

RADYOTERAPİ İLKELERİ-1

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında, Wilhelm Roentgen 'in x ışınlarını, Marie Curie'nin de radyoaktifliği tanımlamalarından çok kısa bir süre sonra radyasyon, hastalıkların tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Radyoterapi yada günümüzde daha çok kullanılan adıyla Radyasyon Onkolojisi, kanser ve kanser dışı seçilmiş bazı hastalıkların tedavisinde iyonlaştırıcı radyasyonların tek başına veya diğer tedavi yöntemleriyle birlikte uygulandığı klinik tıp dalıdır.

İlk başvuru anında kanserli hastaların yaklaşık yüzde 30'unda deri ve in situ serviks kanseri gibi erken hastalık, yüzde 48'inde lokal veya lokal ileri hastalık, geriye kalan yüzde 22'sinde ise yaygın hastalık saptanır. Deri ve in situ serviks uteri kanseri gibi çok erken dönemde tanı konulabilen kanserler dışta bırakıldığında, lokal ve lokal ileri hastalığa sahip hastaların yaklaşık yüzde 30-40'ında cerrahi, radyoterapi veya her ikisinin birlikte uygulanmasıyla kür elde edilebilir. Bunların yaklaşık yüzde 50'sinde, radyoterapinin tek başına kür sağlayıcı bir tedavi yöntemi olduğu söylenebilir. Bütün evreler birlikte ele alındığında ise, yeni tanı konmuş kanserli hastaların yaklaşık yarısından daha fazlasının tedavilerinin herhangi bir aşamasında kür yada palyasyon amaçlı radyoterapi uygulanmasına gereksinim duyulabileceği öngörülebilir.

Genel olarak, sınırlı yada lokal veya lokal ileri hastalıklarda (Evre I-III) kanser radyoterapisinin amacı, tıpkı cerrahi tedavide olduğu gibi, kanserli hücrelerin genel bölgesel kontrolü yoluyla yayılmalarını önleyerek kür elde edilmesi yani sağkalımın uzatılmasıdır. Kür elde edilmesinin sözkonusu olmadığı yaygın hastalıkta (Evre IV) ise, ağrı, kanama obstrüksiyon ve organ fonksiyon bozukluğu gibi kanser semptomlarının palyasyonu veya önlenmesidir.

Radyoterapinin cerrahi ve kemoterapi gibi diğer tedavi yöntemlerinden en önemli farkı, cerrahi uygunluk yada kemoterapiye tolerans gibi uyum ve tolerans sorunlarını radyoterapide sözkonusu olmamasıdır. Bu yüzden, radyoterapi yaşlı ve genel durumu iyi olmayan kanserli hastalarda bile güvenle uygulanabilir.

Hangi amaçla kullanılırsa kullanılsın, kanser radyoterapisinin hedefi, tedavi edilmesi gereken hastalık bölgesine yani hedef tümör hacmine hastalığı kontrol edebilecek radyasyon dozunun uygulanmasıdır.

Radyoterapide radyasyon dozu denince, hedef tümör hacmi içinde ve çevresine yer alan dokular tarafından soğurulan enerji, absorbe doz anlaşılır. Soğurulma doz birimi, grey (Gray) olup, Gy simgesiyle gösterilir. Bir Gy, herhangi bir dokunun 1 kg'ında bir joule'lük enerji soğurulmasına yol açan iyonlaştırıcı radyasyon miktarını gösterir, yani bir joule/kg'a eşittir. Santigrey (cGy), Gy'in alt katı olup, bir Gy , yüz cGy'e eşittir.

Kanser radyoterapisinde kullanılan elektromagnetik (x ve γ [gamma] yada yaygın olarak bilinen adlarıyla foton ışınları) ve partiküler radyasyon (elektron, proton, nötron, α ve β parçacıkları) adı verilen iyonlaştırıcı radyasyonlar, eksternal ve internal radyoterapi (brakiterapi) aygıtlarında elde edilmektedir.

