

RADYASYON ONKOLOJİSİ VE RADYOTERAPİ KAVRAMLARI

Prof. Dr. Yücel PAK*

Radyasyon Onkolojisi

İyonize radyasyon kullanarak kanser, bazen de kanser dışı hastalıkların tedavisini amaçlayan, radyasyonun etkilerini, tümörlerin davranışlarını inceleyen ve bu konularda eğitim ve araştırma yapan bir ana bilim dalıdır.

Onkoloji: Tümör biliminin genel adıdır. Tümörle ilgilenen her bilim dalı onkoloji kapsamına girmektedir.

Radyasyon onkolojisinin kapsamında klinik onkoloji ve histopatolojik onkoloji başta olmak üzere temel onkolojik bilimler yer alır. Klinik onkoloji içerisinde hastalığın klinik tanısı ve klinik muayene yanında etyoloji, epidemiyoloji, klinik patolojisi–klinik gidiş, yayılım, evreleme araştırılması, prognoz ve sürvi- gibi konular girmektedir. Klinik histopatolojik onkoloji içerisinde ise hastalığın histopatolojik tanısı ile klinik davranış ve evreleme arasındaki korelasyon sağlanmaktadır.

Radyasyon kavramı içerisinde; Temel radyasyon fiziği, radyoterapi fiziği ile radyasyon güvenliği konuları incelenmektedir.

Radyobiyooloji: Radyasyonun biyolojik ortamda yarattığı etki ve sonuçları inceleyen bilim dalıdır. Radyoterapide iyonize radyasyon kullanılır (1). İyonize radyasyon biyolojik bir maddeden geçtiğinde emilmek suretiyle aktararak o madde ile etkileşir. Bunun birimi Lineer Enerji Transferi (LET) olup, radyasyonun içinden geçtiği maddenin her birim uzunluğunda aktardığı enerji miktarına eşittir. Burada yolun uzunluğu mikron, enerji miktarı ise KeV olarak ifade edilir. Dolayısıyla $LET = KeV / mikron$ dur. Bu etkileşme sırasında birçok fiziksel,

fizikokimyasal, kimyasal ve biyolojik olaylar zinciri sonucunda asıl biyolojik cevap oluşur. İyonizasyonu izleyen kimyasal ve biyolojik olaylar zinciri radyasyon etkisinin temelini oluşturmaktadır. Radyasyona bağlı hücre ölümü, genellikle kritik hedef olan DNA'da oluşan hasara bağlıdır. DNA'daki tek sarmal kırıkları onarılabılır, ancak çift sarmal kırıklarının onarılması zordur. Düşük Lineer Enerji Transferi(LET)'ne sahip olan X ve gamma ışınları genelde daha çok tek sarmal kırıklar oluşturur. Yüksek LET'e sahip nötron, proton, pi meson ve alfa partikülleri daha çok çift sarmal kırıklarına neden olur (2). İyonize radyasyon farklı mekanizmalarla hasar oluşturur. Bu etki konvansiyonel radyasyonda büyük çoğunluğu indirekt yolla olur. İndirekt etki ile DNA–toksik serbest radikaller intrasellüler su iyonizasyonu ile etki eder. Çünkü hücrelerin % 70 civarını su oluşturur. Ortamda oksijenin varlığı serbest radikallerin yeniden birleşip etkilerinin kaybolmaması için gereklidir (3). Serbest radikallerin tekrar birleşmesi nedeniyle anoksik ve nekrotik tümörlerde başarısızlık olmakta ve radyoterapi öncesi hastaların hemoglobin düzeylerinin normale yükseltilmesi gereklidir. Diğer bir radyasyon etki mekanizması da doğrudan DNA'yı etkilemek olup sonucunda sarmallarda kırıklar gelişir (1). Bu etkiye direkt etki denir ve oksijenden bağımsız yüksek LET 'li radyasyon türüne özgüdür.

