin uzatılması, G2 blokajı sayesinde hücre ölümlerinde artışa neden olmalıdır. Ancak bazı deneysel çalışmalar bu teoriyi desteklese de, klinik uygulamalarda beklenen etki görülmemiştir. Doz hızı daha da düşürülür ve radyasyon uygulama süresi daha da uzar ise hücreler sikluslarında ilerlemeye devam edecekler ve bölünmeye başlayacaklardır. Böylece tümörlü dokuda ışınlama sürerken dahi yeniden çoğalma görülecektir^(3,6-8).

Yeniden çoğalma en yavaş işleyen süreçtir. Hızlı proliferasyon olan karsinomlarda eksternal uygulanan RT'nin 3-4. haftasından sonra (hipokside azalma ile birlikte) görülen hızlanmış yeniden çoğalma (akselere repopülasyon), HDR brakiterapi süresi (2-5 gün) içinde gerçekleşmez. Ancak kalıcı implantların kullanıldığı ve toplam doza uygulamadan 1-4 ay gibi sürelerden sonra ulaşılan VLDR tedavilerde, yeniden çoğalma-

nın etkisi görülür. Yeniden oksijenlenme de günler içinde yavaş gelişen bir süreçtir. Toplam tedavi süresinin VLDR monoterapiden kısa (6 gün) olduğu LDR brakiterapide bir dezavantaj getirir, çünkü tedavi bite-ne kadar tümörde küçülme ve yeniden oksijenlenme daha az görülecektir. VLDR prostat monoterapisinde ise süre daha uzun olduğundan tümördeki küçülme ile birlikte basınç azalmasının getireceği tıkalı kapillerlerdeki kan akımının artması oxygen enhancement ratio'nun (OER) eksternal tedavilerdeki gibi 3 değilse bile 1.6-1.7 seviyesinde gerçekleşmesini sağlar. HDR monoterapide ise toplam tedavi süresi fraksiyonasyona bağlı olarak 2-5 gün arasında olduğundan, fraksiyonlar arasında az da olsa OER etkisi görülebilir. Eksternal RT ile kombine edilen HDR brakiterapide ise toplam tedavi süresi daha uzun olduğundan bu etki maksimize edilmiş olur.

Doz hızının hücre sağkalımı üzerine etkisi, aynı zamanda hücrelerin radyasyon duyarlılıklarına da bağlıdır. HDR brakiterapide olduğu gibi büyük fraksiyon dozları, radyodirençli S fazındaki hücrelere de etkili olmakta ve siklusta ilerlemeyi durdurarak interfaz ölümlerine neden olmaktadır. Radyasyona karşı az duyarlı olan ve geniş omuzlu sağkalım eğrisine sahip hücreler (sağlam doku ve radyodirençli tümör hücreleri) doz hızı düştükçe radyasyondan daha az etkilenmektedirler^(3,6-8). Aynı şekilde sağlam dokular da, yüksek doz hızındaki tedavilere göre düşük doz hızında daha iyi korunmaktadır. Yüzde 1 sağkalımla sonuçlanacak eşdeğer bir ışınlama için doz hızı 1 Gy/dk.'dan 1 Gy/saat'e düşürülürse toplam dozun; proliferasyonu yüksek olan tümörler için 1.5-2 kat, erken reaksiyon veren dokular için 2 kat, geç reaksiyon veren dokular için ise 2,5-3 kat artırılması gerekmektedir.



Şekil 3. İki farklı α/β değeri için doz hızındaki artışın sağkalım üzerindeki etkisi (düşük α/β değerinde daha büyük etki)

