

**T.C.  
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BOR NÖTRON YAKALAMA TEDAVİSİ**

**Najwa R. Bochwal EBRAHEM**

**Danışman  
Jüri Üyesi  
Jüri Üyesi**

**Prof. Dr.M. Atif ÇETİNER  
Yrd. Doç. Dr. Aşlı KURNAZ  
Doç. Dr. Haluk KORALAY**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ FİZİK ANABİLİM DALI  
KASTAMONU - 2016**

## TEZ ONAYI

Nagwa R. Bochwal EBRAHEM tarafından hazırlanan "**Bor Nötron Yakalama Tedavisi**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve **oy birliği/oy çokluğu** ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Fizik Ana Bilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. M. Atif ÇETİNER  
Kastamonu Üniversitesi



Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Aslı KURNAZ  
Kastamonu Üniversitesi



Jüri Üyesi

Doç. Dr. Haluk KORALAY  
Gazi Üniversitesi



02/12/2016

Enstitü Müdürü V.

Prof. Dr. Temel SARIYILDIZ

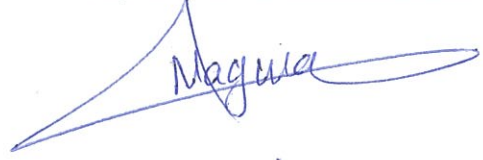


## TAAHHÜTNAME

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildirir ve taahhüt ederim.

İmza

Najwa R. Bochwal EBRAHEM



# ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

## BOR NÖTRON YAKALAMA TEDAVİSİ

Nagwa R. Bochwal EBRAHEM  
Kastamonu Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Atıf ÇETİNER

Kanser ve tümörler farklı radyasyon türleriyle uzun yılladır tedavi edilmektedir. Radyasyon tedavisinde hastanın sağlıklı dokularına mümkün olduğunca daha az doz verilmeli ve mümkünse sadece hastalıklı dokular yok edilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla kullanılan tedavi yöntemlerinden birisi de Bor Nötron Yakalama Tedavisidir(BNCT). Bu çalışmada kanserli hastaların Bor Nötron Yakalama Tedavisi (BNCT) için uygun nötron kaynakları tartışılmıştır. Bu nötron kaynaklarının avantajları ve dezavantajları irdelenmiştir. Bu amaçla, nükleer reaktör nötron kaynakları, izotopik nötron kaynakları ve hızlandırıcı kullanılarak elde edilen nötron kaynakları ve BNCT için dünyadaki son gelişmeler değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Nötron kaynağı, kanser, tümör, bor nötron yakalama tedavisi.

**2016, 40 sayfa**

**Bilim Kodu: 202**

## ABSTRACT

MSc. Thesis

### BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY

Najwa R. Bochwal EBRAHEM  
Kastamonu University  
Institute of Science  
Department of Physics

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet Atif ÇETİNER

Cancer and tumours have been treated with different types of radiation for many years. In Radiation Therapy, a less dose should be given to patients' healthy tissues as possible and only the diseased tissues have been tried to destroy as much as possible. One way of the treatments for this purpose is Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). In this study, suitable neutron sources for Boron Neutron Capture therapy for cancer patients have been discussed. The advantages and disadvantages of these neutron sources have been discussed. For this purpose, nuclear reactor neutron sources, isotopic neutron sources, neutron sources obtained using accelerator and recent developments for BNCT in the world have been evaluated.

**Keywords:** Neutron source, cancer, tumour, boron neutron capture therapy.

**2016, 40 pages**

**Science Code: 202**

## TEŐEKKÖRLER

Tezimin her aŐamasında bana rehberlik eden hocalarıma sonsuz teŐekkÖrÖ bir borç bilirim. Tezimin tÖm aŐamalarında sabırlı ve Özverili bir Şekilde bana yol gÖsteren ve ilham veren Fen Edebiyat FakÖltesi Fizik BÖlÖm BaŐkanı hocam Prof.Dr. M.Atıf ÇETİNER'E ŐÖkranlarımı sunarım. Her Şey, eŐim ve çocuklarım iÇin onların sabrına da ayrıca mÖteŐekkirim.