Radyasyonun Hücre Öldürme Modelleri:

Hücre ölümünün ifadesinde klasik olarak "**Hücre sağkalım eğrileri**" kullanılmıştır. Hücre sağkalım eğrisi başlangıçta bir omuz gösteren ve belli bir dozdan sonra lineer bir çizgi şeklinde bir eğridir (4). Bu eğri; yatay

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara.

lineer skalada radyasyon dozunun ve hücre sağkalım oranlarının logaritmik dikey skalada gösterildiği bir eğridir. Bunu açıklayan birkaç matematiksel model vardır (5). Bunun başında **Target (Hedef) Teorisi** gelir. DNA üzerinde hücrelerin bölünme yeteneklerini sağlayan duyarlı bir hedef vardır. Bu, hedefin tek bir radyasyon vuruşu ile etkisiz hale getirilmesi hücre bölünme yeteneğinin kaybolmasına ve ölmesine neden olur. Buna tek hedef, tek vuruş adı verilir ve radyasyon sırasında büyük bir hücre popülasyonu söz konusu olduğundan 2. vuruş şansı az olur. Ancak $p(\text{sağkalım}) = p(0 \text{ vuruş}) = e^{-(d/Do)}$ sağkalım denklemi kurulabilir. Burada Do hedef başına ortalama 1 vuruş sağlayan radyasyon dozudur, ve hücre sağkalım eğrisinde hücre sağkalımını bir önceki popülasyonun % 37 sine düşüren dozdur. Hedef teorisinin diğer bir tanımı da tek vuruş çok hedef anlamına gelen "multitarget", "single hit" etkisizleştirme teorisi. Buna göre hücrelerde belli sayıda varolan hassas hedeflerin (n) herbiri bir radyasyon vuruşu ile etkisizleştirilmektedir. Böylece subletal hasar gören hücrelerin kendini onarabildiği ve radyasyonun çok etkili olmadığı bir omuz bölgesi görülür. Radyasyonun subletal hasar oluşturduğu doza "yaklaşık eşik doz" anlamına gelen D_q (quasithreshold) adı verilir. Son yıllarda radyasyon etkisini göstermede sağkalım eğrisi yerine biyolojik bilgilere dayalı Linear Quadratik sağkalım Modeli kabul görmüştür(6,7).

Linear Quadratik Model: Bu modele göre iki ayrı bölüm sağkalım eğrisini oluşturur. Eğrinin linear komponenti (α) hücrelerin cevap şeklidir. Hücrelerin radyasyona cevapları doz ile orantılı olup normal dokuların erken cevabı ile tümör cevabını ifade eder. Quadratik komponent ise (β) tipi cevap şekli olup dozun karesi ile doğru orantılıdır. Radyasyona geç cevap veren normal dokularda ve radyasyona hassas olmayan tümörlerde görülür. α_1 hücre ölümü ile hücre ölümünün eşit olduğu radyasyon dozuna alfa/beta oranı adı verilir, ve Gy olarak tanımlanır. Burada α , yani linear komponent radyasyon etkisi altında kalan hücre popülasyonunun tek vuruşta kendini yenileyemeyen komponentidir. Beta ise birçok vuruştan sonra çoğalmasa dursun ve bu arada kendini yenileyebilen komponenttir (Kuadratik). α / β

oranları akut cevap veren dokularda ve tümörlerde yüksek iken (10-15 ve üzeri) bu oran geç cevap veren dokularda ve malign melanom gibi bazı dirençli tümörlerde 5 ve altındadır. Serviks kanserinde bu oran 13.9 dur. Buna karşın pelvik ışınlanma sırasında tedavi alanındaki normal dokulardan ince barsaklar, kolon ve mesanenin α/β oranları 2.5-10 arasında değişmektedir. Tümörün alfa/betası yüksek, tedavi alanına giren normal dokuların ise küçük olduğu durumlarda normal dokulara fazla zarar vermeden tümörü kontrol etme şansı yüksektir. Günümüzde radyoterapi protokolleri ve protokollerin radyobiyolojik etki mukayesesi α/β oranlarında yararlanılarak düzenlenen ve biyolojik eşdeğer doz (BED) kavramıyla yapılmaktadır.

Radyoterapi:

Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde radyasyon ile tedavi endikasyonu konulan hastalara uygulanan tedavi tekniğinin adıdır. Radyasyonun verililiş tekniğine göre ;

1. Eksternal / veya Teleterapi: (Uzaktan tedavi)
2. Brakiterapi (Yakından tedavi)
3. Sistemik selektif tedavi olarak uygulanmaktadır.

Radyoterapi Tedavi Planlamasında Tedavi Volümleri:

ICRU' nun 50 nolu raporunda (9) **gros tümör volümü (GTV):** Anormal büyümüş rejyonel lenf nodları dahil tüm bilinen gros hastalıktır. Bunu tarif için potansiyel gros hastalık olarak kabul edilen herşey için maksimum ölçüleri veren tomografik pencere ve düzey uyarlamaları yapılmalıdır. **Klinik target volüm (KTV):** GTV+Potansiyel mikroskopik hastalık yayılım bölgelerini içerir. **Planning target volüm(PTV):** nefes alma gibi tedavi setup'ı ve diğer anatomik tedavi sırasındaki hareketler gibi varyasyonları içerecek şekilde KTV nin etrafında bir sınır sağlar ve tedavi cihazının huzme özelliklerini açıklamaz. **Tedavi Portal volümü (TPV):** Tümör etrafındaki lokal ve rejyonel potansiyel mikroskopik hastalık alanları ve çevreleyen normal doku sınır alanıdır.