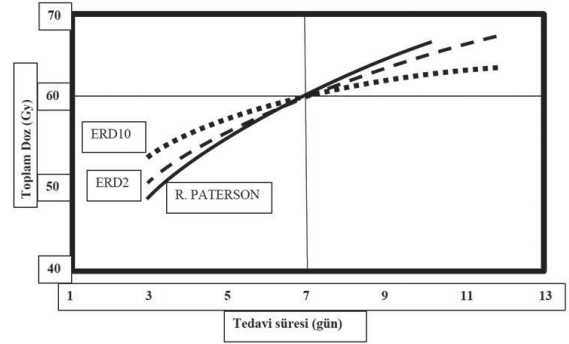
dir. Bu durumda doz hızı arttıkça radyasyonun biyolojik etkisinin özellikle α/β değeri düşük olan tümör ve geç yanıt veren dokularda arttığı görülmektedir (Şekil 3). LDR brakiterapide ise fraksiyone eksternal tedavilerde olduğu gibi geç yanıtı dokularda daha iyi bir koruma sağlandığı bilinmektedir. Klinik deneyimde prostat LDR monoterapisiyle erektil disfonksiyon hemen hiç görülmezken, implant sonrası gelişen akut üriner toksisite (geçici üretrit) dışında üretral darlık ve rektal kanama düşük oranda bildirilmiştir.

Lineer-Kuadratik Model ve α/β Etkisi

Lineer-Kuadratik (LQ) model, iyonizan radyasyon uygulanan hücrelerin sağkalımlarının belirlenmesinde kullanılan bir modeldir. Bu modele göre hücre ölümünün lineer (αD) ve kuadratik (βD^2) olmak üzere iki farklı komponenti bulunmaktadır. Bu iki komponentin hücre ölümüne katkısının birbirine eşit olduğu değer, o doku için α/β değeridir. α letal hasarları, β ise subletal hasarları temsil eder. Hücre sağkalımını gösteren doz-yanıt eğrisinin eğimi dokunun ya da tümörün α/β oranına bağlıdır^(3,6-8). Bu model dikkate alınarak geliştirilen Biyolojik Etkin Doz (Biological Effective Dose = BED) formülü kullanılarak, farklı fraksiyonasyonların ya da eksternal RT ve brakiterapi uygulamalarının etkileri karşılaştırılabilmektedir.

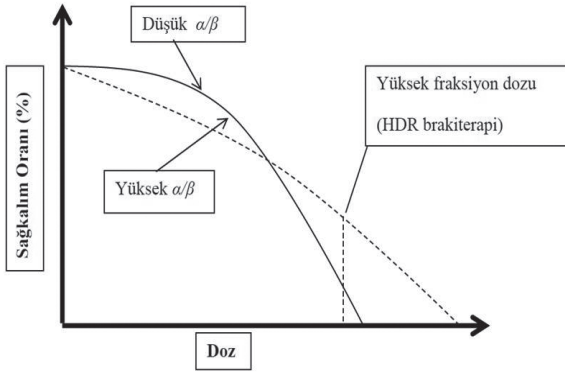
$$\text{Biyolojik Etkin Doz BED} = D \times \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

Eğer eksternal 2 Gy fraksiyon dozu ile uygulanan konvansiyonel bir tedavi ile, farklı bir tedavinin toplam eşdeğer doz (EQD2) karşılaştırması yapılır ise $EQD2 = D \times \left[\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right]$ formülü geçerlidir.

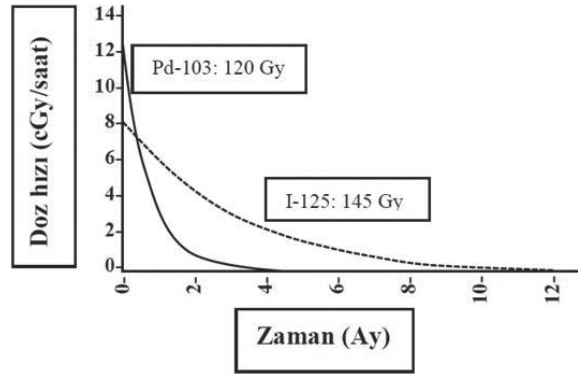


Şekil 4. Erken yanıtı (ERD10, $\alpha/\beta = 10$ ve $T_{1/2} = 1$ saat) ve geç yanıtı dokularda (ERD2, $\alpha/\beta = 3$ ve $T_{1/2} = 1.5$ saat) 3 günde ve 10 günde tamamlanan LDR brakiterapide eş etki elde edilmesi için verilmesi gereken izoeffektif dozlar.

