

KANSERLİ HÜCRELERİ IŞINLAMADA YENİ BİR TEKNİK

HIZLANDIRILMIŞ AĞIR İYONLARLA TÜMÖRLERİN YOK EDİLMESİ

Vücutta yuvalanan ve ameliyatla alınamayan tümörlerin (beyindeki bir tümör gibi), hızlandırılmış 'ağır iyonlar'la, sağlıklı hücelere zarar vermeden, ışınlanıp yok edilmesi, bu yeni tekniğin, alışlagelmiş 'radyasyon ışınlamalarına' göre büyük üstünlüğü. Gerek fiziksel ve gerekse biyolojik etkinliği nedeniyle daha çok karbon 12'nin elektronlarından arındırılmış çekirdekleri kullanılıyorsa da, elementlerin periyodik cetvelinde karbondan neona kadar olanların iyonları da 'ağır iyonlar' olarak kullanılıyor. Tümörün cins ve vücuttaki konumuna göre örneğin protonlar gibi daha hafif çekirdeklerle (iyonlarla) de ışınlama yapılabiliyor. Atomaltı parçacıkların hızlandırıldığı spiral hızlandırıcılarda (sinkrotronlar) iyonlar, artan manyetik alan şiddetinin etkisiyle, ışık hızının dörtte biriyle, dörtte üçü arasında hızlandırılarak enerji kazanıyorlar. İyon demetiyle, tümördeki herbir nokta taranarak iyonların, tümörün tümüne, komşu dokulara bir zarar vermeden, enerjilerini aktarmaları sağlanıyor. Aşırı enerjideki ağır iyonların hücrelerdeki biyolojik etkinliği yüksek olduğundan, tümör hücrelerinin kromozomlarında onarılmayan bozunmalar sonucu tümör yok ediliyor.

Alışlagelen Teknik: Röntgen ve Gama Işınlaması

Tıpta röntgen ve gama ışınlarıyla hastalıklı hücrelerin öldürülmesi oldukça eski. Bu çeşit ışınları oluşturan yüksek enerjili, ışık hızındaki fotonlar, tümör hücrelerindeki atomlardan elek-

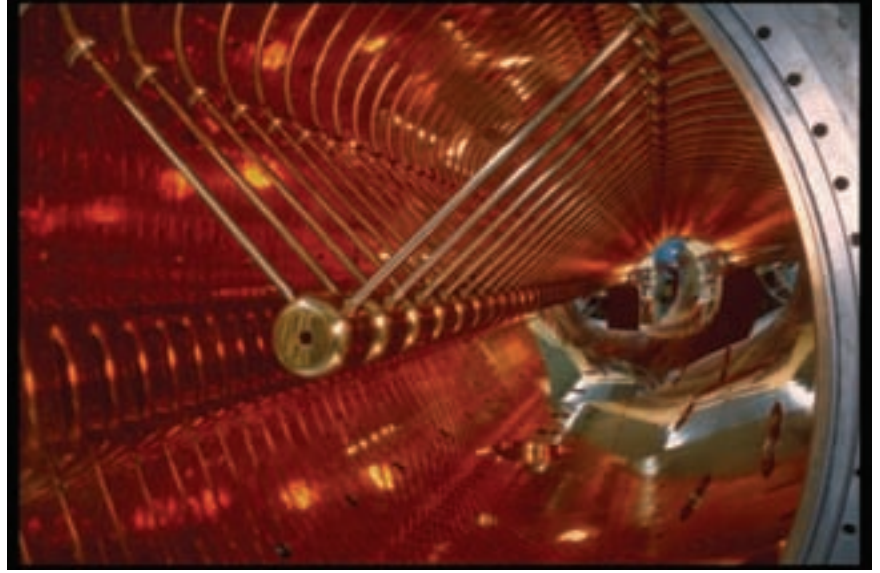


tron sökerek (bunlara enerjilerini aktararak), hücrelerin atom ve molekül yapısını bozmak yoluyla etkili oluyorlar. Kanserli hücrelerdeki DNA ve genler parçalanarak işlevlerini göremez duruma geliyorlar ve sonunda tümör hücreleri çoğalamayıp ölüyorlar. Fotonların vücudun içine doğru yol alırken soğurulmaları arttığından, derindeki bir tümörü fotonlarla etkin olarak ışınlayabilmek için, fotonların başlangıçtaki enerjilerinin çok yüksek olması gerekiyor. Ancak bu yapıldığında, öndeki ve çevredeki sağlıklı dokular da zarar görüyorlar. Ayrıca, Röntgen ve gama ışınları yolları boyunca saçıldık-