Hangi radyasyon tipi ve kaynağı kullanılırsa kullanılsın, radyoterapinin etkili olabilmesi için gerekli dozun, hedef tümör hacmine gönderilmesi ve orada mümkün olduğu kadar homojen bir şekilde dağılımının sağlanması gerekmektedir. Bu, eksternal veya internal radyoterapiyle sağlanabilmekle birlikte, hedef tümör hacminin özelliğine göre bu tekniklerden biri veya her ikisi birlikte kullanılabilir.

Eksternal radyoterapide en sık kullanılan ışınlar, lineer hızlandırıcı adı verilen radyasyon aygıtlarında elde edilen x ve elektron ışınları ile radyoaktif kaynaklı radyasyon aygıtlarında (kobalt-60) elde edilen γ (gamma) ışınlarıdır.

Kanser radyoterapisinde, hedef tümör hacminin özelliğine göre 40 keV (kilo elektron Volt) ile 25 MeV (Mega elektron Volt) arasında değişen x ışını enerjileri kullanılmaktadır. Enerji değeri keV düzeyinde olan x ışınları, dokulara girme yeteneklerinin (penetrasyon) göreceli olarak daha düşük olması nedeniyle deri veya mukoza gibi yüzeysel dokularda lokalize kanserlerin tedavisinde kullanılırken, MeV düzeyinde olanlar (düşük ve yüksek enerjili x ışınları ile γ ışınları) penetrasyon güçlerinin yüksekliği ve deri koruyucu (skin sparing) özellikleri nedeniyle daha çok deri yüzeyinden uzakta derinde yerleşmiş kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Elektron ışınları ise, absorpsiyonlarının deri yüzeyinden uzaklaştıkça çok hızlı bir düşüş göstermesi nedeniyle, daha çok deri veya deri altındaki yüzeysel yerleşimli kanserlerin tedavisine elverişlidir.

İnternal radyoterapi ya da daha çok kullanılan adıyla brakiterapide, radyasyon kaynağı ile hedef tümör hacmi arasında belirli bir uzaklık söz konusu olmayıp, radyasyon kaynağı hedef hacim içinde veya hemen yakınında yer alır. Bu teknikte, kaynaktan uzaklaştıkça dozun hızlı bir düşüş göstermesi nedeniyle, küçük bir hedef tümör hacmine çevre dokulara daha düşük doz vererek çok yüksek radyasyon dozlarının uygulanması mümkündür. Serviks uteri, oral kavite, prostat, tiroid kanserleri ve lenfomalar (radyoimmunoterapi) brakiterapinin başarıyla kullanıldığı kanserler arasında yer alır. Brakiterapide, tümör ve hedef hacmin özelliğine göre, sezyum 137, iridyum 192, iyot 125 ve 131, palladyum 103, altın 198, stronsiyum 89 ve 90, fosfor 32 ve samaryum 153 gibi radyoaktif kaynaklar geçici veya kalıcı olarak uygulanabilir.

Kaynağı ve uygulama yolu ne olursa olsun, radyasyon enerjisinin en önemli özelliği, soğurulan çok küçük bir enerjinin çok büyük biyolojik sonuçlar

doğurabilmesidir. Bu enerji, insan organizmasında pek çok biyolojik etkiye yol açabilmekle birlikte, onun kanser radyoterapisi açısından önemli olan yada yararlanılan biyolojik etkisi, hedef tümör hacmi içinde yol açtığı sitotoksik yani hücre öldürücü etkidir. İyonlaştırıcı radyasyon hücrelerde başlıca üç mekanizmayla ölüme neden olabilmektedir.: apoptoz, reproduktif ölüm ve nekroz. Radyasyonun sitotoksik etkisi, hem sağlıklı dokular hem de tümörler üzerinde görülebilen bir etki olmakla birlikte, bu etki, kanser hücrelerinin kinetik özellikleri nedeniyle tümörlerde daha belirgin olarak kendisini gösterir.

