

Brakiterapide Uygulanan Radyonüklidler ve Özellikleri

Berna Oto¹

Gökhan Oto²

Özet

Brakiterapi, makroskopik tümör ve/veya bitişik dokuya yakın bir yere radyoaktif bir izotop yerleştirilmesini gerektiren özel bir radyasyon tedavisi biçimidir. Eksternal radyoterapiye kıyasla brakiterapi, kısa bir süre içinde doku alanına doğrudan ablatif bir radyasyon dozu uygulama potansiyeline sahiptir. Bu özelliğinden dolayı brakiterapi, dozda hızlı bir düşüş avantajı ve dolayısıyla risk altındaki organ komplikasyonlarını en aza indirerek sağlam dokuların korunmasını sağlar. Brakiterapide kateter implantasyonu yapılır ve radyoaktif kaynak aplikatörler aracılığıyla intraluminal, intrakaviter veya interstisyel olarak hastaya uygulanır. Doz oranı perspektifinden sınıflandırıldığında, düşük doz oranı (LDR, 0.4–2.0 Gy/h), darbeli doz oranı (PDR, 0.5–1.0 Gy/h), orta doz oranı (MDR, 2–12 Gy/h), yüksek doz oranı (HDR, >12 Gy/h) ve ultra-LDR (kalıcı implantlar, 0.01–0.3 Gy/h) brakiterapi teknikleri mevcuttur. HDR, çıkarılabilir bir kateter ve ¹⁹²Ir (iridyum), ⁶⁰Co (kobalt) gibi radyoaktif kaynaklarla gerçekleştirilirken LDR brakiterapisi, ¹²⁵I (İyot), ¹⁰³Pd (Palladyum) ve ¹³¹Cs (Sezyum) gibi kalıcı tohumlarla gerçekleştirilir.

Bu çalışmada Brakiterapide kullanılan bazı radyonüklidler (¹³⁷Cs, ¹⁹²Ir, ¹²⁵I, ¹⁹⁸Au, ²⁴¹Am, ¹⁰³Pd, ¹⁴⁵Sm, ⁶⁰Co, ²²⁶Ra, ¹⁶⁹Yb) ve onların özelliklerinin araştırılması ile literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Çalışmada bu radyonüklidlerin avantajları ve dezavantajları önceki çalışmalarla desteklenerek tartışılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda, brakiterapide kullanılan radyonüklidlere alternatifler sunulmuş ve bunların uygulanmasında hem hastanın hem de uygulayıcıların radyokoruyuculuğunu arttırmak için yeni cihazlar geliştirilmiştir. Brakiterapinin küresel onkolojik alanda önemli

1 Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Denizcilik Fakültesi, Gemi Mühendisliği Bölümü, Van, Türkiye, bpekgoz@yyu.edu.tr, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4565-1790>

2 Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, gokhanoto@yyu.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-7310-7800>

bir yeri olduğuna dair fazla sayıda kanıt vardır. Bu nedenle gelecekte brakiterapinin birçok malignitenin radyoterapisinin değerli bir bileşeni haline gelmesi beklenen bir sonuçtur. Brakiterapinin faydaları göz önünde bulundurulduğunda daha fazla hastanın tedavisi için uygulama merkezlerinin sayısının artırılması gerektiği düşünülmektedir.

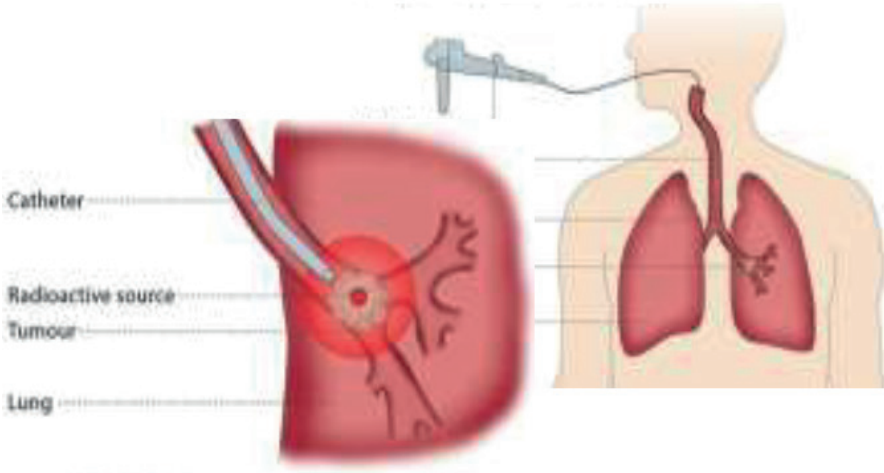
1. Giriş

Kanser insidansı ve ölüm oranı yaş, sosyoekonomik durum ve coğrafi konum gibi bir dizi faktöre bağlıdır ve yaygınlığı dünya çapında artmaktadır. Kanser tedavisinde eksternal radyoterapi veya brakiterapi (dahili radyoterapi) kullanılmaktadır. Brakiterapi, makroskopik tümör ve/veya bitişik dokuya yakın bir yere radyoaktif bir izotop yerleştirilmesini gerektiren özel bir radyasyon tedavisi biçimidir. Eksternal radyoterapiye kıyasla, brakiterapi, kısa bir süre içinde doku alanına doğrudan ablatif bir radyasyon dozu uygulama potansiyeline sahiptir. Bu özelliğinden dolayı brakiterapi, dozda hızlı bir düşüş avantajı ve dolayısıyla risk altındaki organ komplikasyonlarını en aza indirerek sağlam dokuların korunmasını sağlar. Böylece, hasta tedaviyi hem daha erken tamamlayabilir hem de geleneksel radyoterapi tedavisine göre başka bir kanserin ortaya çıkma riski daha düşüktür (Chargari ve ark., 2019; Petercit ve ark., 2015; Skowronek, 2017). Brakiterapi, monoterapi olarak ya da eksternal radyoterapi, cerrahi ve/veya kemoterapi ile birlikte uygulanabilir. Brakiterapide kateter implantasyonu yapılır ve radyoaktif kaynak aplikatörler aracılığıyla intraluminal (Şekil 1) intrakaviter (Şekil 2), veya interstisyel (Şekil 3) olarak hastaya uygulanır. Brakiterapi kaynakları kalıcı olarak implante edilebilmenin yanı sıra