Eksternal Tedavi Giriş Alanları (Portaller):

Eksternal yolla verilen radyasyonun giriş kapısı (portal) genellikle vücut yüzeyleridir. Bu uygulamada radyasyon bazı durumlarda ve elektron tedavisi uygulamasında tek yönden, tek alandan verilebilir. Ancak X ve gamma gibi penetran ışınlar uygulandığında tümör çevresindeki normal dokuları korumak üzere karşılıklı paralel 2 alandan veya çoklu (3-4 veya daha fazla) alandan verme gereği ortaya çıkmaktadır (8).

Radyoterapi Planlamasında Yeni Yaklaşımlar:

A) 3-D (Üç Boyutlu) Radyoterapi

Amacı hastanın hastalığını değerlendirmek; normal dokuların gösterimi, tümör ve hedef volümün tanımı, dijital rekonstrükte radyogramların elde edilmesiyle tedavinin simülasyonu; kompensatör ve bloklar gibi tedavi yardımcılarının dizaynı; 3-D doz dağılımları ve doz optimizasyonunun hesaplanması; tedavi planının kritiği gibi olanakların sağlanmasını hedeflemektedir. Halen ileri komputer ve gösterim teknolojileri tedavi simülasyon amaçları için kullanılmaktadır. Bu sistemlerde ardaşık BT kesitleri anatomik yapılar ve hedef volümleri tanımlamakta kullanılmaktadır. Bu sistemlerdeki belirgin bir özellikte hasta kontürlerinin sanki tedavi edenin gözü radyasyon kaynağına yerleştirilmiş ve radyasyon huzmesinin eksenini boyunca bakıyor şeklinde olmasıdır ki buna BEAM'S EYE-VIEW(BEV), yani ışın gözü bakışı denir. 3-D tedavi planlama sisteminde BEV gerekli bir modül ise de özellikle multi hüzmeye düzenlemelerinde veya "non-coplanar" hüzmeye teknikleri kullanıldığında optimum planlama için yalnız başına yeterli değildir (10).

B) Konformal Tedaviler

a) Stereotaktik Radyocerrahi

İntrakranial hedefler üzerinde küçük radyasyon huzmelerini stereotaktik olarak odaklayan metodlardan birçoğunun herhangi birini tanımlamak için Leksell'in 1951 de tarif ettiği bir terimdir. Önce 200 KV X-ışını uygulamış ve sonra proton huzmesi ve linear akseleratör denemiştir. Bundan sonra tümü bir odaksal nokta üzerine yönlendirilmiş çok sayı-

da sabit Co-60 kaynakları içeren bir alet geliştirmiştir (*gamma-knife*). Aynı zamanlarda İsveç ve Amerika'daki araştırmacılar proton ve Helium iyonları içeren ağır parçacıklar kullanan radyocerrahi yöntemleri geliştirmişlerdir. Son zamanlarda bazı araştırmacılar radyocerrahi tedavileri için linear akseleratörlerden foton radyasyonu kullanımını ile ilgili yöntemler bildirmişlerdir (*X-knife*). Radyocerrahinin klinik uygulamaları arteriovenöz malformasyonlar, pituitar tümörler, pinealomalar, akustik nöromalar, küçük malign neoplazmlar, kraniofaringiomalar ve dayanılmaz ağrı tedavisini içermektedir.

b) Konformal Dinamik Tedavi- Yoğun (İntens) Modüler Tedavi:

Tedavi planlaması ve uygulamasında verilen dozun optimizasyonunda en doğru ve hassas yöntemi yakalamak hedef alınmaktadır. Multileaf kollimatörler ve simülatör ve radyasyon cihazları arasında bilgisayar bağlantısı kullanılarak, tedavi uygulaması sırasında kollimatörün şekline uyan hayli karmaşık bir tedavi planı elde edilebilmektedir. Ancak bu konformal dinamik tedavinin pratik terapötik modalite olarak kabulü için bazı potansiyel problemlerin çözümüne ihtiyaç vardır. Yoğun Modüler Tedavi 3 boyutlu (3-D) tedavi planlaması ve konformal tedaviye ek bu yeni yaklaşım foton ışın profillerinin modüle edilmiş akışı ile sonuçlanan kompleks ters tedavi planlaması ve dinamik radyasyon verilerek, düzensiz şekilli volümlerin radyoterapisini optimize eden bir yöntemdir. Carol ve arkadaşları düzensiz şekilli volümlere spesifik dozları vermek için dizayn edilmiş, dinamik multilif kollimatörlerle verilen, modüle edilmiş foton ışınları ile eksternal ışınlamaya karşı yeni bir yaklaşım modeli tanımlamışlardır. İntrakranial ve baş boyun tümörlerinde çıkarılabilir invaziv stereotaktik bir fiksasyon cihazı kullanılmaktadır. Sistem aynı zamanda termoplastik maske gibi standart non-invaziv immobilizasyon cihazlarının kullanımını desteklemektedir. Tedavi planlama sistemi planar bir temelde optimal bir ışın kümesi üretimine sınırlı olup doz simülasyonu volümetriktir. Doz dağılımı ve alan şekillendirme parametreleri, çevreleyen normal dokular için doz sınırlamaları ve minimal hedef dozu olarak özel şekilde tanımlanan ters 3-D planlamasına dayandırılmaktadır (9).

2. *İntraoperatif Radyoterapi (Iort):*

Tümörlü bölge ya da tümör yatağı bölgesinin ameliyatla ışının direkt olarak ulaşabileceği şekilde ortaya konularak ameliyathanede yapılan radyoterapi uygulamasıdır. Amaç tümör çevresindeki dokuları ekarte ederek korumaktır. Ancak ışınlama tek bir seansta bir defa ve yüksek dozda verilebilmektedir.

3. *Eşzamanlı Kemo-Radyoterapi:*

Radyoterapi uygulaması sırasında az dozda kemoteropetik ilaçların kullanılmasıdır.

Partikül-Işın-Tedavisi

Partiküler radyasyonun klinik araştırmaları özellikle hızlı nötronlarda olmak üzere devam etmektedir. Nötronlara göre daha küçük bir skalada olmasına rağmen proton ışın radyoterapisi de klinik olarak çalışılmaktadır. Elektron radyoterapisi ise klinik uygulamalarda kullanıma girmiştir. Diğer atomik ve subatomik partiküllerden özellikle p-mezonlar ve ağır iyonların araştırmaları genellikle sınırlı kalmıştır.

Nötronlar: Nötron radyasyonunun ana avantajı hücre ölümü için oksijene daha az bağımlı olduklarından hipoksik hücrelere karşı foton radyasyonuna göre daha etkin olmalarında yatar. Nötronların diğer potansiyel avantajları hücre siklüs fazı ile radyosensitivitede daha az değişme içermeleri ve radyasyonun yaptığı hasarda daha az tamir oluşmasıdır. Bu potansiyel avantajların klinik ilişkisi tümör hasarı yaparken normal doku hasarı yapmadığı sınırlara bağımlıdır. Nötron radyoterapisinde major dezavantaj mevcut cihazlar ile elde edilebilir kötü doz dağılımlarındadır. Birçok ünitenin derin doz dağılımları orta voltaj X-ışını ünitelelerinde bile iyi değildir. Yüksek enerjili siklotronlar ve Deuterium-tritium generatörleri modern Co-60 cihazlarına benzer diğer tedavi özellikleri ve doz dağılımları ile klinik olarak yararlı nötron ışınları vermek üzere geliştirilmiştir. Baş ve boyun, pelvis ve beynin ilerlemiş tümörlerinin nötron tedavisi araştırılmakta olan tümörlerden birkaçıdır. Nötronlar artmış RBE ve düşük OER ile yüksek LET'li radyasyonlardır. Yüksek LET'li nötron radyasyonunda sağkalım eğrisindeki "N" omuzu kaybolur.

Protonlar: Proton ışınlamasının potansiyel avantajı daha iyi doz lokalizasyonunda yatar. Proton ışınının BRAGG-PEAK diye bilinen yüksek doz bölgesi tümör üzerine doğru ve hassas olarak yöneltilebilir. Işının keskin bir distal inişi ve sınırlı saçılması vardır ki bu da normal doku dozunu minimuma indirir. Birçok değişik tümör proton ışını radyoterapisi ile tedavi edilmesine rağmen çoğunlukla koroidal melanomlar ve pitüiter tümörler tedavi edilmektedir. Kranial arterio-venöz malformasyonlar da başarı ile tedavi edilmektedir.