larından, tümörün tam istenilen yerine gereken enerji aktarılamıyor. Beyin ve göz sinirleri gibi bazı organ ve dokular radyasyona çok duyarlı olduklarından, bunlara yakın tümörler gama ışınlarıyla öldürülmek istenirse, bunların da zarar göreceği gözönüne alınarak tümör, ya düşük dozlarda ışınlanıyor (ki etkisi sınırlı kalıyor) ya da ışınlama yapılmıyor. Bu nedenlerle daha etkin bir teknik araştırılıyor ve 'aşırı hızlandırılmış ağır iyonlarla tümörleri ışınlama tekniği' bulunuyor.

Yeni Teknik: Hızlandırılmış 'Ağır İyonlarla' Işınlama

Ağır iyonlarla ışınlamada ise durum çok başka: ağır iyonlar elektriksel olarak yüklü parçacıklar olduklarından, hızlandırıcının manyetik alanında ince bir demet halinde hızlanarak, dokuda yolları boyunca saçılmadan, neredeyse tüm enerjilerini tümöre aktarıyorlar (Bkz. Şekil 1 ve 2). Hızlı iyonların enerjilerini tümöre yoğun olarak aktardıkları Şekil 1 'deki bu bölgeye, Bragg Peki (Bragg Tepesi) deniyor (bu özelliği William Henry Bragg bulduğundan). İyonların hızları (ve dolayısıyla enerjileri) hızlandırıcıda artırılarak derinlerdeki tümörlere ulaşılması sağlanıyor. Yüze yakın tümörler için hızları daha düşük iyonlar yeterli oluyor. Tümörün vücuttaki konumu ve derinliğine göre hızlandırıcıda ayarlama yapılarak iyonların hızları (dolayısıyla enerjileri) belirlenip, ağır iyonların enerjilerinin yoğun olarak aktarıldığı Bragg tepesinin tam tümöre denk gelmesi sağlanıyor. Şekil 3'te ağır iyon ve foton ışınlamalarıyla olan enerji aktarımından dokuda



oluşan dozların farklı dağılımı bir örnekle gösteriliyor. Şekil 4'te kafatası iç yüzeyindeki bir tümörün ağır iyonlarla ışınlanma bölgesi görülüyor.

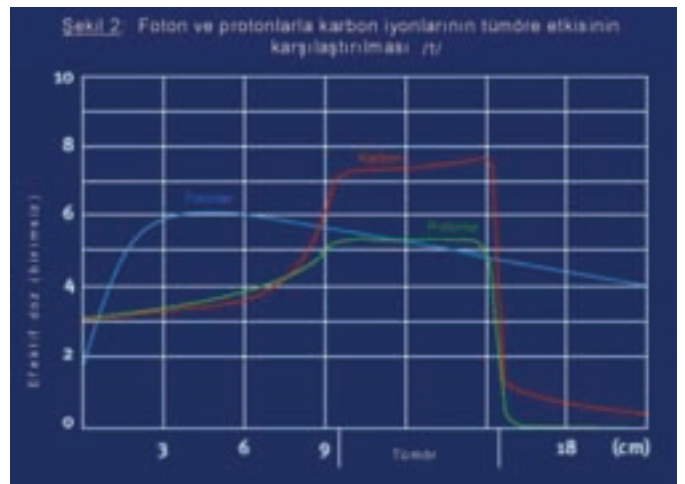
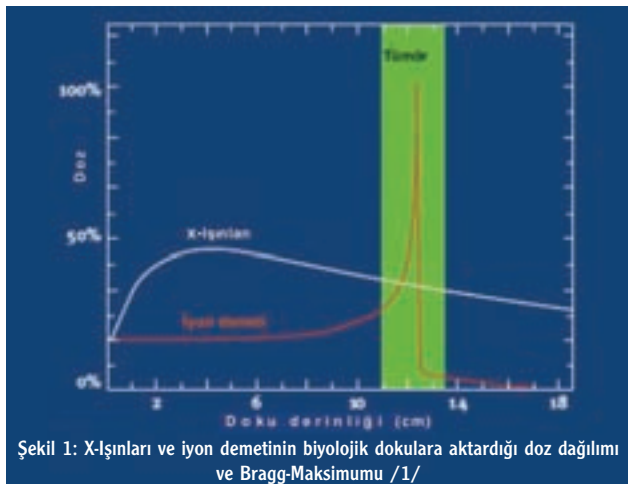
'Parçacık hızlandırıcıları' kullanıldığı ve büyük donanımların gerektiği ağır iyonlarla modern ışınlama tekniği oldukça yeni. Ağır iyonlarla tümörlerin ışınlanması araştırma ve denemeleri 1957 ile 1992 yılları arasında ABD'de, Berkeley / California'da yapılıyor. Bu konudaki bilimsel çalışmalarla bilgisayar programlarının kullanıldığı teknik gelişmeler Almanya / Darmstadt'daki GSI-Enstitüsü'nde 1994'den beri yapılagelen araştırmalara dayanıyor. Bugüne kadar GSI'de, birkaç yüz hasta, ağır iyonlarla ışınlanarak bu yeni tekniğin etkinliği sınanıp olumlu sonuçlar alınıyor.