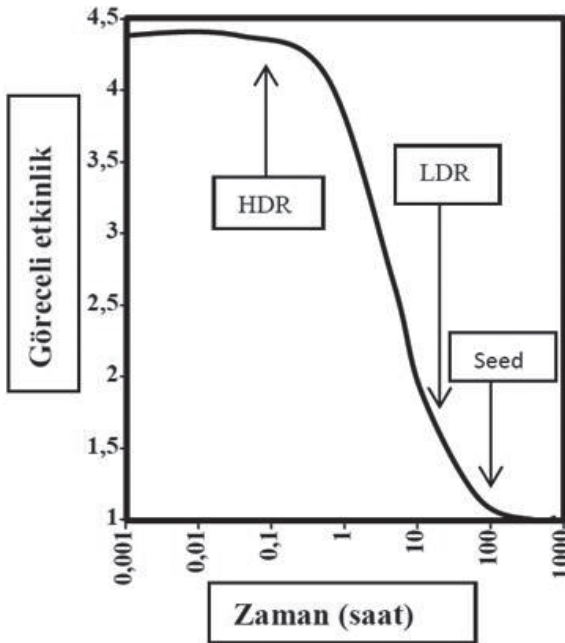
Paterson'un 3 veya 10 günde tamamlanan jinekolojik LDR brakiterapi sonuçları üzerinden yaptığı öncül çalışmasında, eş etki elde edilmesi için verilmesi gereken izoeffektif dozlar, Şekil 4'te görülmektedir⁽⁹⁾. Burada, ERD2 ve ERD10 (Extrapolated Response Dose) o tarihte (1952) BED terimi yerine, EQD2 konseptine uygun bir şekilde genel olarak doku tolerans etkisini belirtmek için kullanılan bir terimdir. HDR brakiterapinin yüksek doz hızı nedeniyle radyobiolojik özellikleri yukarıda anlatıldığı gibi LDR brakiterapiden farklıdır. Prostat kanserinde olduğu gibi düşük α/β değerleri, HDR brakiterapi için bir avantaj oluşturur. Çünkü Şekil 3'te görüldüğü düşük α/β değerleri için fraksiyon dozu arttıkça BED değeri, yüksek α/β değerlerine göre daha hızlı artar. α/β değeri erken yanıt veren dokular için 7-13 arasında, geç yanıt veren dokular için 1-6 arasındadır. Klinikte fraksiyon şemalarının biyolojik etkisi karşılaştırılırken, α/β oranı tümör için 10 ve sağlam dokular için 3 olarak alınır. Bu durum prostat kanseri için geçerli değildir. Prostat kanseri için α/β oranının ≤ 3 olduğu genel kabul görmektedir. İn vitro çalışmalarda düşük α/β oranına işaret eden sonuçlar, klinik çalışmalarda da destek bulunmaktadır. Vogelius ve Bentzen'in 1965 hasta içeren metaanaliz sonuçları α/β oranını, daha düşük değer yönünde değiştiren bir çalışma analizi dışı bırakıldığı ve zaman faktörü dikkate alındığı durumda bile 1.93 olarak önermiştir⁽¹⁰⁾. Arcangeli ve ark.'nın⁽¹¹⁾ çalışması analize dahil edildiğinde bu değer 0.58 olarak bildirilmiştir. Bunun anlamı prostat kanseri tedavisinde fraksiyon dozunun çok önemli olduğudur. Şekil 5'te görüldüğü gibi düşük α/β değerli prostat kanserinde yüksek fraksiyon dozları ile daha etkin olunmaktadır.