Elektronlar: Düşük, orta (2-10 MeV) ve yüksek enerjili (10-42 MeV) olup düşük enerjideki elektronlar Yttrium-90 gibi bazı radyoaktif izotoplardan salınırken orta ve yüksek enerjidekiler linear akseleratör ve Betatron gibi cihazlardan elde edilebilir. Elektronlar mikozis fungoides tedavisi gibi yüzeysel cilt tedavilerinde kullanılmakla birlikte baş-boyun, keskin sınır gerektiren dişi üretrası, dış kulak ağzı, spinal kord üzerindeki boyun nodülleri ve perine bölgesi tedavisinde önem kazanmaktadır.

Hipertermi

Kanserin radyoterapisinde kullanılan Hipertermi; radyoterapi uygulanması sırasında tedavi volümü veya vücudun ısıtılmasıdır. Onkolojide hipertermi kullanımı için biyolojik bir dayanak vardır. İyonize radyasyon için elde edilen hücre sağkalım eğrilerine benzer eğriler hücre kültürü teknikleri kullanarak değişen zaman süreleri için memeli hücrelerinin değişik sıcaklıklara maruz bırakılmasını takiben elde edilmiştir. Hiperterminin sebep olduğu sitotoksitenin mekanizmaları iyi tanımlanamakla birlikte aşağıdaki faktörlerle ilişkilidir:

1. Sellüler respirasyona irreversible hasar,
2. Nüklear asit ve protein sentezinde değişimler,
3. Hücre membran permeabilitesinde artış,
4. Lizozomların liberasyonu.

Yalnız başına hipertermiye objektif tümör cevapları olmakla beraber bunların ço-

ğunluğu sadece kısmi ve kısa ömürlüdür. Radyasyon ve hipertermi arasındaki sinerjistik etkileşim ısıtma ışınlamadan önce veya sonra da olsa gösterilebilir. Bu etkinin hiperterminin sebep olduğu subletal radyasyon hasarından sellüler toparlanmanın inhibisyonu ile olduğuna inanılmaktadır. İki modalitenin birleştirilmesindeki diğer rasyonel bazı tümörlerin radyorezistan hipoksik komponentinin asidik pH ile kötü vaskularize olmasıdır. Bu faktörler bu hücreleri termal ölüme daha yaklaştırmaktadır. Aynı zamanda radyorezistan S fazındaki hücreler ısıya oldukça hassastır. Klinik olarak hipertermi lokal, regional ve sistemik olarak uygulanmaktadır. Genellikle de klinik uygulamada 42-45° tercih edilmektedir. Lokal ısıtmayı gerçekleştirmede kullanılan tekniklerden bazıları şunlardır:

1. İmplant edilmiş elektrotlar arasında uygulanan düşük frekanslı akım alanları kullanan interstisyel hipertermi (rezistif ısıtma),
2. İmplant edilmiş antenler kullanan interstisyel mikro dalga ısıtması (yakın alan etkisi)
3. 100 MHz – 2450 MHz arasında frekanslar kullanan, eksternal olarak uygulanan mikrodalgalar
4. Ultrason
5. 13.56 MHz ve 27.1 MHz de radyofrekans ısıtması
6. Kapasitif elektrotlar
7. Magnetik endüksiyon koil veya loopları. Bütün bu tekniklerin kendi arasında teorik ve pratik avantaj ve sınırlamaları vardır. Servikal nodülleri

tutan metastatik kanser, melanomlar ve lokal nükslü meme kanseri gibi yüzeysel malignitelerinin tedavisinde hipertermi klinik tecrübe alanı bulmuştur. Normal doku toleransı yalnız başına radyasyonla görülenlere benzerdir. Termal Enhancement Ratio (TER) yani ısı artırma oranı radyasyonun hipertermili veya olmaksızın verildiğinde belli bir end-pointi bulmak için gerekli radyasyon dozu oranı olup 1.4 civarında olduğu bildirilmiştir.