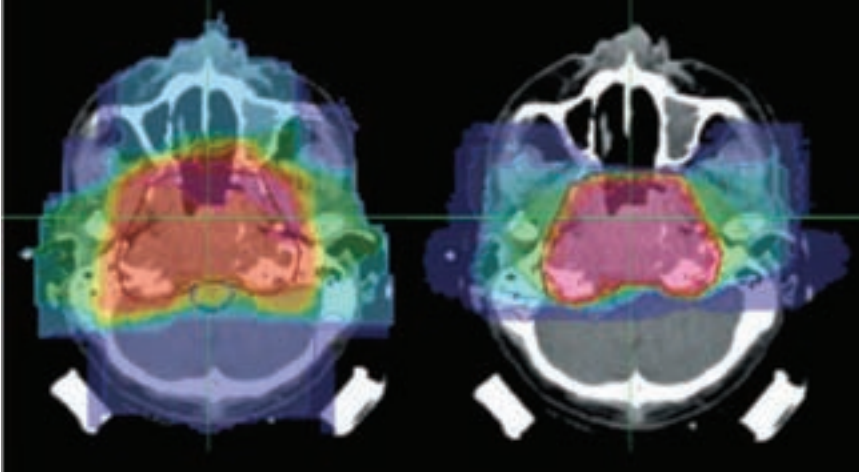
Avrupa Birliği'nde bu tekniği içeren ve yapımı bitirilmek üzere olan ilk modern klinik, Almanya'nın Heidelberg kentindeki 'Heidelberg İyon Demetiyle

Işınlama Merkezi' (HIT) /1/ olup 2008'de çalışmaya başlayacak.

Ağır İyonlarla Tümörlerin Işınlanmasının Fiziksel Temelleri Neler?

400 MeV kadar yüksek enerjide² ve hızları 80.000 km/s'yi bulan karbon 12 çekirdekleri, saniyede 300 milyon adet dolayında 'çekirdek akımı şiddetiyle' tümöre çarptığında, tümördeki atomların çekirdeklerinden parçacıklar koparıyorlar. Bu tür bir çekirdek tepkimesinden ortaya çıkan radyoizotoplar, ışınlayan karbon 12 çekirdeklerinden oluşabileceği gibi, tümördeki atom çekirdeklerinden de kaynaklanabiliyorlar. Şekil 5'deki örnekteki gibi hızlandırılmış karbon 12 iyonu, tümördeki bir oksijen 16 atom çekirdeğine çarptığında ışınlanan bu atom çekirdeğinden bir oksijen 15 çekirdeği ve bir





Şekil 3: Soldaki resim fotonlarla, sağdaki resim ise ağır iyonlarla beyin tümör ışınlanmasını gösteriyor. Sağda tümörün bulunduğu kırmızı bölge ışınlama dozunun %90'nını kapsarken, solda fotonlarla ışınlamada aynı doz çok daha büyük bir bölgeye yayıldığından, komşu dokular zarar görebiliyor /4/.