Şekil 5. Deneyel olarak hücre kültürlerinde yapılan ışınlamalarda düşük ve yüksek α/β değerleri için sağkalım eğrisi



Şekil 7. Pd-103 ve I-125 için doz hızlarındaki azalma



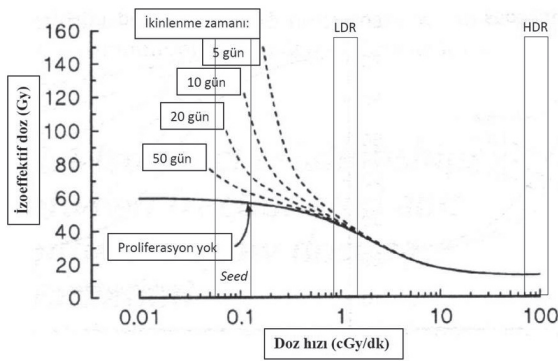
Şekil 6. Brakiterapi ile tek fraksiyonda uygulanan 10 Gy toplam dozun farklı doz hızlarında/farklı tedavi sürelerinde verilmesi ile rölatif etkinlikte görülen hızlı düşüş ($\alpha/\beta = 10$, $T_{1/2} = 1,5$ saat olan hücrelerde)

Brakiterapide kaynaktan uzaklaştıkça dozun uzaklığın karesi ile orantılı olarak hızla düşmesi, eksternal RT'ye göre geometrik bir avantaj sağlar. Prostat tümörü ile eşdeğer radyoduyarlılıktaki sağlam dokular (rektum, mesane) kaynaklara daha uzak olduklarından daha az doz alırlar. Bu sayede HDR brakiterapi ile 5-15 Gy arasında fraksiyon dozları normal doku tolerans limitleri içinde verilebilmektedir. BED hesaplamalarına göre 2 Gy fraksiyon dozlu eksternal ışınlamalardaki toplam 100 Gy EQD2 dozuna eşdeğer veya üstündeki HDR brakiterapi dozları uygulanabilmektedir⁽¹²⁾. VLDR brakiterapide toplam dozun

uzun sürede verilmesi nedeni ile oluşabilecek repopülasyonun prostat kanseri gibi yavaş proliferasyon alan α/β değeri düşük tümörlerde kısıtlı bir etkisinin olmasına rağmen, HDR yüksek fraksiyon dozlarının getirdiği önemli duyarlılık artışı nedeni ile, LDR brakiterapi HDR'a göre daha az etkili olmaktadır (Şekil 6). α/β oranı 1,5 olarak alınıp, çok fraksiyonlu HDR monoterapi şemalarının EQD2'si hesaplandığında 97-108 Gy'lik toplam dozlar ortaya çıkarken, VLDR brakiterapi uygulamalarında (uzayan tedavi süresi dikkate alındığında) 70-80 Gy'lik EQD2 karşılığı ortaya çıkmaktadır⁽¹³⁾. Örneğin, radyoduyarlılık çalışmalarında I-125 implant tedavisinde uygulanan 145 Gy'lik LDR dozunun EQD2'si, toplam doza ulaşma süresi olan 4 ayda görülen repopülasyonun telafi edilmesi gerektiğinden eşdeğer dozu 70-75 Gy olmaktadır (Şekil 7). Sonuç olarak, normal doku toleransı aşılmaması şartıyla prostata yüksek doz verilecekse HDR, kalıcı kaynaklarla uygulanan VLDR'a karşı bir üstünlük göstermektedir. Düşük riskli lokalize prostat kanserinde geç etki riskini arttıran HDR brakiterapi, doz artışına gerek duyulan daha yüksek riskli bir tümörde (monoterapi veya boost olarak) LDR monoterapiye tercih edilmelidir. Sağlam doku koruması açısından (özellikle prostatik üretra, mesane ve rektumdan farklı olarak kaynakların yerleştirildiği volüm içinde yer aldığından) LDR teorik olarak daha avantajlıdır.

