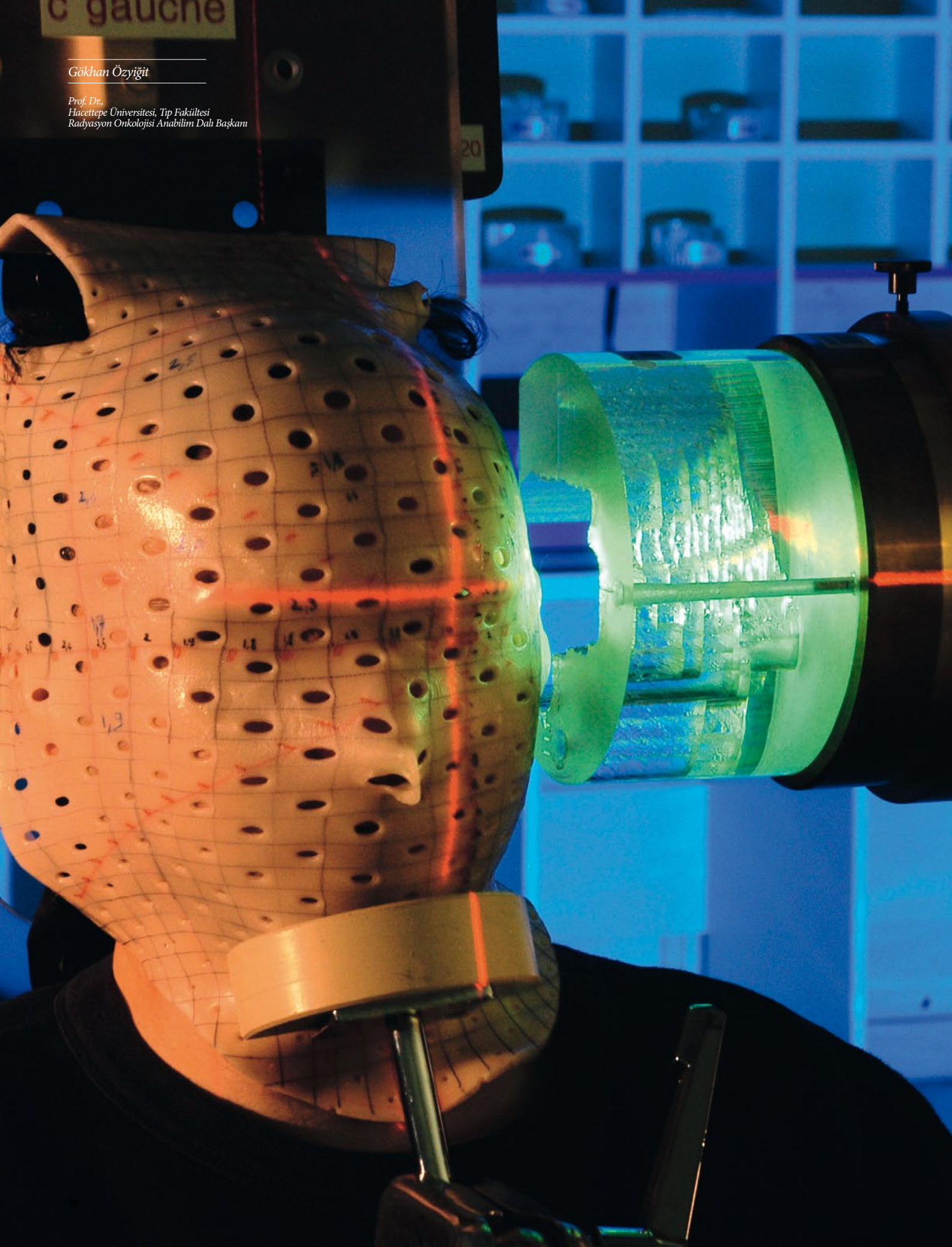




c gauche

Gökhan Özyiğit

Prof. Dr.  
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı

20

## 100 Yıllık Rüya Gerçekleşti mi?

# Kanser Tedavisinde Protonterapi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2012 yılında yaklaşık 8.200.000 insanın kansere bağlı olarak hayatını kaybettiğini bildirdi.

DSÖ ayrıca 2012 yılında, 14 milyon yeni kanser hastasına tanı konduğunu, aynı hız devam ederse gelecek 20 yıl içinde bu sayının 22 milyona ulaşacağını öngördü.

Bu nedenle kanser ile ilgili çalışmalar büyük bir hızla devam ediyor.