nötron ortaya çıkıyor. Ya da, karbon 12 iyonu, tümördeki oksijen 16'ya çarptığında, ışınlayan karbon 12 çekirdeği bir nötron salarak karbon 11'e dönüşebiliyor. Ortaya çıkan bu yeni parçacıklar (atom çekirdekleri) kararsız olduklarından bir 'artı beta' (= pozitron) bozunmasıyla birlikte bir nötrino salıyorlar. Pozitron kararsız olduğundan başka bir atomdan bir elektron yakalıyor, birbirine tam zıt yönde uzaklaşan ve herbiri 511 keV enerjideki 2 gama ışını ortaya çıkıyor (Bu radyasyon fiziğinde pozitron yutulması olarak bilinir). Ortaya çıkan bu gama ışınları Pozitron Emisyon Tomografisiyle (PET) kanıtlanıyor. Hızlandırılmış ağır iyonlarla hücrelerdeki DNA ve genlerin molekül ve atomları-

na enerji bu fiziksel temellere dayanarak aktarılıyor ve bunların biyolojik işlevlerini göremeyip yok olmaları sağlanıyor.

Ağır İyonlarla Işınlama Kliniğinde Radyasyonlara Karşı Zırhlama Gereksinimi

Tümöre çarpan bu çok yüksek hızdaki ağır iyonlar, çekirdek tepkimeleri sırasında aşırı nötron ve gama ışınları (birincil ışınlar) yayılmasına yol açtıkları gibi, bu birincil ışınların gerek tümör ve gerekse çevredeki alet ve zırhlama malzemelerine çarpması sonucu yüksek dozlarda ikincil ışınlar da ortaya çıkıyor (Bkz.Şekil 6). Tüm birincil

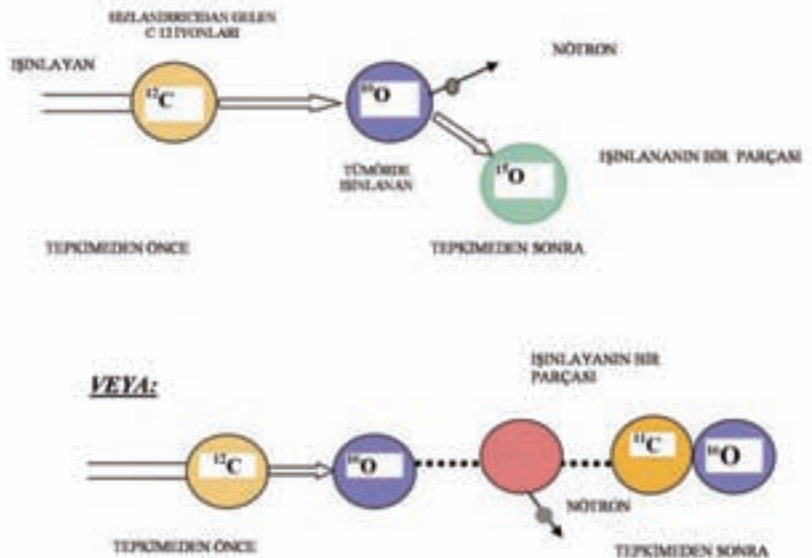
ve ikincil ışınların çevredeki insanlara, personele zararlı olabilecek etkilerini önlemek için tesisin uygun bir şekilde planlanması ve zırlı duvarlarla donatılması gerekiyor (Tesisin ışınlama bölümlerinde beton duvarların kalınlığı 2 metre kadar; ışınlama odaları duvarları da ayrıca 50 cm kalınlığındaki ek kurşun, bakır ya da çelik zırhlarla kaplı). Ayrıca yüksek nötron akısının oluşturduğu aktivasyon nedeniyle beton duvarlarda az miktarda bulunan kobalt ve sezyum gibi bazı elementler radyoaktif hale geliyorlar. Aktivasyonu, nötron akısını önleyerek azaltmak için, ana ışın doğrultusundaki beton duvarların bor elementli polietilen levhalarla kaplanması gerekiyor. Bakırın yoğunluğu (8,9 g/cm³), demirinkinden (7,8 g/cm³) daha büyük olduğundan, ikincil gama ve röntgen ışınlarına karşı etkin bir zırhlama maddesi olduğu gibi düşük enerjili (termal) nötronları da zırhlayabildiğinden, duvarlar bakır levhalarla da kaplanabiliyor.

Ağır İyonlarla Işınlama Nasıl Yapılıyor?