Proliferasyon ve Etkin Tedavi Süresi

HDR brakiterapinin biyolojik etkinliği, 10-15 dk. içinde akut bir ışınlama sağladığı için zaman ve proliferasyon ile ilgili faktörlerden etkilenmez. Ancak brakiterapi fraksiyonları arasındaki sürelerde (1-5 gün) radyasyonun biyolojik etkisini değiştiren diğer



Şekil 8. Brakiterapide hücre proliferasyonunun doz hızı ile ilişkisi.

faktörlerin (onarım, yeniden dağılım, yeniden oksijenlenme) etkisi, sınırlı da olsa görülebilir. Oysa LDR tedavilerin biyolojik etkinlik hesabında, kalıcı olan radyoaktif kaynakların etkin tedavi süresi ve bu süre boyunca tümör hücrelerinin proliferasyon kapasitesi önemli hâle gelir (Şekil 8). Bu nedenle LDR brakiterapisi eşdeğer doz hesaplamasında, onarım yarı süresi olan $T_{1/2}$ 'nin hesaba katılması gerekmektedir. Toplam dozun daha uzun bir ışınlama süresinde verildiği VLDR monoterapide subletal hasarın tamiri olasıdır ve LQ model'in biyolojik etki formülasyonu da değişir: $E = \alpha D + \beta D^2$. Burada g hücre onarım kinetiği katsayısıdır ve o hücreye özgü onarım yarı süresi ($T_{1/2}$) ve tedavi toplam süresi ile bağlantılıdır. VLDR brakiterapisinin uygulandığı toplam süre t ise $g = 2[\mu t - 1 + \exp(-\mu t)]/(\mu t)^2$ formülü ile hesaplanır. Burada μ (onarım hızı sabiti) $= 0.693/T_{1/2}$ olarak hesaba katılır. Bu formülde tümördeki repopülasyon hesaba katılmamıştır. Eğer ışınlama süresi çok uzun olursa g değeri 0'a yaklaşır ve sağkalım eğrisinin kuadratik bileşeni (βD^2) önemsiz hale gelir (Tablo 2). İnkoplet onarım modeli olan bu LQ modelinde sağkalım eğrisi lineer bir eğriye dönüşür (αD). Hücrelerin onarım yarı süreleri ($T_{1/2}$) α/β değerleri kadar kesin olmamakla birlikte, deneysel olarak elde edilmiştir. Ancak 24 saatten uzun süren ve 1 Gy/saatten düşük doz hızları için yapılmış (LDR brakiterapide geçerli olacak) ölçümler sınırlıdır. Genelde eksternal ışınlamalarından ve klinik HDR brakiterapi uygulamalarından çıkarılan değerlere göre, tümörler ve erken yanıt veren sağlam dokular için $T_{1/2} = 30-60$ dk., geç yanıt veren dokular için 1,5 saat kabul edilmektedir. Yaklaşık 1 Gy/saat doz hızında 3-10 gün süren LDR brakiterapide hücre onarım kinetikleri, eşdeğer doz hesaplamalarını VLDR'ye göre daha az etkilemekte-

dir. Kalıcı implantların kullanıldığı VLDR ($\leq 0,3$ Gy/saat) brakiterapi uygulamalarında ise toplam doza ulaşım süresi çok uzun (1-4 ay) olduğundan, hücre onarım kinetiği eşdeğer doz hesaplamasında önemli bir rol oynamaktadır. α/β değerleri 1.6 olan omurilik için LDR ışınlamada $T_{1/2}$ 1.4 saat olurken, α/β değeri 7.4 olan dudak mukozasında $T_{1/2}$ süresinin 8 saat olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Güçlü onarım kapasitesine sahip omurilikte LDR ile uzun ışınlama süresinin sağlanması beklenen koruma, uzun tamir kinetiği nedeniyle beklendiğinden düşük kalırken, dudak mukozasında onarım kapasitesinin düşük olmasına rağmen, kısa tamir kinetiği sayesinde onarımın kısa sürede gerçekleşmesi, uzun ışınlama süresi olan LDR süresince onarımın en az omurilikteki düzeyde gerçekleşmesine yol açmaktadır. Klinikte 0.3-1 Gy/saat aralığındaki LDR brakiterapi uygulamalarında, doz hızının artması tümörde lokal kontrolü de arttırmaktadır. Ancak geç yanıtı sağlam dokulardaki yan etkilerdeki artış oranı daha yüksektir. Aynı klinik deneyime dayanarak toplam dozu artırırken doz hızının düşürülmesinin terapötik oranı arttırması beklenir. Geç yan etkileri azaltmak için doz hızının 0.3-0.6 Gy/saat aralığına çekilmesi uygun gözükse de, lokal kontrolde bir azalmanın önüne geçmek için toplam dozun maksimize edilmesi gerekmektedir. Yine de kalıcı implantlar ile yapılan VLDR brakiterapi, uzun tedavi süresinde yüksek proliferasyon göstermeyecek (tercihen düşük gleason skorlu, düşük PSA'lı) hastalar için daha uygundur. Doz hızının 1 Gy/saat üstüne çıkması halinde toplam dozda azaltmaya gidilmesi gerekir. Daha yüksek doz hızına çıkılan (>2 Gy/saat) brakiterapi uygulamalarında ise toplam dozun düşürülmesinin yanında geç yanıtı sağlam dokudaki olumsuz yan etkilerin azaltılması için, birden fazla fraksiyon kullanılması kuraldır.