Najwa R. Bochwal EBRAHEM

Kastamonu, 2016



## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEZ ONAYI.....	ii
TAAHHÜTNAME.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜRLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLOLAR DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Kanser.....	1
1.2. Beynin Habis Astrosinomu (Beyin Tümörü) .....	1
2. NÖTRON KAYNAKLARI .....	8
2.1. Nötron.....	8
2.2. Nükleer Reaktörler.....	9
2.3. Hızlandırıcı.....	10
2.4. İzotopik kaynaklar.....	12
2.5. Filtreleme.....	13
3. TEDAVİ İÇİN GEREKEN RADYASYON DOZU NASIL HESAPLANIR?.....	18
3.1. Dokulardaki <sup>10</sup> B Yoğunluğu.....	19
3.2. Klinik Dozimetri.....	19
3.3. Fiziksel Doz Dağılımı .....	24
3.4. Doz Hesaplamasındaki Bazı Zorluklar.....	25
4. BNCT’de SON GELİŞMELER .....	26
5. SONUÇ .....	31
KAYNAKLAR .....	33

## SİMGELER VE KISALTMALAR

BBB	Kan Beyin Bariyeri
BMRR	Brookhaven Tıbbi Araştırma Reaktörü
BNCT	Bor Nötron Tedavisi
BPA	P-boron Phenylalanine
BSH	Di-sodium Undecahydro-mercpto-closo-dodecacarborate
CBE	Bileşim Biyolojik Etkililiğini
eV	Elektron volt
GyW	Ağırlıklı Doz
LET	Lineer Enerji Transferi
MNCP	Monte Carlo Benzetim Kodu
MIT	Massachusetts Institute of Technology
MW	Megavat
NCT	Nötron Yakalama Terapisi
PGNAA	Ani Gama Nötron Aktivasyon Analizi
RBE	Radyobiyojik Etkinliği
RFQ	Radyo Frekans Kuadrupol



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1.1. Operasyon esnasında BNCT'nin açıklaması.....	4
Şekil 1.2. Boron-10 nötron etkileşiminin şeması.....	5
Şekil 2.1. Nötron filtresi.....	15
Şekil 2.2. Hızlandırıcı nötron filtresi.....	16
Şekil 2.3. BNCT tedavi araçlarının şeması.....	17
Şekil 3.1. Radyasyon maruziyetini ölçmek için kullanılan iyonizasyon odası arkasındaki temel fikirleri ifade eden diagram.....	22
Şekil 4.1. Glioblastom hastasının MRA resimleri.....	27

## TABLÖLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 2.1. Nötron üretimi olan için reaksiyonlar .....	12
Tablo 3.1. BPA klinik çalışmalarda ortaya çıkan varsayımlar.....	20
Tablo 3.2. BNCT için önemli olan iyonlaşma radyasyonu için kalite etkenleri.	21
Tablo 4.1. Mevcut veya yeni tamamlanmış BNCT klinik denemelerinin glioblastoma tedavisi için olan özeti.....	30



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Kanser

Eski zamanlardaki yengeç bacakları için kullanılan kanser kelimesi, Galen döneminde (Milattan sonra 130-200 arası) "kanser" kelimesinin oluşumuna yol açmıştır. Salgın ve bulaşıcı hastalıkların azalmasında ve yaşam süresindeki gelişmeye rağmen, kanser 20. yüzyılın diğer hastalıklarına nazaran daha çok artmış ve daha yüksek seviyeye yükselmiştir. Son bir kaç yüzyılda, özellikle gelişmiş ülkelerde kanser ve onun kontrol edilmesi gerçek bir beklenti haline gelmiştir. Amerikan Kanser Topluluğunun 1991 [1] yılı rakamlarına göre, 250 milyonluk bir toplumda 1 milyon invaziv kanser (her 1000 kişi de 4) ve 600 000 melanom olmayan kanser olduğu saptanmıştır. İnvaziv ve en yaygın kanser türlerinden biri cilt kanseridir ve bunun türlerinin %30'na hafifletme amaçlı tedavi uygulanmaktadır. Geriye kala %70'i ise genellikle radyoterapi ve cerrahi yolla tedavi edilmektedir ve onların sadece %56'sı tam olarak iyileşmekte, kalan % 44'de ise durum tekrarlanmakta ve yeniden tedavi süreçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Avrupa'daki bazı araştırmalara göre şu anki modern teknolojilerle 1 000 000 invaziv kanserden sadece 400.000'i tedavi edilebilmektedir. Kanser tedavisinin en iyi yöntemleri, radyasyon onkolojisi, cerrahi ve tıbbi onkoloji gibi farklı bilim dallarındaki modern teknolojilerin en iyi sonucu elde etmek için aynı anda kullanılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Hastalığın tedavisinin tek bir yöntemle, özellikle de sadece radyo terapiyle gerçekleştirilmesinden nadiren olumlu sonuçlar elde edilmekte ve genelde durum kanserin hastada daha çok yayılmasıyla devam etmektedir. Lokal nekrozla sonuçlanabilecek damarsal yaralanmanın olduğu yere BNCT (bor nötron tedavisi) veya geleneksel radyoterapi uygulanır.