**C**errahi, radyoterapi ve sistemik ilaç tedavileri günümüzde kanser tedavisi için kullanılan üç temel yöntem. Bu yöntemlerden radyoterapi, yüzyılı aşkın bir süredir kanserle savaşta çok etkin. Ancak bu yöntemde önemli bir sorun var; ana hedef olan tümör hücrelerine odaklanması gereken iyonlaştırıcı radyasyon sağlıklı dokulara da zarar veriyor. Radyoterapide en yaygın olan iyonlaştırıcı radyasyon türü, 1895 yılında Wilhelm Conrad Röntgen tarafından keşfedilen X-ışınları. Modern radyoterapide doğrusal hızlandırıcı adı verilen cihazlarda üretilen megavoltaj düzeyinde yüksek enerjili X-ışınları, tümörlü dokuya odaklandırılıyor. Ancak ışınlar tümöre odaklanma sırasında, vücuda girerken ve vücuttan çıkarken normal dokulardan geçtiği için o bölgeleri de etkiliyor. Özellikle son 20 yılda gelişen bilgisayar teknolojisi sa-

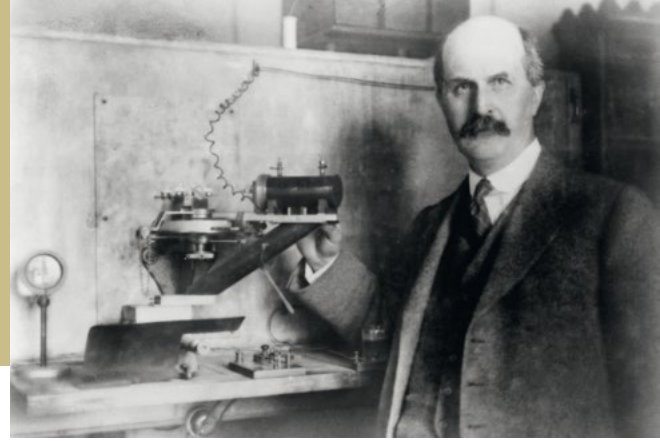
yesinde X-ışınlarının odaklanması işlemi geçmişle kıyaslanmayacak ölçüde hassas bir şekilde gerçekleştiriliyor. Bununla beraber bilim insanları bu işlemi daha da iyileştirecek ışınlar üzerinde çalışmalarını sürdürüyor. İşte bu araştırmalar sonucunda, yeni nesil radyoterapi sistemleri olan protonterapi cihazları kullanıma girmeye başladı. Aslında hızlandırılmış protonlar kanser tedavisinde yarım yüzyılı aşkın bir süredir kullanılıyor. Parçacık hızlandırıcı deneylerinin yapıldığı Lawrence Berkeley Laboratuvarları'nda 1950'li yıllarda başlayan bu süreç, 1990'lı yılların başına kadar hep araştırma laboratuvarı ortamında sürdürülmüş, yüksek maliyet ve hızlandırıcıların devasa büyüklükleri nedeni ile hastane ortamına aktarılamamıştı. Özellikle 1990 sonrasında ise hastane ortamında kurulmuş protonterapi merkezlerinin sayısı tüm dünyada hızla artmaya başladı.



## Neden Protonterapi?

Protonların X-ışınlarından en üstün yanı, kendilerine has fiziksel özelliklerinden kaynaklanır. Nobel Fizik Ödülü sahibi William Henry Bragg, 1903 yılında protonların ve ağır yüklü parçacıkların durmaya yakinken, enerjilerinin tamamına yakın bir kısmını "Bragg Peak" adı verilen bir etki ile ortama aktardığını keşfetmişti. Bu durumun insan vücudunun içindeki karşı-

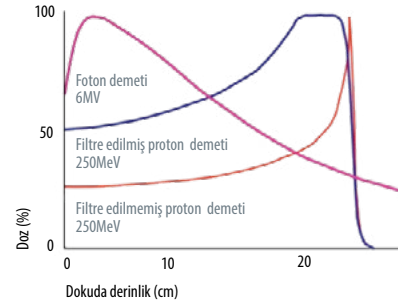
ğı, protonların tümöre odaklanırken giriş bölgelerinde normal dokulara daha düşük dozda verilmesi, çıkış bölgelerindeki dokulara ise hiç verilmemesiydi. Bu da yüzyıllık rüyaya neredeyse gerçekleşmesi demekti. Dozimetrik çalışmalar da bu durumu destekliyordu. Özellikle çıkış bölgesinde sıfır doz çok heyecan verici bir durumdu.