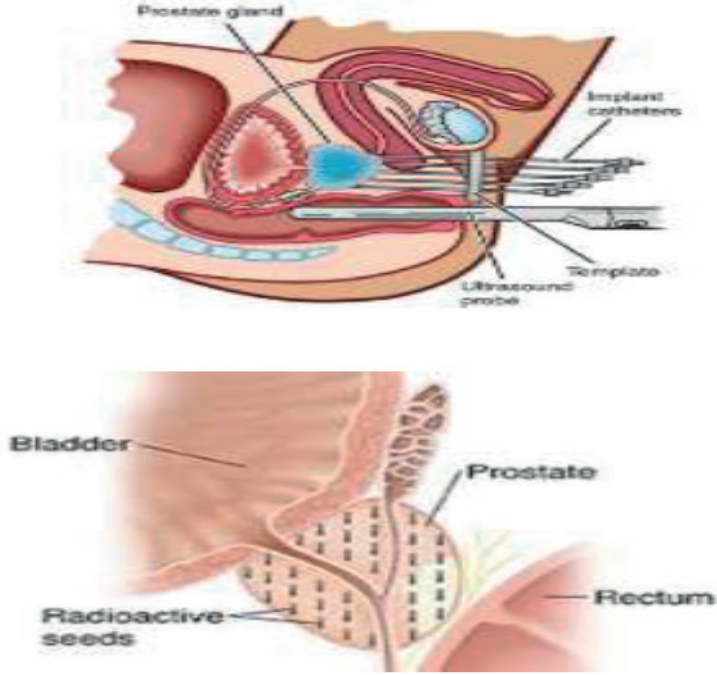
Şekil 1. İntraluminal brakiterapi (Özefagus Örneği) (Lettmaier ve Strnad, 2014).

kaynağın kapalı bir kasadan kateter aracılığıyla iletildiği ve tedavi verildikten sonra kasaya geri çekildiği uzaktan yükleme ile yapılabilir. İntrakaviter brakiterapi her zaman geçicidir ve genellikle yaklaşık 1 ila 4 gün sürer. İnterstisyel brakiterapi geçici veya kalıcı olabilir (Nath, 1993).



Şekil 2. İntrakaviter brakiterapi (Akciğer örneği) (Subarmono ve ark., 2021).

Brakiterapi en çok jinekolojik ve prostat kanserinde uygulanmaktadır (Şekil 3). Bunun yanında meme, cilt, anüs, rektum, rahim ağzı, endometriyum, sarkom, baş-boyun, mesane, akciğer, özofagus, safra kanalı, karaciğer ve oküler malignitelerde de kullanılmaktadır. Bireysel tedavi yanıtı, tedavi sırasında klinik olarak ve tekrarlanan görüntüleme ile değerlendirilir. Klinik olarak tümör kontrolü, sınırlı tümörlerde %100 ve büyük tümörlerde ise %85-90 oranında sağlanabilmektedir (Tanderup ve ark., 2017).



Şekil 3. İnterstitiyel brakiterapi (Prostat örneği) (Suharmono ve ark., 2021).

Doz oranı perspektifinden sınıflandırıldığında, düşük doz oranı (LDR, 0,4–2,0 Gy/saat), darbeli doz oranı (PDR, 0,5–1,0 Gy/saat), orta doz oranı (MDR, 2–12 Gy/saat), yüksek doz oranı (HDR, > 12 Gy/saat) ve ultra-LDR (kalıcı implantlar, 0,01–0,3 Gy/saat) brakiterapi teknikleri mevcuttur. Düşük doz oranlı (LDR) uzaktan son yükleme sistemleri radyasyon koruması sunar, ancak ayarlanabilir adım pozisyonları ve bekleme süreleri olan daha yüksek doz oranlı kaynaklarla elde edilen alternatif izodoz hacimlerinin tasarımında çok iyi esneklik sağlamaz. Birçok ülkede artık kullanılmamaktadır. LDR yaklaşımında radyasyon kaynağı birkaç gün veya kalıcı olarak yerleştirilirken PDR yaklaşımında birkaç gün boyunca pulslar halinde uygulanır. PDR, 15-37 GBq (0,5-1Ci) değerinde tek bir adımlı ^{192}Ir kaynağı kullanır. Bu, saatte yaklaşık 3 Gy'e kadar tedavi doz oranları üretir ve bu dozlar tipik olarak her saat, günde 24 atım olarak kullanılabilir. Kaynak, 2.5mm uzunluğunda, 1.1 mm çapında bir kapsülün içinde yer almaktadır. Radyoaktif kaynak, her atım sırasında tüm implante edilmiş kateterlerden geçer. Tipik bir atım uzunluğu saatte ortalama 10 dak sürer ve ^{192}Ir kaynak aktivitesi azaldığında üç ay sonra yaklaşık 30 dak'ya kadar çıkabilir (Skowronek, 2017). HDR brakiterapi tekniğinde, uygun aplikatörler geçici olarak tümörün içine veya yanına yerleştirilir. Radyoaktif kaynaklar, uzaktan yükleme sistemi

tarafından aplikatörlere yüklenir. ^{192}Ir izotopu radyasyon kaynağı olarak kullanılır ve tedavi 1-10 fraksiyonda verilir. Tümöre tam radyasyon dozunu iletmek için, kaynak tedavi planı tarafından belirlenen bekleme süreleri boyunca uygun pozisyonda doğru bir şekilde kalmalıdır. Tedavi sonrasında aplikatörler hastanın vücudundan çıkarılır. HDR, çıkarılabilir bir kateter ve ^{192}Ir (iridyum) ve ^{60}Co (kobalt) gibi radyoaktif kaynaklarla gerçekleştirilirken LDR brakiterapisi, ^{125}I (İyot), ^{103}Pd (Palladyum) ve ^{131}Cs (Sezyum) gibi kalıcı bir tohumlarla gerçekleştirilir (Zaorsky ve ark., 2017; Tanderup ve ark., 2017; Lim ve Kim., 2021).

Bu çalışmada Brakiterapide kullanılan bazı radyonüklidler (^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{125}I , ^{198}Au , ^{241}Am , ^{103}Pd , ^{145}Sm , ^{60}Co , ^{226}Ra , ^{169}Yb) ve onların özelliklerinin araştırılması ile literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. Brakiterapide kullanılan Radyonüklidler

Çeşitli brakiterapi formlarının fiziksel ve biyolojik özellikleri, belirli bir brakiterapi türü için radyoaktif kaynakların seçimini belirler (geçici veya kalıcı ve interstisyel, intraluminal veya intrakaviter ışınlama gibi). Son zamanlarda, çok sayıda yeni radyonüklid kaynağı geliştirildi ve brakiterapi topluluğu için çok çeşitli yarı ömürler ve foton enerjileri ile kullanılabilir hale getirildi. Çalışmada ele alınan radyonüklidler Tablo 1'de verilmiştir (Nath, 1993; Burger, 2003).