Değiştirilmiş Fraksiyonasyon Programları

Konvansiyonel Fraksiyonasyon: Haftada 5 gün olmak üzere günde tek fraksiyonda standard radyoterapi maksimal tümör hücresi öldürümü ve minimal doku morbiditesi elde etmek için optimal tedaviyi sağlamayabilir. Bu fraksiyonasyonda fraksiyon başına 150-200 cGy, ortalama 5-7 haftada toplam 5000-7000 cGy radyasyon verilir. Etkinliği ve yan etkileri çok iyi bilinmektedir. Normal dokuların erken ve geç cevapları ve tümör kontrol dozları bu tedavi modelinin esaslarına göre belirlenmiştir. Standart fraksiyonasyonun araştırılmasındaki iki yaklaşımdan birisi tüm tedavi zamanını değiştirmek ve diğeri de günlük fraksiyonların sayısı ve miktarını değiştirmektir. Tüm tedavi zamanları uzatılabilir veya kısaltılabilir. Hipoksik tümörün reoksijenizasyonuna müsaade eden ve bazı akut radyasyon morbiditesini koruma avantajı sağlayan uzatılmış tedavi süreleri tümör hücresi proliferasyonundan dolayı azalmış tümör kontrolü ile sonuçlanabilir. Kısaltılmış tedavi süreleri kısa doubling-time'larından dolayı kontrolden kaçmalarını önlemek için hızlı büyüyen tümörlerde uygun olabilir. Kısaltılmış tedavi sürelerini uygulayan radyoterapi programlarına **Accelerated (Hızlandırılmış) Fraksiyonasyon** denir. Günlük doz fraksiyonlarının miktarındaki azalma sayısındaki artma'ya **Hiperfraksiyonasyon** denir. Daha küçükçe fraksiyonlar kullanmak tümör kontrolünü azaltmaksızın akut etkilere göre geç radyasyon etkilerinin göreceli koruma ile (sparing) sonuçlanabilir. 24 saat yerine fraksiyonlar arasında 3 ile 6 saatlik aralıklar kullanmak normal dokuların hipoksik dokulara göre radyasyon hasarı tamirinde göreceli bir artış sağlar. Hiperfraksiyonasyon çalışmaları rutin kullanıma henüz girmemekle birlikte kuvvetli destek görmektedir. Birçok gelişmiş kanser tedavi merkezleri bazı beyin tümörleri, baş ve boyun, mesane, meme kanserleri ve kemik iliği nakli için yapılan Tüm Beden Işınlaması gibi uygulamalarda kullanılmaktadır. Hiperfraksiyonasyonun temel hedefi erken ve geç etkileri ayırmaktır. Tedavi süreleri konvansiyonel olarak 6 ile 8 haftada kalmakta, ancak günde iki fraksiyon kullanıldığında fraksiyonların sayısı 60 ile 80 olacak şekilde ikiye katlanmaktadır. Fraksiyon başına doz düşürüldüğünden dolayı doz artmak durumundadır. Aynı veya daha iyi tümör kontrolü ve aynı veya hafif artmış erken etkiler sağlarken geç etkileri azaltmak hedeflenmektedir. Günde iki fraksiyon

hiperfraksiyonun sınırı olmayabilir. Dozu daha küçük ve daha fazla fraksiyonlara bölmek, geç etkilerde biraz daha ileri koruma sağlayabilecektir. Hiperfraksiyonasyonda çıkarılabilecek önemli sonuç fraksiyon başına olabildiğince düşük doz kullanırken geç hasar korumasında olabildiğince aşama kaydetmektir. Vurgulanması gereken bir durum da bu gibi fraksiyon başına düşük dozlar aslında tümörlerin veya erken reaksiyon gösteren dokuların koruması olmayacaktır. Tüm tedavi süresini çok uzatmamak için fraksiyon başına bu küçük dozlar 3 ve hatta 4 fraksiyonu gerektirebilir. Akselere tedavi alternatif olarak konvansiyonel bir fraksiyon sayısı ile yaklaşık bir konvansiyonel total doz, fakat günde iki fraksiyon verildiğinden genel tedavi süresinin yaklaşık yarıya inmesini sağlamaktadır. Pratikte bunu tam olarak gerçekleştirmek asla mümkün değildir zira erken etkiler sınırlayıcı olmaktadır. Bu genellikle erken etkilerdeki sınırlayıcılık faktörü olarak dozu hafifçe azaltmak veya tedavinin ortasında bir dinlenme periyodu vermek durumlarında gereklidir. Bunun hedefi hızlı proliferen olan tümörlerde repopulasyonu azaltmaktır. Fraksiyon sayısı ve fraksiyon başına doz değiştirilmediğinden geç etkilerde çok az veya hiç değişme olmamaktadır. Bazı merkezlerde preoperatif kısa süreli radyoterapide yoğun "intense" fraksiyonasyon (5 günde 25 Gy, günde 5Gy) de kullanılmıştır. Diğer bir değiştirilmiş fraksiyonasyon ise **Hipofraksiyonasyon**'dur. Bunda haftada 2-3 defa olmak üzere, hergün verilmeksizin tedavi yapılmaktadır (10).