Rölatif Biyolojik Eşdeğerlik

VLDR brakiterapide kullanılan kaynakların Rölatif Biyolojik Eşdeğerliği (Relative Biological Equivalence = RBE) HDR tedavide kullanılan Ir-192'ye göre daha yüksektir. Bunun nedeni bu kaynakların (Ir-192'ye göre) düşük enerjili fotonlarının atomlarla etkileşerek saçtığı sekonder elektronların da, Ir-192'dekine göre daha yavaş (daha düşük enerjili elektronlar) olmaları, dolayısıyla daha kısa olan menzilleri boyunca ortamla etkileşmelerinde birim mesafede daha fazla iyonizasyon yapmalarıdır. I-125 için

1.2-1,5 ve Pd-103 için 1.6-1.9 arasında RBE değerleri bildirilmektedir ^(21,22).

Klinik çalışmalardan elde edilen radyobiolojik verilerin prostat adenokanserlerinin düşük alfa/beta değerine sahip olduğunu desteklemesi HDR uygulamalar için teorik olarak radyobiolojik bir avantaj ortaya çıkarmıştır. LDR brakiterapiden farklı olarak prostat çevresi bölgelere de kateter yerleştirilebildiği için HDR brakiterapi, ekstrakapsüler yerleşimli hastalıkta da kullanılabilir. Radyobiolojik ve radyofizik özellikleri ve düşük maliyeti ile HDR brakiterapi, prostat kanserinin lokal tedavisinde giderek artan olumlu klinik sonuçların da ışığında tek başına ya da ek doz olarak, kalıcı LDR uygulamalara yenilikçi bir alternatif olmuştur.

Sonuç olarak, HDR brakiterapi genelde doz artışına gidilmesi gereken lokalize yüksek riskli prostat kanserinde, 45-50 Gy eksternal RT sonrasında 1-3 fraksiyonda boost tedavisi olarak uygulanmaktadır. Böylece toplam tedavi süresi 8 haftadan 6 haftaya inmekte, akselere repopülasyon etkisi azalmakta ve rektum/mesane dozları tek başına uygulanan eksternal RT'ye göre daha düşük kalmaktadır. LDR monoterapisi için uygun düşük riskli hastaların HDR monoterapisi ile tedavisi, klinik tecrübenin fazla olmaması (prostatik üretra, rektum ve mesanede uzun süreli yan etkilerini bildiren çalışmaların kısıtlı olması) nedeniyle kontrollü klinik çalışma dışında kullanılmamalıdır. Yine de HDR brakiterapisi radyobiolojik etkinliğinin yüksek olmasının yanında ışınlama süresinin kısalığı sayesinde, kalıcı implantlarda görülen ödem etkisiyle dozimetrik hata (öngörülenden düşük doz verilmesi) veya kaynak (seed) kaybı/migrasyonu sorunu olmaması yönünden LDR brakiterapiye üstünlük göstermektedir. Ayrıca daha geniş volümlü, ekstrakapsüler ve seminal vezikül ışınlanması da gerektiren yüksek riskli tümörlerde birden fazla implantasyonda geometrinin değiştirilebilmesi imkanı sayesinde (uyumlu bir dozimetri elde edilebildiğinden) boost tedavisi olarak daha avantajlıdır. Ayrıca yüksek doz hızı ve ortalama foton enerjisinin yüksekliği diğer bir avantajdır. Bunun yanında, prostatın bağırsak gazları, rektum ve mesane doluluğu/boşluğu nedeniyle yer değiştirmesinden etkilenmemesi yönünden de eksternal RT'ye üstündür. LDR monoterapinin ise düşük riskli hastalarda tek implantasyonunun yeterli olması gibi bir