Tablo 1. Brakiterapi kaynaklarının özellikleri

Kaynak	Foton Enerjisi		Yarı Ömür	HVL (mm Kurşun)
	Enerji Aralığı (keV)	Ortalama Enerji (keV)		
^{137}Cs	-	662	30 y	5.5
^{192}Ir	136-1060	380	73.9 d	2.5
^{125}I	27-35	28	59.6 d	0.025
^{198}Au	-	412	2.7 d	2.5
^{241}Am	-	60	432 y	0.125
^{103}Pd	20-23	21	17 d	0.008
^{145}Sm	38-61	41	340 d	0.06
^{60}Co	-	1250	5.3 y	13
^{226}Ra	-	780	1620	12
^{169}Yb	10-308	93	32 d	0.2

2.1. Sezyum-137(¹³⁷Cs)

Sezyum-137, atom numarası 55 olan, alkali metaller grubuna ait bir kimyasal element olan sezyum elementinin radyoaktif bir izotopudur. 950'lerde ve 1960'larda nükleer reaktörler tarafından ⁶⁰Co (kobalt) ve ¹³⁷Cs üretimi, radyoaktif malzemelerin hem teleterapi hem de brakiterapide ön plana çıkmasını sağlamıştır. Sezyum-137, jinekolojik kanser tedavisi için en yaygın kullanılan düşük doz oranı (LDR) kaynaklarından. Kaynak formu genellikle tel, iğne ya da küçük silindirik kaynaklar şeklindedir. ¹³⁷Cs beta ve gama ışınımı yapar.

II. Dünya Savaşı'ndan sonraki on yılda, ⁶⁰Co, ¹⁹⁸Au (altın), ¹⁸²Ta (tantal) ve ¹³⁷Cs gibi radyoizotoplar tanıtılmış ve ²²⁶Ra (radyum)'nın yerini alarak intrakaviter brakiterapide tercih edilen radyonüklidler haline gelmiştir. Ek olarak ⁹⁰Sr (stronsiyum), ²²²Rn (radon), ¹³¹I (iyot), ¹²⁵I, ¹⁰³Pd (palladyum), ¹⁰⁶Ru (rutenyum) ve ²⁵²Cf (kaliforniyum) da intrakaviter ışınlamada kullanılmaktadır. İnterstisyel brakiterapiye nazaran intrakaviter ışınlama, dokuya daha fazla nüfuz etmeyi gerektirir ve intrakaviter ışınlama için uygun kaynaklar mesafeyle hızla düşmeyen radyal doz fonksiyonlarına sahip olmalıdır. Bu bakış açısından, ¹³⁷Cs, ¹⁹²Ir veya ²⁴¹Am (amerikyum) intrakaviter ışınlama için uygun adaylardır. ¹³⁷Cs, radyasyon onkolojisinde teleterapi kaynağı olmanın yanı sıra nükleer tıpta standardizasyon kaynağı olarak dünya çapında kullanılmaktadır. Endüstride de geniş bir uygulama alanına sahiptir. Örneğin, endüstriyel radyografi, ekipman sterilizasyonu, gıda ışınlaması bu uygulamalar arasında yer alır ¹³⁷Cs, uzun yarı ömrü, depolama ve imha zorlukları, daha güvenli izotopların ortaya çıkması nedeniyle çoğu brakiterapi merkezinde eskisi kadar tercih edilmemektedir. (Patton, 1994; Burger, 2003; Banahene ve ark., 2015; 1994; Kemikler, 2019).

2.2. İridyum-192 (¹⁹²Ir)

İridyum-192, 73.4 günlük yarılanma ömrüne sahip olan iridyumun radyoaktif izotopudur. Beta (β) ve gama (γ) radyasyonu yayar. Son yıllarda iridyum -192 ve altın -198 kaynakları interstisyel brakiterapi için kullanılabilir hale gelmiş ve kullanılmaya devam etmektedir. ¹⁹²Ir'nin radyasyon güvenliği tedavi süresi açısından avantajlıdır. Aynı zamanda güvenli ve etkili bir radyoizotoptur. Yarılanma ömrü kısa olması kaynağın sık sık değiştirilmesini gerektirir ve bu da maliyetlidir. Farklı doku derinliklerinde etkilidir. Fakat Fransa'da derin invazyon olmayan veya sadece minimal invazyonlu küçük (4 cm) tümörler için tercih edilen ve yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemleri arasındadır (Kiltic ve ark., 2000).

Amerika Birleşik Devletleri'nde HDR brakiterapide kullanılan tek radyonüklid, ^{192}Ir iken, ^{60}Co Amerika Birleşik Devletleri dışında da kullanılır. Tek bir uzaktan yükleme sisteminde iki tür izotop, ^{192}Ir ve ^{60}Co mevcuttur. Bu yaklaşımın tedavi süresini azaltma avantajı vardır ve tek bir ^{192}Ir kaynağı kullanmaktan daha iyi bir tedavi planı sunar. Ancak, istenmeyen kaynak geçişi şeklinde yeni bir potansiyel risk oluşturur. PDR, 15-37 GBq (0.5-1Ci) değerinde tek bir adımlı ^{192}Ir kaynağı kullanılır. Tipik bir atım uzunluğu saatte ortalama 10 dakika sürer ve ^{192}Ir kaynağı azaldığında üç ay sonra yaklaşık 30 dakikaya kadar çıkabilir (Lim ve Kim, 2021).

^{192}Ir , genel tümör dozuna katkıda bulunan bir dizi gama ve x ışını içermesine rağmen, asıl katkı, dokuda birkaç santimetrelik etkili bir aralığa sahip olan yaklaşık 380 keV'lik fotonlardan gelir. ^{192}Ir kaynakları tipik olarak teller ve tohumlar halinde oluşturulur ve bunlar genellikle bilgisayar kontrollü uzaktan son yükleyicilerle seçilmiş tümöre yerleştirilir. Bu yöntem sayesinde, çok yüksek aktiviteye sahip ^{192}Ir kaynakları (10 Ci) güvenli bir şekilde kullanılabilir. (Coursey ve Nath, 2000).