Kesintisiz Akselere Hiperfraksiyonasyon (Chart): Hiperfraksiyone ve akselere fraksiyonasyonun ortak özelliklerini taşır. Günlük 2-3 fraksiyonda, toplam süre kısaltılarak ve toplam doz azaltılarak uygulanan tedavi şeklidir (8). Tedavi süresi kısa olduğundan akut reaksiyon görülmeden tedavi biter. Lokal kontrolü artırabilmektedir. Etkin olabilmesi tümör repopulasyon hızının yüksek olmasına bağlıdır. Bu nedenle yavaş büyüyen tümörlerde iyi bir seçenek değildir.

Kesintili (Split Course) Fraksiyonasyon: Günlük doz konvansiyonelden yüksektir. Tedavi genellikle 2 şer haftalık 2 ayrı bölüm halinde ve iki hafta aralıkla yapılır (8). Kürler arasında verilen

aralık akut komplikasyonların iyileşmesine olanak sağlar. Ancak bu aralıkta repopulasyon olması dezavantaj olabilir.

Radyosensitizerler

Radyosensitizerler iyonize radyasyonun etkilerini artırabilen ilaç veya diğer maddelerdir. Bunlar radyoterapiden önce, radyoterapi sırasında veya sonra verilebilirler. Bu bağlamda biyolojik cevap modifikasyonu sağlarlar. Oksijen bilinen en önemli radyosensitizerdir. Işınlama sırasında tümör hipoksisini azaltmak için hiperbarik oksijen kullanan bazı tarihi klinik çalışmaların tümör kontrolünü artırdığı bildirilmiştir. Pratikte zorlukları hatırı sayılır ölçüde olan radyasyon sırasında hiperbarik oksijen veriliminin yerini artık bazı ilaç veya kemoterapotik ajanlar almaktadır. Potansiyel olarak yararlı elektro affinik "nitroimidazol" ler, misonidazol ve metronidazol gibi ilaçlar radyosensitizer olarak klinik uygulamalarda araştırılmış ve oral yüksek dozlarda lokal tümör kontrolünde belirgin artma sağlarken periferik nöropati, bulantı ve nadiren ensefelopati gibi yüksek doza bağlı toksisite sergilemişlerdir. İdeal radyosensitiser henüz bulunmamakla birlikte ideal radyasyon sensitizerinin tanımı non-toksik ve normal hücrelere zarar vermeden kanser hücrelerinin radyosensitivitesini selektif olarak artıran diye yapılabilir. 5-FU, mitomycin, cis-platin ve doxorubicin gibi birçok ilaç günümüzde ideal seviyede olmasa da bu özelliklere sahiptir. SR-2508 gibi bazı bileşikler de araştırılmış ve araştırılmaktadır. Radyosensitizerlerin kullanımı ile özofagus, anüs ve mesane kanserlerinin tedavisinde major ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu uygulamalar henüz rutin tedavi kapsamına girecek üstünlüğe sahip değildir.

Radyoprotektörler

Radyoprotektif ilaçlar ve radyasyonun kombine kullanımından iki klinik durum istifa-
de edebilir:

1. Akciğer kanseri gibi yüksek tümör direncinden dolayı kürün nadiren sağlandığı solid tümörler,
2. Konvansiyonel tedaviye ilişkin morbiditenin yüksek olduğu solid tümörler.

Aslında her iki durumda benzer şekilde istifade sağlanır, 1. tümör tipinde radyoprotektif ilacın yararlı etkisini gözlemek için günlük doz veya total dozun artırılması gerekir, 2. tipte ise temel hedef normalde tedaviye ilişkin morbiditenin muhtemel indirilmesi olarak konvansiyonel fraksiyonasyon şemaları uygulanabilir. Cystine ve Cysteamine gibi Sulfhydryl bileşikler bilinen etkin radyasyon protektörleridir. Protektif etki mekanizmaları açıklıkla bilinmemektedir. Cysteamine'in bir thiophosphate derivesi olan WR-2721 bileşiği kemik iliği, tükürük bezleri ve intestinal mukoza dahil normal dokuları selektif olarak koruduğu bilinen ancak tümör cevabı çok az olan bir protektör olup etki mekanizmasının tahrip edici radyokimyasal türlerin verimini azaltarak radyasyon hasarından koruma sağlayan radikal bir yardımcı olduğuna inanılmakta ve etkinliğinin arttırılmasında tümördeki uygun konsantrasyonun sağlanması hedefiyle çalışmalar yapılmaktadır.