avantajı vardır. Ancak maliyeti HDR brakiterapiden ve eksternal RT'den yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
2. Prostate Cancer, NCCN Guidelines Version 2.2014.
3. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Limbergen EV. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, Brussels, 2002.
4. International Commission on Radiation Units & Measurements, ICRU 38 report, 1985.
5. Polo A. Pulsed dose rate brachytherapy. *Clin Transl Oncol* 2008;10(6):324-33. <https://doi.org/10.1007/s12094-008-0208-7>
6. Hall EJ, Amato JG. Radiobiology for the Radiologist. 6th edition, Lippincott Co, Philadelphia, 2004.
7. Van der Kogel A, Joiner M. Basic Clinical Radiobiology. 4th edition, Hodder Education, London, 2009. <https://doi.org/10.1201/b13224>
8. Özalpan A. Temel radyobioloji. İstanbul: Haliç Üniversitesi Yayınları; 2001.
9. Paterson R. Studies in optimum dosages. *Br J Radiol* 1952;25:505. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-25-298-505>
10. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1):89-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.004>
11. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari MG, Pinnarò P, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1172-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.02.049>
12. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Hellebust TP, Siebert FA, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localized prostate cancer: An update. *Radiotherapy and Oncology* 2013;107:325-32. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.002>
13. Kovács G, Hoskin P. Interstitial Prostate Brachytherapy: LDR-PDR-HDR. Springer; 2013 edition.
14. Ling CC. Permanent implants using Au-198, Pd-103 and I-125: radiobiological considerations based on the linear quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):81-7. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90546-T](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90546-T)
15. Nath R, Bice WS, Butler WM, Chen Z, Meigooni AS, Narayana V, et al. American Association of Physicists in Medicine. AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: report of Task Group 137. *Med Phys* 2009;36(11):5310-22. <https://doi.org/10.1118/1.3246613>
16. Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol* 1998;71(845):465-83. <https://doi.org/10.1259/bjr.71.845.9691890>
17. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distribution

- ons: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103-10
<https://doi.org/10.1118/1.598063>
18. Dale RG, Jones B. Enhanced normal tissue doses caused by tumour shrinkage during brachytherapy. *Br J Radiol* 1999;72(857):499-501.
<https://doi.org/10.1259/bjr.72.857.10505017>
19. Yue N, Chen Z, Nath R. Edema-induced increase in tumour cell survival for 125I and 103Pd prostate permanent seed implants--a bio-mathematical model. *Phys Med Biol* 2002;47(7):1185-204.
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/7/313>
20. Wang JZ, Mayr NA, Nag S, Montebello J, Gupta N, Samsami N, et al. Effect of edema, relative biological effectiveness, and dose heterogeneity on prostate brachytherapy. *Med Phys* 2006;33(4):1025-32.
<https://doi.org/10.1118/1.2181294>
21. Crook J, McLean M, Yeung I, Williams T, Lockwood G. MRI-CT fusion to assess postbrachytherapy prostate volume and the effects of prolonged edema on dosimetry following transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2004;3(2):55-60.
<https://doi.org/10.1016/j.brachy.2004.05.001>
22. Ling CC, Li WX, Anderson LL. The relative biological effectiveness of I-125 and Pd-103. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(2):373-8.
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00530-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00530-C)