2.3. İyot-125 (^{125}I)

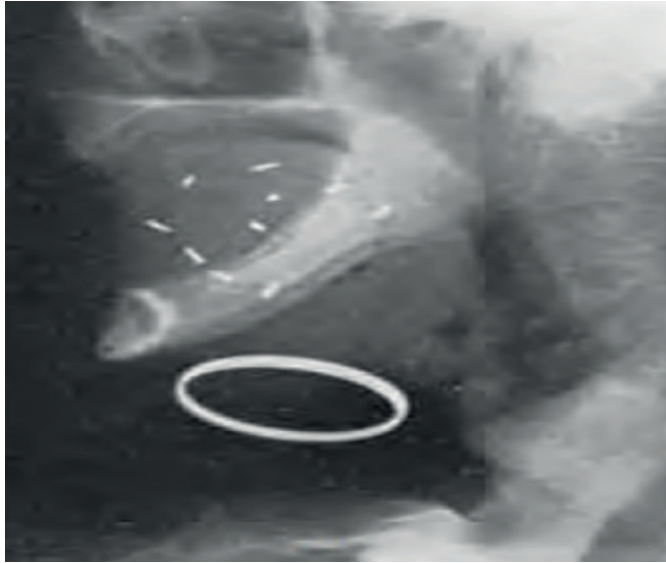
İyot'un radyoaktif izotopu olan ^{125}I düşük enerjili gama radyasyonu yayar ve doğal antimonun alfa bombardımanı ile elde edilir. Kalıcı implantlar öncelikle ^{198}Au ve ^{125}I ile yapıldı; günümüzde lokalize prostat kanserinin brakiterapisinde ^{125}I , ^{102}Pd ve ^{131}Cs kullanılır. Radyoaktif tohumlar yaklaşık bir pirinç tanesi büyüklüğündedir ve yakındaki kanser hücrelerini öldürmek için sadece birkaç milimetre yol kat eden radyasyon yayarlar. Kalıcı implantlarda (örneğin prostat) tohumların radyoaktivitesi zamanla azalırken, gerçek tohumlar tedavi edilen bölgede kalıcı olarak kalır. Son zamanlarda, çok sayıda yeni radyonüklid kaynağı geliştirildi ve brakiterapi topluluğu için çok çeşitli yarı ömürleri ve foton enerjileri ile kullanılabilir hale getirildi. Amerika Birleşik Devletleri'nde brakiterapi için geleneksel kaynaklar ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{125}I ve ^{198}Au 'dır. 1960'larda ^{125}I kaynakları tanıtılmış ve ^{192}Ir veya ^{198}Au ile kıyaslandığında nispeten düşük foton enerjisiyle ilişkili radyasyon koruma avantajları nedeniyle birçok interstisyel brakiterapi uygulaması için tercih edilen kaynaklar haline gelmiştir (Zaorsky ve ark., 2017; Skowronek, 2017; Nath, 1993).

^{125}I brakiterapisi 1979'dan beri beyin tümörlerine uygulanmaktadır. ^{125}I tohumları astrositom I-III, glioblastomlar, metastazlar ve diğer birçok tümör varlığında kullanılmaktadır. Günümüzde, beyin tümörlerinin interstisyel brakiterapisi için ^{125}I tohumlarının geçici implantasyonu tercih edilmektedir. Alternatif kalıcı implantlarla (^{198}Au ve ^{103}Pd) karşılaştırıldığında, ^{125}I 'in

yavaş büyüyen tümörlerde (tümör iki katına çıkma süresi >10 gün) daha etkili olduğu gösterilmiştir. ^{125}I brakiterapisi, beynin herhangi bir yerindeki çıkarılamayan, küçük ve sınırlı tedavi edilmemiş tümörleri olan hastalar ve daha önce gerçekleştirilen perkütan radyoterapi ve/veya cerrahiden sonra lokal sınırlı nüksler olan hastalar için değerli bir tedavi seçeneğidir. İdeal olarak, tümörün çapı 3 cm'den küçük olmalıdır. Daha büyük tümörlerde, mikrocerrahi (parsiyel rezeksiyon) brakiterapi ile birleştirilebilir (Schwarz ve ark., 2012).

2.4. Altın-198 (^{198}Au)

Yaklaşık 2.7 günlük yarı ömre ve dokuda 4 mm'lik penetrasyon yeteneğine sahip olan ^{198}Au altının radyoaktif izotopudur. Ohio Eyalet Üniversitesi'ndeki Dr. William Myers'ın, klinik brakiterapi için geliştirdiği radyoizotoplar arasında yer alır (^{198}Au , ^{60}Co , ^{125}I ve ^{32}P) (Skowronek, 2017). 1950'lerde ^{198}Au LDR brakiterapisi için kullanılmıştır (Lim ve Kim, 2021). Altın (^{198}Au) tohumları, kısa yarı ömründen dolayı yüzeysel baş ve boyun kanseri için kalıcı bir interstisyel brakiterapi olarak kullanılmıştır (Ito ve ark., 2024). (Şekil 4).



Şekil 4. 1955 yılında Radyoloji Enstitüsü, radyoterapi bölümünde ^{198}Au tohumları ile uygulanan brakiterapi (Kemikler, 2019).

Kalıcı brakiterapi (LDR), radyoaktif ^{198}Au taneciklerinin implantasyonunu içeren ve ne uzun süreli iğne yerleştirilmesi ne de diyet kısıtlaması gerektiren

bir tedavidir. Bu, geçici brakiterapiye göre avantajlı olmasına rağmen tedavi prosedürleri sırasında doktorların radyasyona maruz kalmasına sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada hava basıncı kullanılarak uzak bir konumdan bir Au tanecığının fırlatılıp ve aplikatöre yüklendiği bir cihaz geliştirilmiş, böylece doktorların maruz kaldığı dozu geleneksel prosedüre kıyasla %62 oranında azaltabildiği kanıtlanmıştır (Sato ve ark., 2017). Başka bir çalışmada küçük nazal vestibüler SCC (skuamöz hücreli karsinom) için, ^{198}Au tohumlarıyla brakiterapi uygulanmış ve hastanın 5 yıl boyunca tam yanıt almaya devam ettiği tespit edilmiştir. Bu nedenle nazal vestibüler SCC için, ^{198}Au 'ün LDR brakiterapide, uzunluğu 1,5 cm'den az olan T1 lezyonları için bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (Harada ve ark., 2022).

2.5. Amerikyum-241 (^{241}Am)

Geçici implant olarak uzun yarı ömre (432 yıl) sahip ^{241}Am 'in kapalı kaynakları 60 keV düşük gama ışınları yayar ve aynı zamanda alfa kaynağıdır. ^{241}Am gama ışınları, kurşun gibi yüksek atom numaralı malzemelerle, öncelikle fotoelektrik etki yoluyla etkileşime girer ve ^{137}Cs fotonları için yaklaşık 6 mm kurşunluk bir HVL (yarı değer kalınlığı) ile karşılaştırıldığında yalnızca 0,125 mm kurşunluk bir yarı değer katmanı elde edilir. Böylece, ^{241}Am kaynaklarından gelen fotonlar ^{137}Cs veya ^{226}Ra kaynaklarından gelenlerden çok daha kolay bir şekilde korunabilir. Bu, jinekolojik kanserlerin intrakaviter ışınlanmasında risk altında olan kritik normal dokuların etkili bir şekilde korunmasına olanak sağlar. Primer jinekolojik maligniteleri olan hastalarda ^{241}Am aplikatörlerinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada ^{241}Am kullanılarak yapılan ışınlamanın tekrarlayan pelvik maligniteleri olan hastaların palyasyonunda etkili olduğu görülmüştür (Jiang, 2022; Chung ve ark., 1997).