Üstte William Henry Bragg (1862-1942);  
Altta proton demetlerinde Bragg-Peak etkisi ve  
6 MV X-ışını demetleri ile karşılaştırılması

## Protonterapi Hangi Tümörlerin Tedavisinde Kullanılıyor?

Protonterapi özellikle çocukluk çağı tümörlerinde, birçok iyi huylu ve kötü huylu beyin tümöründe, uygun akciğer kanserlerinde, baş ve boyun kanserlerinde, sindirim sistemi kanserlerinde ve prostat kanserlerinde de kullanılıyor. Ayrıca bir tür göz içi tümörü olan uveal melanomların tedavisinde yaygın olarak kullanılıyor. 1954-2013 yılları arasında toplam 105.743 hasta proton demetleri ile tedavi edilmiş. Ancak klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre, çocukluk çağı tümörleri dışındaki tümörlerde, klasik sistemlere göre ne kadar üstün oldukları halen tartışılıyor.



## Protonterapi Merkezinin Özellikleri

Günümüzde protonterapi merkezleri üç temel kısımdan oluşuyor: Proton hızlandırıcı ünite olarak siklotron veya sinkrotron, enerji transport ünitesi ve tedavi odaları. Siklotron ve sinkrotron temel proton hızlandırıcı teknolojileridir. Siklotronlarda manyetik alan içinde dairesel hareketlerle hızlandırılan protonlar istenilen enerjiyi kazanır (230-250 MeV) ve yüksek enerjili protonlar enerji transport sistemine yönlendirilir. Üstün yanları istikrarlı ve yüksek hızlı olması ve devamlı proton demeti üretiminin mümkün olmasıdır. Hızlandırıcı kısımda radyoaktivasyon seviyesinin yüksek olması, yüksek radyoaktivite nedeni ile arıza durumunda bakım işlemlerine hemen başlanamaması ise dezavantajlarıdır. Ayrıca farklı enerji seviyelerini ayarlamak için kullanılan enerji azaltıcı

cı metal parçalar nötron kirliliğini artırıyor; bu durum da radyasyon güvenliği açısından önemli bir sorun teşkil ediyor. Hızlandırıcı odasındaki etkileşimler sonucunda oluşan ve yüksek radyoaktivite içeren maddelerin saklanması için ayrı bir depolama alanına ihtiyaç duyuluyor. Proton hızlandırmada kullanılan sinkrotronlarda ise enerji seviyesi doğrudan ayarlanabiliyor. Enerji azaltıcı metal parçalar kullanılmadığı için yol açtığı nötron kirlenmesi daha azdır. Yoğun bir radyoaktivite olmaması nedeni ile gerektiği anda bakıma başlanabilir ve zaman kaybı yaşanmaz. Oluşan radyoaktif madde miktarı siklotronlara göre çok daha azdır ve ayrı bir depolama alanı gerektirmez. Sinkrotronların en önemli dezavantajı doz hızının düşük olması ve dalgalanmalar göstermesidir.

## Protonterapinin Tarihçesi

- 1929** Ernest O. Lawrence nükleer parçacıkları hızlandıran ilk siklotronu icat etti.
- 1939** E. O. Lawrence siklotron buluşu nedeni ile Nobel Fizik Ödülü'nü kazandı.
- 1954** Berkeley Radyasyon Laboratuvarı'nda hızlandırılmış proton demetleri ile ilk defa bir kanser hastası tedavi edildi.
- 1988** Bazı tümörlerin tedavisinde protonterapi kullanımı FDA (Amerikan Gıda İlaç Dairesi) tarafından onaylandı.
- 1990** Hastane tabanlı ilk protonterapi merkezi 19,6 milyon dolar bütçe ile Loma Linda Üniversitesi'nde kuruldu.



Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923)



W. C. Röntgen'in, eşi Anna Bertha'nın elinin X-ışınlarıyla elde ettiği görüntüsü (1895)

Protonlar istenen enerji seviyesine ulaştıktan sonra tedavi odalarına enerji transport sistemi ile ulaştırılır. Tedavi odaları da iki türdür: Sabit gantrili tedavi odası ve rotasyon yapabilen gantrili tedavi odası. Sabit odalar genellikle uveal melanom adı verilen göz tümörlerinin tedavisi için kullanılırken, rotasyon yapan sistemler hem beyindeki hem de vücudun başka yerlerindeki tümörlerin tedavisinde kullanılır.