Radyoizotopik-İmmünoterapi

Malignitelerin tanı ve tedavisinde; tümör ilişkili veya tümör spesifik antijenlere karşı yönlendirilmiş antikorlar vücuttaki tümör odaklarına radyoizotop verilmesinde kullanılırlar. Gerektiğinde izotopik immünooglobulinli tümör odaklarının hedeflenmesi bir biyolojik implanta benzer. Tümöre verilen radyasyonun sitotoksik etkilerine ek olarak alıcının kendi immün sisteminde tümör sterilizasyonu ile sonuçlanan sekonder immünojenik fenomende açığa çıkabilir. Hücre toksinleri ve kemoterapotik ajanlar için taşıyıcı olarak hiz-

met verecek antikorların kullanımı da araştırılmaktadır. Klinik kullanımda Poliklonal ve Monoklonal 2 immünooglobulin G sınıfı kullanılmaktadır. Radyasyon ve ilaçlar first-order kinetiği esasına göre normalde öldürürler. Yani verilen doz başına sabit bir hücre fraksiyonu tahrip edilir. Ancak, immünoterapotik ajanlar ise zero-order kinetiğine göre öldürür. Yani verilen doz başına sabit bir hücre sayısı tahrip olur. Bu nedenle "son" kanser hücresi immünojenik olarak aktif hücreler veya materyal tarafından tahrip olmaya yatkınlaşır. Ek olarak, immünoterapi radyasyonun sağladığı immünosüpresyona karşı çalışarak önceden varolan immüniteyi artırır. Radyasyon immünojenik mekanizmaların operasyonel hale gelmesine müsaade edecek şekilde tümör yükünü azaltabilir ve başarılı bir immünojenik saldırıyı bloklayan antikorları elimine edebilir. Bu arada radyasyon tümör hücrelerini öyle değiştirir ki canlı bırakmaz, ancak immünojenik host cevabını sağlayabilir. Bazı merkezlerde bu amaçla primer hepatosellüler karsinomun entegre multimodal tedavisinde izotopik immünooglobulinler kullanılmıştır. Toksikite doza bağımlı lökopeni ve trombositopeni olarak radyoantikor verilimini takiben 4-6 hafta sonra hematopoetik sisteme sınırlı kalmaktadır. Bu gibi çalışmalarda hastalık stabilizasyonu ve parsiyel cevap artışı sağlanarak ortalama sağkalımın artırılması hedeflenmektedir. Hepatosellüler karsinomaya ek olarak unrezektabl non-oat cell akciğer kanseri MOPP ve ABVD kemoterapilerine refrakter ileri Hodgkin Hastalığı'nda kullanılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Hall EJ: Radiobiology for the radiologist. Philadelphia, JB Lippincott, 1988.
- 2- Khan FM: The Physics of Radiation Therapy. Minneapolis, Williams and Wilkins, 1984.
- 3- Horsman MR, Overgaard J: The Oxygen effect. In:Steel GG (ed). Basic clinical Radiobiology. London, Edward Arnold Publishers, 1993: 81-88.
- 4- Withers HR: Biologic basis of radiation therapy. In: Perez CA, Braday LW (eds) . Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1992: 64 - 96.
- 5- Joiner MC: Models of Radiation Cell Killing. In Steel GC (ed). Basic Clinical Radiobiology. London, Edward Arnold Publishers, 1993: 40 - 46.

- 6- **Joiner MC:** The Linear Quadratic Approach to Fractionation In: Basic Clinical Radiobiology. Steel GC (ed). London Edward Arnold Publishers, 1993: 55 – 64.
- 7- **Scalliet P, Cosset JM, Wambersie A:** Application of LQ model of absorbed dose distribution in the daily practice of Radiotherapy. *Radiother Oncol* 1991; 22: 180 – 189.
- 8- **Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy; Principles of Radiation Treatment, Planning;** Clamrehill Livingstone, 1993: 97 – 117.
- 9- **Fundamentals of Patient Management Decisions;** Perez C, Brady L Lippincott – Raven Publishers. 1994: 1 – 13 .
- 10- **Biological Basic of Radiation Oncology, in Clinical Radiation Oncology** Gunderson L, Tepper J Churchill Livingstone 2000: 1 – 41.