2.6. Palladyum-103 (^{103}Pd)

LDR brakiterapisi, ^{125}I , ^{103}Pd ve ^{131}Cs gibi kalıcı bir tohumla gerçekleştirilir (Lim ve Kim, 2021). ^{103}Pd , 1987'de interstisyel implantasyon için uygun ek bir kalıcı radyoizotop olarak tanıtıldı. ^{103}Pd düşük enerjili bir foton yayması bakımından ^{125}I 'e benzerdir. Yarı ömrünün 17 gün olması ve tipik bir reçeteli doz için 20 ± 24 cGy/saatlik bir başlangıç doz oranına sahip olması bakımından farklılık gösterir (Blasko ve ark., 2000). Brakiterapi implantları, 20 keV kadar düşük enerjilere sahip fotonlar yayan radyonüklidlerle başarıyla gerçekleştirilebilir. Örneğin, prostat implantasyonu için kullanılan ^{103}Pd 'ün ortalama enerjisi sadece 21 keV'dir (Coursey ve Nath, 2000).

^{125}I , ^{103}Pd ve ^{131}Cs izotopları, prostat brakiterapisinde kullanılmak üzere ticari olarak mevcuttur. Üç izotop da normal yapılara verilen dozları en

aza indirmek için hızlı doz düşüşü ile düşük enerji (21–31 keV) avantajları sunar, ancak yarı ömürleri ve başlangıç doz oranları bakımından farklılık gösterir. ^{131}Cs , prostat periferinde 32 cGy/saatlik başlangıç doz oranı ^{125}I ve ^{103}Pd başlangıç doz oranlarından yaklaşık 1,5 ve 4 kat daha yüksektir. Dozimetrik bir bakış açısından, ^{131}Cs tohumları kullanan boost (ek tedavi) brakiterapi implantları, ^{125}I veya ^{103}Pd tohum implantlarına kıyasla prostat içinde “homojen” doz dağılımları sağlarken, istenen doz kapsamını ve kabul edilebilir normal doku dozlarını sağladığı kanıtlanmıştır (Yaparpalvi ve ark., 2007). Genel olarak, ^{103}Pd ‘ün ortalama foton enerjisinin hızla çoğalan tümörlere karşı biyolojik olarak daha etkili olduğu öne sürülmüştür; ancak, bu düşünce sınırlı bir şekilde desteklenmiştir. Klinik sonuçlar sağkalım oranında önemli bir fark olmadığını göstermiştir (Ding ve ark., 2005).

2.7. Samaryum-145 (^{145}Sm)

^{145}Sm , ^{125}I ’nin biraz üzerinde radyasyon enerjisine ve 340 günlük yarı ömre sahip bir radyasyon kaynağıdır. Bu özelliği, 60 günlük yarı ömre sahip ^{125}I ’den daha uzun süreler boyunca kullanılmasına izin verir. Bu kaynak, ^{144}Sm ’ün (96,5% zenginleştirilmiş) nötron ışınlamasıyla üretilir. Bozunma, 38-45 keV arasındaki enerji bölgesinde 100 parçalanma başına 140 K x-ışını ve 61 keV’de 13 gama ışını ile elektron yakalama yoluyla gerçekleşir. Bu kaynaklar, yaklaşık 0,8 mm x 4,5 mm’lik titanyum (Ti) tüplerinde kapsüllenmiştir. ^{145}Sm , beyin ve göz tümörlerinin brakiterapisinde geçici implantasyon için geliştirilmiştir. 38-61 keV fotonlar, bu tür kaynakların kalkanlanmasını kolaylaştırırken, ^{125}I ’den biraz daha fazla homojen bir doz dağılımı sağlamalıdır.

^{145}Sm , tümörde biriken iodinated deoxyuridine ‘de (IdUrd) (glikozilamin) bulunan stabil ^{127}I ’yi aktive etmek için malign tümörlerin foton aktivasyon terapisinde implante edilmiş radyasyon kaynağı olarak faydalıdır. Tümör hücrelerinde onarılamaz hasar oluşturan radyasyon duyarlılığına neden olur. ^{145}Sm fotonları 1cm dokuda 0.8 rad/h doz oranına sahiptir ve HVL değeri 10keV üzerindeki enerjiler için 0.06mm kurşundur. Bu özelliği nedeniyle hem halk hem de sağlık çalışanı korunmuş olur. (Fairchild ve ark., 1987).

2.8. Kobalt-60 (^{60}Co)

^{60}Co , yüksek özgül aktivitesi ve 1.25 MeV gama fotonlarına sahip olması ile kobalt’ın en uzun yarı ömürlü (5.27) radyoaktif izotopudur. Nükleer reaktörlerde ^{59}Co ’ın nötron bombardımanı ile yapay olarak elde edilir. ^{60}Co cihazı gelişmekte olan ülkelerde external radyoterapi için hala baskın bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir (Coursey ve Nath, 2000). Aynı zamanda ^{60}Co brakiterapi kaynağı olarak kullanılmaktadır, esas olarak

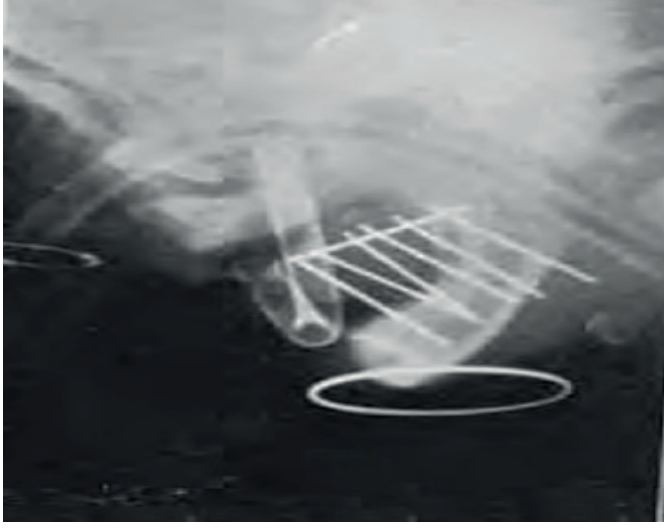
jinckolojik lezyonların tedavisine yöneliktir (Granero ve ark., 2007). Yüksek doz oranı (HDR) teknikleri 12 Gy/h'in üzerindeki doz oranlarında uygulanır ve HDR'de yalnızca ^{60}Co ve ^{192}Ir kaynak olarak uygulanabilir (Burger, 2003). Geleneksel geçici brakiterapi implantları, yaygın olarak kullanılan ^{137}Cs ve ^{198}Ir kaynaklarıyla kolayca elde edilebilen 50 ila 80 cGy/h aralığında bir doz oranı kullanırken ^{192}Ir veya ^{60}Co kaynakları kullanılarak uzaktan kumandalı son yükleme cihazlarından 100 ila 500 cGy/dak aralığında çok daha yüksek doz oranları elde edilebilir (Nath, 1993). Serviks kanseri hastalarında ^{60}Co ve ^{192}Ir HDR brakiterapisi arasındaki tedavi sonuçlarının belirlenmesi ve karşılaştırılmasının amaçlandığı bir çalışma sonucuna göre, 2 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla ^{192}Ir grubunda %89.4 ve %77, ^{60}Co grubunda ise %91.6 ve %81.9 olduğu tespit edilmiş ($p=0.238$) ve ^{60}Co kaynağının, ^{192}Ir 'ye göre birçok ekonomik avantaja sahip olduğu da belirtilmiştir. ^{60}Co kaynağının daha uzun bir yarı ömür avantajına sahip olması yaklaşık her 5 yılda bir kaynak değişimi gerektirir. Bu da, radyoaktif kaynakların ülkelere taşınmasının, kaynakların değişiminin ve bertarafının, kalite güvence düzenleyici gerekliliklerinin ve ek iş yükünün azaltılmasıyla ^{60}Co kaynağından önemli bir avantaj sağlar. ^{192}Ir 'ye göre ^{60}Co daha iyi lojistik ve ekonomik tasarruf sağlar (Tantivatana ve Rongsriyam, 2018).