Kanser radyoterapisi, radyasyon dozunun arttırılmasıyla tümör hücreleri üzerindeki sitotoksik etkinin de artacağı, buna bağlı olarak da, yüksek radyasyon dozlarıyla daha iyi bir tümör kontrolü elde edilebileceği temel aksiyomuna dayanmaktadır. Buna göre, radyoterapi sırasında birbirini izleyen her radyasyon dozu, kanserli hücrelerin belirli bir fraksiyonunun ölümüne yol açtığından, belli bir toplam dozdan sonra canlı kalan hücre sayısı, başlangıçtaki klonojenik hücre sayısı ve doz başına öldürülen hücre fraksiyonu ile orantılıdır. Başka bir deyişle, belli bir radyasyon dozunun tümör kontrol olasılığı, tedavi edilmesi gereken tümör hücre yükü ve tümör radyosensitilifliğine göre değişir. Tümörler arasında, içerdikleri hücre sayısı bakımından olduğu kadar, doz başına ölen hücre fraksiyonu yani radyasyona duyarlılık (radyosenstiflik) bakımından da büyük farklılıklar vardır.

Klinik radyoterapide tümör kontrol olasılığı bir çok değişkenden etkilenebilmekle birlikte, burada şu kadarının vurgulanması yeterli olabilir: Aynı tümör hücre yüküne sahip aynı histolojik tipteki bir tümörde birbirinden farklı radyasyon dozlarına birbirinden farklı tümör kontrol olasılıkları eşlik eder; aynı tümör yüküne sahip farklı histolojik tipteki tümörlerin kontrolü için gerekli radyasyon dozları birbirinden farklıdır. Yani, yüksek dozlarda tümör kontrol olasılığı yüksektir; radyasyona çok duyarlı bir tümörde uygulanması gereken toplam doz az duyarlı bir tümörde aynı değildir. Örneğin, epidermoid ve adenokanser gibi epitelyal kökenli tümörlerde gros yada kitlesel hastalığın

kontrolü için 65 Gy ve daha yüksek radyasyon dozlarının uygulanması gerekirken, seminom ve lenfoma gibi radyosensitif tümörlerde 25-40 Gy gibi görece çok düşük sayılabilecek radyasyon dozları yeterli olabilmektedir. Buna karşılık, yumuşak doku ve kemik sarkomu gibi mezenkimal kökenli tümörlerde kitlesel hastalığın kontrolü, çok daha yüksek dozların uygulanmasını gerektirebilir.

Belli bir toplam dozda tümör kontrol olasılığını etkileyen en önemli değişken tümör hücre yükü olduğuna göre, tümör kontrolü için ışınlanması gereken hedef tümör hacminin hücre sayısı bakımından hangi bileşenlerden oluştuğunun bilinmesi, kanser radyoterapisinde büyük bir önem taşır.

Radyoterapi öncesi herhangi bir onkolojik tedavi uygulanmamış olan kanserli hastalarda, hedef tümör hacmi hücre sayısı bakımından kabaca üç bileşenden oluşur: gros ya da kitlesel hastalık ile mikroskopik ve subklinik hastalık. Radyoterapide yeterli bir yerel bölgesel tümör kontrolü elde edilebilmesi için uygulanması gereken doz, hedef hacmin bu bileşenlerine göre planlanır. Klinik ve radyolojik olarak saptanabilen gros yada makroskopik hastalık bölgesi, en fazla tümör hücre yüküne sahip olduğundan en yüksek dozu alması gereken bölgedir. Onu sırasıyla, patolojik incelemeyle saptanabilen mikroskopik hastalık ve bu yöntemlerden herhangi biriyle saptanamayan subklinik hastalık bölgeleri izler. Klinik radyoterapide, genellikle önce subklinik hastalık bölgelerini içine alan hedef tümör hacmi tanımlanır, bu hacme tümörün radyosensitifliği göz önünde tutularak gerekli doz verilir (üst solunum yolunun epidermoid kanserleri ile memenin adenokanserlerinde, günde 1.8-2 Gy ile haftada 5 gün olmak üzere 4-5 haftada toplam 45 ile 50 Gy); sonra varsa mikroskopik hastalık bölgesine (60-65 Gy), en son olarak da geride kalan kitlesel hastalığa ek doz uygulanır.