Proton demetleri iki teknikle kullanılarak hasta-ya odaklandırılır: Pasif saçıcı teknik ve nokta tarama tekniği. Pasif saçıcı teknikte protonlar yolları üzerindeki saçıcı bir tabakaya çarptırılarak saçılır, sonrasında özel filtre ve sistemler aracılığı ile hedefe uygun doz dağılımları sağlanır. Bu tekniğin en önemli üstünlüğü teknolojik olarak çok daha basit bir sis-

tem olması ve tümör hareketine karşı daha az hassas olmasıdır. Dezavantajları ise demeti modifiye edici ek cihaz ve ekipmanlar gerektirmesi, tedavi süresinin uzaması, nötron kontaminasyonunun daha fazla olması ve normal dokularda dozun gereksiz artışıdır.

Daha yeni bir teknoloji olan nokta tarayıcı sistemlerde ise mıknatıslar aracılığı ile proton demetleri nokta tarama şeklinde saçılarak tam tümöre göre şekillendirilebiliyor. Bu sayede modifiye edici ek cihazlara ihtiyaç duyulmuyor, tedavi süresi kısalıyor, normal dokular çok daha iyi korunuyor ve daha az nötron kontaminasyonu oluşuyor. Bununla beraber teknoloji sistemi daha karmaşık hale getiriyor. Tümör hareketine karşı çok daha hassas bir teknoloji olduğundan, tümörün hareket sırasında kaçırılma riski daha yüksek.



Bir protonterapi cihazı

## Protonterapinin Geleceği

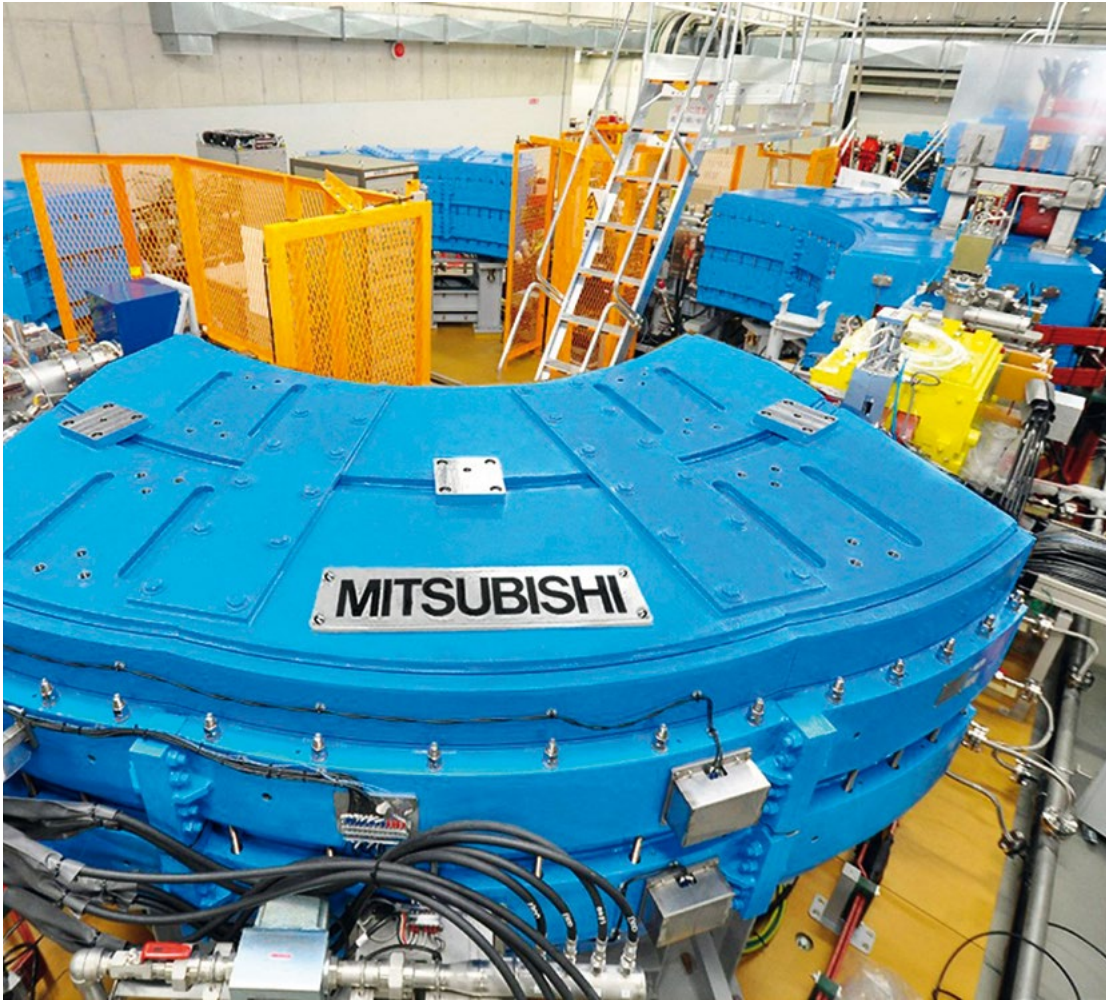
İlk protonterapi uygulamasından günümüze 60 yılı aşkın bir süre geçmesine rağmen protonterapi merkezlerinin neden yaygınlaşmadığı merak edilebilir. Bu durumun en temel nedeni bu tür merkezlerin kurulum ve işletim maliyetidir. Bir protonterapi merkezinin kurulması iki üç yıl sürüyor. Dahası dört odalı (üç rotasyon yapabilen, bir sabit gantri tedavi odalı) bir protonterapi merkezinin sadece kurulum maliyeti yaklaşık 80 milyon dolar civarında. Son yıllarda geliştirilen daha kompakt protonterapi sistemlerinde bile bu maliyet sadece tek oda için 35 milyon dolar civarında. Benzer şekilde yıllık bakım ve işletim masrafları da kompakt olmayan sistemlerde 10 milyon dolar civarında. Karşılaştırma yapmak gerekirse, bu kurulum maliyetine yirmi, sadece bir yıllık bakım ve işletme maliyetine ise her sene en az iki modern doğrusal hızlandırıcı radyoterapi cihazı alınabilir ve bu cihazlarla bir protonterapi cihazı ile kıyaslanamayacak kadar çok sayıda kanser hastasına hizmet verilebilir.