Lokalize prostat kanseri için ^{192}Ir ve ^{60}Co yüksek doz hızlı brakiterapi desteğinin iki kohortunun dozimetrik ve klinik karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada, ^{60}Co 'ın fiziksel özelliklerinin onu klinik brakiterapidde ilginç bir alternatif haline getirdiği ifade edilmiştir. 0.37 MeV enerjiye sahip ^{192}Ir kıyasla 1.25 MeV enerjisi ile ^{60}Co daha yüksek bir ortalama enerjiye sahiptir ve bu da hem oda korumasına ihtiyaç duyulmasına hem de hastalarda toksisite artışında bir endişeye neden olabilmektedir. Ayrıca, ^{192}Ir 'ye kıyasla ^{60}Co 'ın havadaki eşdeğer doz oranı 2.8 faktörle daha düşüktür ve bu da tedavi sürelerinin artmasına neden olabilmektedir (Tamilhardja ve ark., 2022).

2.9. Radyum-226 (^{226}Ra)

Radyum ilk olarak 1889'da keşfedildi ve başlangıçta bazal hücreli karsinomlu cilt kanserlerini tedavi etmek için kullanıldı (Lim ve Kim, 2021). Radyum, alkali toprak metal ailesinde (kalsiyum, baryum ve stronsiyumla birlikte) bir kimyasal elementtir. En uzun ömürlü radyoizotopu ^{226}Ra 'dır ve 1620 yıllık bir yarı ömre sahiptir. Geçmişte radyum tedavileri ya doğrudan uygulama ya da aralıklı ekim içeriyordu ve bu nedenle antikanser yaklaşımı olarak brakiterapinin başlangıcını temsil etmiştir (Sartor ve Lewis, 2014). 1915'e gelindiğinde, ^{226}Ra veya ^{222}Rn (radon)'nin kapalı kaynaklarıyla tedavi yaygın olarak kullanılabilir hale gelmişti. Fakat 1940 ve 1950'lerde, tıbbi

personelin radyasyona maruz kalma riskleri konusunda endişeler arttıkça, tıbbi profesyoneller brakiterapiye olan ilgilerini kaybetmişler (Coursey ve Nath, 2000). ^{226}Ra interstisyel brakiterapide kullanılmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. 1955 yılında Radyoloji Enstitüsü, radyoterapi bölümünde ^{226}Ra iğneleri ile uygulanan interstisyel brakiterapi (Kemikler, 2019).

Brakiterapide dozimetrik uygulamalar üç ayrı döneme ayrılır: Biyolojik dozimetri döneminde (1900-1938), radyum öncüleri yalnızca ^{226}Ra ve ^{222}Rn izotoplarının implante edildiği kaynaklar içinde kapsüllenmiş radyum kütlesi açısından belirleyebiliyordu. Yayıdığı gama ışınlarının yüksek enerjisi ve sekonder elektronlarının havadaki uzun menzili nedeniyle, serbest hava odaları ^{226}Ra kaynaklarının çıktısını maruziyet açısından ölçmek için kullanılamıyordu. En önemlisi eşik eritem dozu olan biyolojik dozimetri, radyum tedavilerini maruziyet kalibreli ortovoltaj X-ışını üniteleriyle karşılaştırmanın bir yolu olarak popülerlik kazandı. Klasik dozimetri dönemi (1940-1980), Bragg-Gray boşluk odaları tarafından ^{226}Ra kaynaklarının başarılı bir şekilde maruz bırakılma standardizasyonu ile başladı. I-D birikim faktörü ölçümlerine ve nokta-kaynak üst üste bindirme hesaplama algoritmalarına dayanan klasik doz hesaplama algoritmaları, ^{60}Co , ^{192}Ir ve ^{137}Cs gibi yapay radyonüklidleri barındırabilirdi. Kantitatif dozimetri dönemi (1980-), klasik yaklaşımların doğru dozları tahmin etmesinin beklenmediği ^{125}I ve ^{103}Pd gibi düşük enerjili K-yakalama radyonüklidlerinin artan kullanımına yanıt olarak ortaya çıktı (Williamson, 2006).

Brakiterapide kapalı radyoaktif madde olarak ^{137}Cs , ^{226}Ra gibi uzun yarı ömürlü radyoaktif maddeler birkaç on yıldır kullanılmış, son zamanlarda kısa yarı ömürlü nükleidler, özellikle ^{192}Ir , klinik kullanıma girmiştir. Bu tür kaynaklar nükleer reaktörlerde yeniden aktive edilebilir. Her iki durumda da, radyoaktif madde kapatılmalıdır. Bu kapatıcılar hem tedavi alan hastaların hem de personelin radyokorunması için test edilmelidir. Normalde ^{226}Ra , ^{137}Cs veya ^{192}Ir , küre veya silindir biçimindedir ve bir örtünün içinde kümelenmiştir, kapatılmış ve mekanik olarak etiketlenmiştir. Bu silindirik örtü paslanmaz çelik, platin veya platin-iridyumdan yapılmıştır. Katı ^{226}Ra kaynakları, 10 yıldan fazla kullanım süresine sahiptir ve kaplamanın toplam yüzeyinin yaklaşık %15 -30' unda mekanik yüzey hasarları gösterir. Bu, tespit sınırlarının 30 ila 1000 katı aralığında radyoaktif sızıntılara neden olur. Şili'de intrakaviter implantlar için ^{226}Ra kullanılmaması önerilmiştir (de Energia Nuclear, 1996).