Önceden cerrahi ve kemoterapi uygulanmış olan hastalarda ise, hedef tümör hacminin, eğer tümör tam olarak çıkarılmış ve geride gros veya mikroskopik kalıntı hastalık yoksa, sadece subklinik hastalık bölgesini içermesi yeterlidir.

Palyatif radyoterapi uygulanması gereken hastalarda, hedef hacim tanımlaması aynı ilkelere göre yapılmakla birlikte, verilen toplam doz genellikle küratif tedaviye göre daha düşük olup, bu dozun yaklaşık olarak yüzde 75-80'i dolayındadır. Bununla birlikte, bazı durumlarda, yeterli palyasyon sağlanabilmesi için küratif doza yakın dozların uygulanması gerekebilir.

Radyoterapi  ncesi hedef tümör hacminin tanımlanması, yeterli radyasyon dozunun verilmesi bakımından olduğu kadar sağlıklı dokuların korunması bakımından da büyük bir önem taşıtmaktadır. Hedef hacim tanımlaması, her tümör tipi ve hasta için kişiselleştirilmesi gereken bir çalışma olup, kanser radyoterapisinin en önemli ve zor sorunlarından birini oluşturur. Radyoterapide, tümörlerin kontrolü için gerekli olan yüksek dozların uygulanmasını engelleyen faktörlerden biri belki de en önemlisi, tümör hacmi içinde ve/veya çevresinde yer alan sağlıklı doku ve kritik organların (medulla spinalis, böbrek, kalp, akciğer) radyasyon toleransıdır. Radyasyon tolerans dozları, dokunun organizasyon durumu (hiyerarşik, fleksibi veya hibrid dokular) ve ışınlanan hacme bağlı olarak büyük farklılık göstermekle birlikte, genellikle tümör kontrolü için uygulanması gereken dozlardan daha düşüktür. Bu nedenle, hedef tümör hacmi tanımlanırken, bu hacim içerisinde mümkün olduğu kadar az normal dokunun yer alması ve bu dokulara da mümkün olduğu kadar az doz verilmeye çalışması gerekmektedir. Bunlardan yola çıkararak, kanser radyoterapisinin temel sorunsalının, normal doku komplikasyon olasılığını minimumda tutarak tümör kontrol olasılığının maksimize edilmesi, başka bir deyişle terapötik indeks yada oranın arttırılması olduğu söylenebilir.

Günümüzde, bilgisayar tomografi (BT), magnetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme teknikleri ile hedef hacim doğru bir şekilde tanımlanabilir. İMRT (Intensity modulated radation therapy), IGRT (Image guided radation therapy), SRT (Stereotactic radiotherapy) ve SRS (Stereotactic radiosurgery) gibi üç hatta dört boyutlu radyoterapi ve proton tedavileri ise dozun büyük bir doğruluk ve optimizasyonla verilmesini sağlar.

Bunların birlikte kullanılması ile de terapötik indekste beklenen artışın elde edilmesi mümkün hale gelir.

Kaynaklar

Halperin EC, Rupert KS-U, Perez C, Brady LW. The discipline of radation oncology. Perez C, Brady LW, Halperin EC, Rupert KS-U (eds) :Principles and Practice of Radation Oncology. Lippincott Williamas Philadelphia 2004,s.1-95.

Khan FM. Introduction : Process, equipment, and personnel. Khan FM (ed): Treatment Planning in Radation Oncology. Lippincott Williams Wilkins Philadelphia 2004..

Steel GG.Introduction : The significance of radiobiology for radiotherapy. Steel GG (ed) : Basic Clinical Radiobiology. Arnold 2002, s. 1-7.