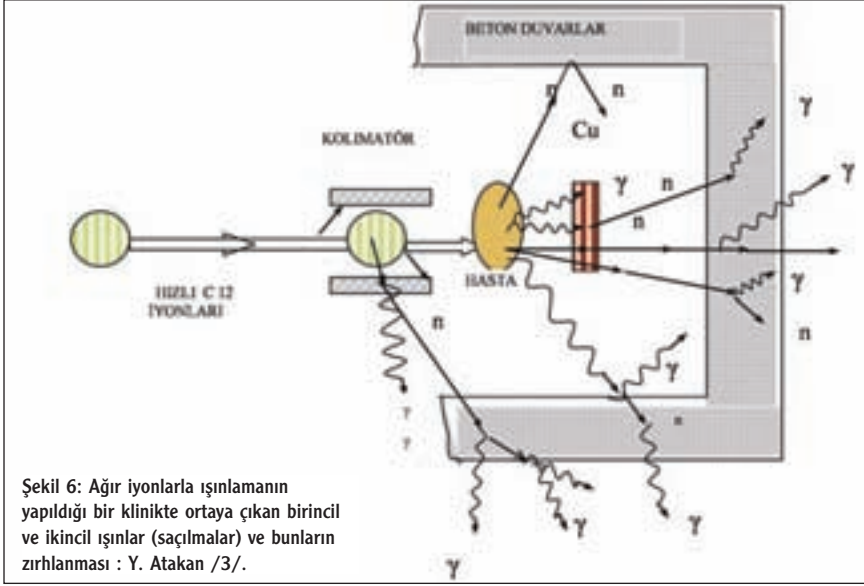
Bilgisayar tomografisi (CT: computer tomografisi ya da MRT: Manyetik Rezonans Tomografisi) yardımıyla önceden tümörün konumu, cinsi ve boyutları çok incelikli olarak belirleniyor. Tümör, birer milimetre kalınlığında sayısal (dijital) dilimlere ayrılarak, herbir dilim noktalar ağıyla donatılıp, her



Şekil 4: Kafatası iç yüzeyindeki bir tümörün ağır iyonlarla ışınlanmasından oluşan doz dağılımı örneği. Bu tekniğin üstünlüğü, tümörün tam ışınlanmasındaki duyarlılık (presizyon) sonucu komşu dokuların etkilenmemesi, J. Debus /2/.



Şekil 5: Hızlandırılmış karbon 12 çekirdekleriyle çekirdek tepkimelerine bir örnek: Y. Atakan /3/.