2.10. İterbiyum-169 (^{169}Yb)

^{169}Yb , 32 günlük bir yarı ömürle ortalama 93 keV enerjili fotonlar yayarak (10 keV'den düşük enerjiler hariç) bozunur (Mason ve ark., 1992). ^{169}Yb , ^{168}Yb (n, γ) ^{169}Yb iterbiyum oksit (Yb_2O_3) tozunda ^{168}Yb 'in nötron aktivasyonu ile bir nükleer reaktörde üretilir ve elektron yakalama yoluyla kararlı tülyum (^{169}Tm) 'a bozunur. ^{168}Yb 'in doğal bolluğu sadece %0.13'tür, fakat yüksek termal nötron yakalama kesiti ve zenginleştirilmiş formda bulunması (%20), 10 Ci/mm³c kadar çok yüksek özgül aktiviteye izin verir. Bu nedenle, ^{169}Yb HDR brakiterapi uygulamaları için uygun bir kaynaktır. ^{169}Yb 'un nispeten düşük enerjili foton spektrumu, korumalı aplikatör aracılığıyla temel organların ve dokuların in vivo korunması olasılığı (yani, jinekolojik malignitelerde mesane ve rektal dozları azaltmak için aplikatör sisteminde 0.5-1.0 mm kalınlığında kurşun folyolar kullanılması), personele daha az radyasyon maruziyeti, basitleştirilmiş HDR oda korunması, akıcı son yükleme üniteleri ve genel olarak daha düşük maliyetler dahil olmak üzere birden fazla avantaj sağlamaktadır (Reynoso ve ark., 2014). Altın kalkanlama, ^{169}Yb ve ^{75}Se (selenyum) brakiterapisinde kullanım için etkili bir yoğunluk modülatörüdür. Seçici kalkan açıklıkları, tümör hücrelerinin önemli miktarda radyasyon absorpsiyonuna izin verirken risk altındaki sağlıklı hücrelere verilen hasarı sınırlar ve kalkanlamanın kalınlığının artırılması sağlıklı dokuların daha fazla korunmasını sağlar (Jalbert, 2020).

Altın nanopartikül destekli radyasyon terapisi sırasında doz artışının en üst düzeye çıkarılması durumunda, yüksek doz oranlı ^{169}Yb brakiterapi kaynağının optimum tasarımının bulunmasının hedeflendiği bir çalışmada, ^{169}Yb kaynağından elde edilebilen doz artırmanın, kaynak kapsülleme

malzemesinin atom numarası (Z) ile yakından ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca titanyum kapsül tasarımının, üstün yapısal bütünlüğü, üretim ve klinik sırasındaki gelişmiş güvenliği nedeniyle alüminyum veya çift alüminyum/titanyum kapsül tasarımlarına tercih edilebileceği de belirtilmiştir (Reynoso ve ark., 2014). Başka bir çalışmada, oküler melanomu tedavi etmek için yeni bir brakiterapi tedavi cihazı türü geliştirilmiştir. Bu cihaz, tümörün radyasyon absorpsiyonunu daha iyi uyumlu hale getirmek için orta enerjili yüksek doz oranı (HDR) brakiterapi kaynağı olan ^{169}Yb γ altın korumalı halka aplikatörü ile birleştirir. Önerilen bu cihaz, ^{125}I e göre kritik dokulara emilen maksimum dozu, arka lense %5.2, irise %9.3, optik sinire %13.8 ve skleraya %1.3 oranında düşürdüğü gözlenmiştir. Önerilen bu göz plağı tasarımının, sağlıklı oküler yapılarda dozu en aza indirirken oküler tümörde daha uyumlu bir doz dağılımı sağladığı belirtilmiştir (Dupere ve ark., 2021).

3. Sonuç

120 yıllık geçmişe sahip brakiterapi, çevredeki sağlam dokulara maruziyeti en aza indirirken tümöre büyük bir radyasyon dozu yönlendirme yeteneği bakımından benzersiz olduğu için konformal radyasyon tedavisinin nihai biçimi olarak kabul edilmektedir. Brakiterapi, çok sayıda klinik durumda özel tedavi veya diğer tedavi yöntemleriyle (eksternal radyoterapi veya cerrahi) kombine bir şekilde endikedir ve küresel onkolojik alanda önemli bir yeri olduğuna dair fazla sayıda kanıt vardır. Brakiterapi için sağlam bir sağkalım verisi mevcut olmasa da, kesin bir tedavi elde etme olasılığı üzerindeki potansiyel etkiler, kazanımların muazzam olduğunu göstermektedir.

Brakiterapinin faydaları hastaya, önceliklerine ve tercihlerine göre değişir, ancak minimal invaziv bir tedavi yöntemi olarak, ameliyattan kaçınmanın faydaları evrenseldir. Örneğin meme kanserinde lumpektomi sonrası eksternal radyasyon tedavisi yaklaşık altı hafta sürerken, brakiterapi tedavisi sadece beş gün sürer. Brakiterapinin rahatlığı nedeniyle, daha fazla kadının adjuvan tedaviye katılma olasılığı yüksektir, bu da hem nüksü hem de olası mastektomi ihtiyacını azaltır ve dolayısıyla meme korumasını artırır.

Brakiterapide kullanılan radyonüklidlere alternatifler sunulmuş ve bunların uygulanmasında hem hastanın hem de uygulayıcıların radyokoruyuculuğunu arttırmak için yeni cihazlar geliştirilmiştir. Gelecekte, brakiterapinin birçok malignitenin radyoterapisinin değerli bir bileşeni haline gelmesi beklenen bir sonuçtur.

Sağlık hizmeti politikaları ve sigorta sağlayıcıları, tüm hastaların standart tedaviyi alma veya mevcut terapötik seçenekler arasında seçim yapma fırsatına sahip olmasını sağlamak için hasta bakımının organizasyonunu