Siklotron

Bunun yanı sıra klinik çalışmalarda, bazı kanser türlerinde proton demetleri ile tedavi edilen hastaların X-ışınları ile tedavi edilen hastalara kıyasla yaşam sürelerinde bir iyileşme görülmemiş, yan etkilerde de kuramdaki avantajlar uygulamaya yansımamıştır.





Sinkrotron

Kâğıt üzerindeki doz dağılım avantajı ile gerçek hayattaki sonuçlar arasındaki uyumsuzluk protonterapi cihazlarına olumsuz bakışın başka bir nedeni olmuştur. Protonların X-ışınlarından sadece fizik açısından üstün olduğu, X-ışınları ile benzer radyobiyolojik özellikleri olduğu da unutulmamalıdır. Bu açıdan bakıldığında ağır yüklü parçacıkların -karbon iyonları gibi- sadece fiziksel açıdan değil, radyobiyolojik olarak da X-ışınlarından daha avantajlı olması, bu teknolojinin gelecekte nereye doğru gideceği açısından bir ipucu olabilir.

Bu bağlamda radyasyon onkolojisi alanında yüz yıllık rüyamızın henüz gerçekleşmediği görülüyor. Bu nedenle özellikle radyoterapi gibi yüksek maliyetli kanser tedavilerinde, bilim insanlarının yeni teknolojilere ihtiyatla yaklaşması, avantajların ve dezavantajların göz önünde bulundurulması, sınırlı ülke kaynaklarının dikkatle kullanılması açısından çok önemli. Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %30'nun

tütün ve alkol alımı, yüksek vücut/kitle indeksi (obezite), düşük meyve sebze tüketimi, düzenli egzersiz yapmama gibi davranışsal ve diyetle ilgili risklere bağlı olduğu düşünüldüğünde, mevcut kaynakların tedaviden ziyade kanser önleme programlarına aktarılması gerektiği çok açıktır. Örneğin sadece tütün kullanımı küresel kanser ölümlerinin %20'sinden, akciğer kanserine bağlı ölümlerin ise %70'inden sorumludur. Kan ürünleri ve cinsel yolla bulaşan virüsler -hepatit B, hepatit C ve insan papilloma virüsleri gibi- düşük ve orta gelirli ülkelerdeki kanser ölümlerinin %20'sinden sorumludur. Sağlık otoritelerinin kanserle topyekûn bir savaşta toplumu bu konularda bilinçlendirme ve eğitim faaliyetlerine öncelik vermesi ve daha fazla kaynak ayırmasının geleceğimiz açısından çok daha önemli olduğu açık.

## Kaynaklar

- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- <http://www.proton-therapy.org/>