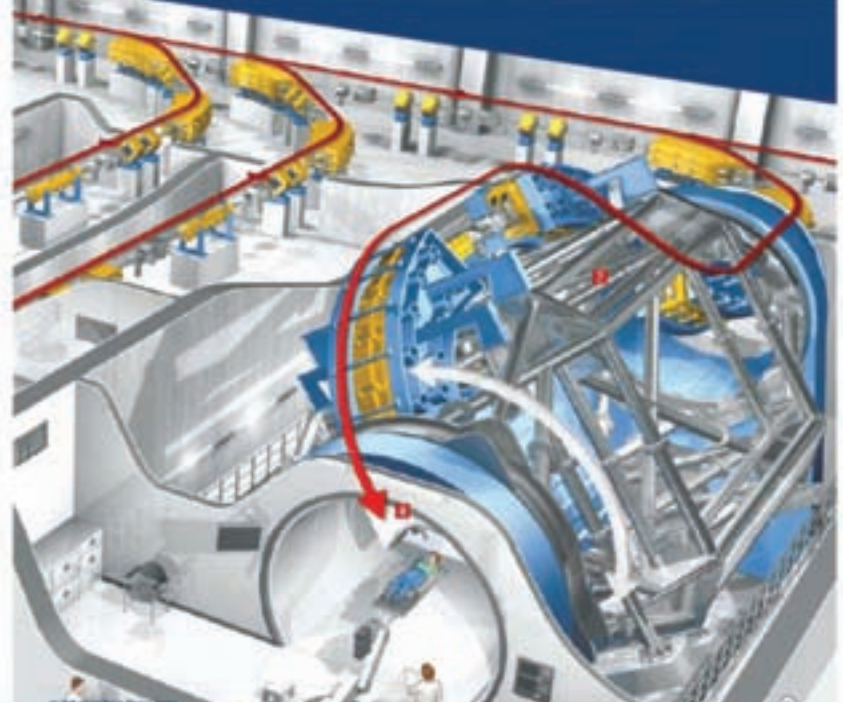


nokta için ışınlanması gereken iyon sayısı bilgisayarda hesaplanıp milimetrik bir şablon çıkarılıyor. İyonlar bu şablonun koordinatlarını izleyerek, dilim dilim tümörü ışınıyorlar. Tümör derinlerdeyse, iyonların hızları artırılarak bunların vücudun daha derinlerindeki tümörlere enerjilerinin aktarılması sağlanıyor. Tümörde duyarlı sağlıklı organlar bulunuyorsa, alet, iyon akımını buralarda azaltarak bu çeşit organların fazla doz almasını önüyor. Hasta 1 ile 5 dakika kadar ışınlanırken bir acı duymuyor. Algıçlar (sensörler), saniyede 10 000 kez ışınların, tümörün tam istenilen noktalarına ulaşip ulaşmadığını kontrol ediyorlar ve en küçük bir sapmada ışınlama otomatikman kesiliyor. Tümörün tümüyle öldürülebilmesi için hastanın 15 gün süreyle hergün ardışına ışınlanması gerekiyor. Işınlanmadan bir iki ay sonra CT ve MRT ile hasta kontrol edilerek tümörün küçüldüğü ya da yok edilip edilmediği belirleniyor.

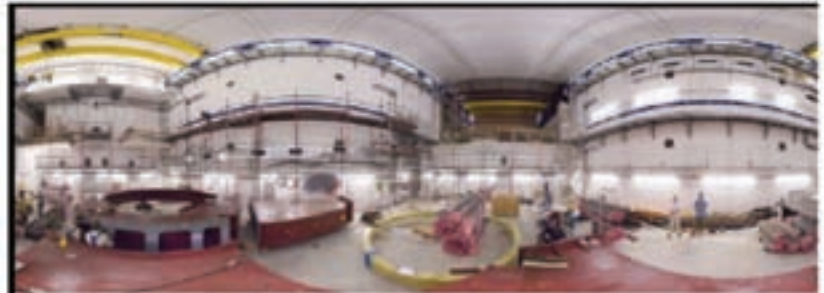
Heidelberg'deki Ağır İyonlarla Işınlama Kliniğinin Özellikleri

Kliniğin 'kalbi' bir doğrusal (lineer) hızlandırıcıyla, bir spiral (sinkrotron) hızlandırıcıdan oluşuyor. (Bkz. Şekil 7). Spiral hızlandırıcıda ağır iyonlar, ışınlama için gerekli olan enerjilere yükseltilene kadar hızlandırılıyorlar (50 ile 430 MeV arası). Bu enerjiler, iyonların vücudun 2 cm ile 30 cm içine kadar girmesini sağlıyor. Bu enerji-

deki ağır iyonlar üç ışınlama odasına yönlendirilip buralarda hastalar ışınlanıyor. Bu odalardan birindeki alet sistemi hastanın çevresinde döndürülebilir. 100 milyon avro tutacak olan Heidelberg'deki klinikte yılda 1000



Şekil 7: Heidelberg'deki İyon Demetiyle Işınlama Merkezi'nin (HIT) görünümü /1/.



hastaya ışınlama uygulanabileceği planlanmakta ve hasta başına ücretin 20 000 avro dolayında olacağı hesaplanmaktadır. Almanya'da yılda 10 000 hastanın ağır iyonlarla ışınlanma gereksinimi olabileceği sanılmaktadır.

Not: Yazar, Heidelberg'deki bu kliniğin planlama ve yapımına başlandığı 2004 yılında, tesisin radyasyonlara karşı zırhlama önlemlerinin ve radyasyon ölçüm sistemlerinin uygunluğu konusunda danışman görevi üstlendi.

Dr. Yüksel Atakan
Radyasyon Fizikçisi - Almanya
ybatakan@gmail.com

Dipnotlar

¹Elektronlarından arındırılmış (= elektriksel olarak artı yüklü) ve ağırlığı proton ve alfa göre çok daha fazla olduğundan 'Ağır iyonlar' olarak adlandırılan atom çekirdekleri

²MeV: Atomaltı parçacıklar için kullanılan enerji birimi olup 1 MeV=1,6 . 10¹³ Joule

Kaynaklar:

1. Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT), Mart 2007,informasyon broşürü
2. J.Debus, Gebalite Strahlkraft, Uni Heidelberg, 2003
3. Y.Atakan, HIT ile ilgili 2004 yılındaki özel çalışmasından
4. E.Marion Dipl.Çalışmasından (Şekil: Jaeckel O.'dan), Fachhochschule, Giessen,2005