optimize etmeye teşvik edilmelidir. Brakiterapinin faydaları göz önünde bulundurulduğunda daha fazla hastanın tedavisi için uygulama merkezlerinin sayısının artırılması gerektiği düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Banahene, J., Darko, E., & Awuah, B. (2015). Low dose rate caesium-137 implant time of intracavitary brachytherapy source of a selected oncology center in Ghana. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 4(2-2015), 158-164.
- Blasko, J. C., Grimm, P. D., Sylvester, J. E., Badiozamani, K. R., Hoak, D., & Cavanagh, W. (2000). Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 46(4), 839-850.
- Burger, J. (2003). Radioactive sources in brachytherapy. *Radiology and Oncology*, 37(2).
- Chargari, C., Deutsch, E., Blanchard, P., Gouy, S., Martelli, H., Guérin, F., ... & Haic-Meder, C. (2019). Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(5), 386-401.
- Chung, J. Y., Roberts, K., Peschel, R. E., Nath, R., Pourang, R., Kacinski, B., & Wilson, L. (1997). Treatment of recurrent pelvic and selected primary gynecologic malignancies with ^{241}Am . *Radiation Oncology Investigations: Clinical and Basic Research*, 5(5), 227-234.
- Coursey, B. M., & Nath, R. (2000). Radionuclide therapy. *Physics Today*, 53(4), 25-30.
- de Energia Nuclear, C. C. (1996). QUALITY CONTROL OF ^{137}Cs AND ^{226}Ra SOURCES FOR USE IN BRACHYTHERAPY. *Radiation dose in radiotherapy from prescription to delivery*, 207.
- Ding, M., Newman, F., & Raben, D. (2005). New radiation therapy techniques for the treatment of head and neck cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 38(2), 371-395.
- Dupere, J. M., Munro, J. J., & Medich, D. C. (2021). Shielded high dose rate ocular brachytherapy using Yb-169. *Physics in Medicine & Biology*, 66(12), 125003.
- Fairchild, R. G., Kalef-Ezra, J., Packer, S., Wielopolski, L., Laster, B. H., Robertson, J. S., ... & Kanellitsas, C. (1987). Samarium-145: a new brachytherapy source. *Physics in Medicine & Biology*, 32(7), 847.
- Granero, D., Perez-Calatayud, J., & Ballester, F. (2007). Dosimetric study of a new ^{60}Co source used in brachytherapy. *Medical physics*, 34(9), 3485-3488.
- Harada, H., Ishikawa, Y., Tanaka, S., Kishida, K., Umezawa, R., Yamamoto, T., ... & Jingu, K. (2022, July). Brachytherapy for primary nasal vestibule cancer using ^{198}Au grains. In *International Cancer Conference Journal* (Vol. 11, No. 3, pp. 184-187). Singapore: Springer Nature Singapore.

- Ito, K., Ishikawa, Y., Teramura, S., & Yamada, T. (2024). Feasibility of the analytical dose calculation method for Au-198 brachytherapy. *Physica Medica*, 125, 104501.
- Jalbert, M. (2020). Intensity Modulation of Medium-Energy, High Dose Rate Brachytherapy Sources.
- Jiang, W. (2022). *BIOLOGICAL EFFECTS OF ALPHA PARTICLE IRRADIATION AND COMBINATION THERAPIES ON PROSTATE CANCER CELLS* (Doctoral dissertation, Johns Hopkins University).
- Kemikler, G. (2019). History of Brachytherapy. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*, 34(1).
- Kiltie, A. E., Elwell, C., Close, H. J., & Ash, D. V. (2000). Iridium-192 implantation for node-negative carcinoma of the penis: the Cookridge Hospital experience. *Clinical Oncology*, 12(1), 25-31.
- Lettmaier, S., & Strnad, V. (2014). Intraluminal brachytherapy in oesophageal cancer: defining its role and introducing the technique. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 6(2), 236-241.
- Lim, Y. K., & Kim, D. (2021). Brachytherapy: A comprehensive review. *Progress in Medical Physics*, 32(2), 25-39.
- Mason, D. L. D., Battista, J. J., Barnett, R. B., & Porter, A. T. (1992). Ytterbium-169: Calculated physical properties of a new radiation source for brachytherapy. *Medical physics*, 19(3), 695-703.
- Nath, R. (1993). New directions in radionuclide sources for brachytherapy. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 3, No. 4, pp. 278-289). WB Saunders.
- Patton, D. D. (1994). Part 5: The discovery of cesium 137: The untold story. *Academic Radiology*, 1(1), 51-58.
- Petercit, D. G., Frank, S. J., Viswanathan, A. N., Erickson, B., Eifel, P., Nguyen, P. L., & Wazer, D. E. (2015). Brachytherapy: where has it gone? *Journal of Clinical Oncology*, 33(9), 980.
- Reynoso, F. J., Manohar, N., Krishnan, S., & Cho, S. H. (2014). Design of an Yb-169 source optimized for gold nanoparticle-aided radiation therapy. *Medical physics*, 41(10), 101709.
- Sartor, O., & Lewis, B. (2014). in Prostate Cancer. *Management of Castration Resistant Prostate Cancer*, 155.
- Sato, M., Saito, Y., Takayama, T., Omata, T., Watanabe, H., Yoshimura, R., & Miura, M. (2017). Remote radioactive seed-loading device for permanent brachytherapy of oral cancer with Au-198 grains. *ROBOMECH Journal*, 4, 1-10.

- Schwarz, S. B., Thon, N., Nikolajek, K., Niyazi, M., Tonn, J. C., Belka, C., & Kreth, F. W. (2012). Iodine-125 brachytherapy for brain tumours-a review. *Radiation oncology*, 7, 1-28.
- Skowronek, J. (2017). Current status of brachytherapy in cancer treatment—short overview. *Journal of contemporary brachytherapy*, 9(6), 581-589.
- Suharmono, B. H., Emhayana, T., Dinata, B. F., & Astuti, S. D. (2021). Penatalaksanaan QA dan QC Untuk Efektivitas Dan Keamanan Brakhiterapi Intrakaviter. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 23(2), 2021-87.
- Tamihardja, J., Weick, S., Lutyj, P., Zimmermann, M., Bratengeier, K., Flentje, M., & Polat, B. (2022). Comparing Iridium-192 with Cobalt-60 sources in high-dose-rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Acta Oncologica*, 61(6), 714-719.
- Tanderup, K., Ménard, C., Polgar, C., Lindegaard, J. C., Kirisits, C., & Pötter, R. (2017). Advancements in brachytherapy. *Advanced drug delivery reviews*, 109, 15-25.
- Tantivatana, T., & Rongsriyam, K. (2018). Treatment outcomes of high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer: a comparison of Ir-192 versus Co-60 sources. *Journal of Gynecologic Oncology*, 29(5), e86.
- Williamson, J. F. (2006, September). History of dose specification in Brachytherapy: From Threshold Erythema Dose to Computational Dosimetry. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 854, No. 1, pp. 3-12). American Institute of Physics.
- Yaparpalvi, R., Rossinow, J., Cavanagh, W. A., Choi, W., Minsky, L., Kahan, N., ... & Guha, C. (2007). Is Cs-131 or I-125 or Pd-103 the “ideal” isotope for prostate boost brachytherapy?—A dosimetric view point. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 69(3), S677-S678
- Zaorsky, N. G., Davis, B. J., Nguyen, P. L., Showalter, T. N., Hoskin, P. J., Yoshioka, Y., ... & Horwitz, E. M. (2017). The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 14(7), 415-439.