## 1.2. Beynin Habis Astrosinomu (Beyin tümörü)

Tümörler beyin nöronlarındaki destekleyici hücreler olan astrositlerde oluşurlar. Tümör gruplarını tanımlayan ve onları değişim derecelerine (mikroskopik gözlem de sıradan hücre değişimi gibi) göre değerlendiren mükemmel histolojik(doku bilimsel) sistemler vardır. Bunlar çoğunlukla düşük dereceli astrositomlara bölünmüştür ve

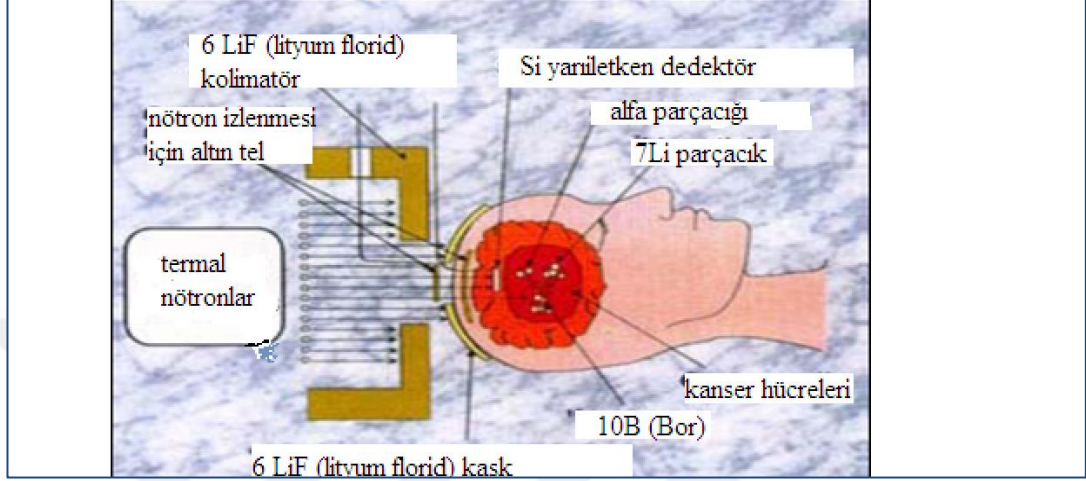
daha çok çocukluk döneminde, anatomik olarak beynin ayrı bir parçası olan ve ağırlıklı olarak hareket ve dengeyi kontrol eden beyincikte (serebellum) görülür. Bu bölge cerrahi olarak tedavi edilir fakat, iyi bir teşhisle radyoterapi ile de tedavi edilebilir. Bu tümörler yetişkinlik zamanı beyinin önemli bir kısmı olan serebrumda (beyincik) ortaya çıktığında yaşama şansı radyo ve cerrahi tedavinin aynı anda uygulanmasıyla en az % 40–50'dir. Bu nedenle yüksek dereceli astrositomların tedavisi BNCT tedavisindeki en önemli alandır [2,3]. Bu tümörlerin beyine etki eden tümörlerin % 40' ını oluşturduğu ve kanserin tümüyle % 1,5'nu kapsadığını söylemekte yarar vardır [1]. Her yıl bir milyonluk bir nüfusa 4000 kanser teşhisi konuluyor ve bunlardan 24'ü yüksek dereceli astrositom barındırıyor. Bu tümörler hücre görünümünü aşırı derecede değiştirmektedirler. Bu hücresel değişimler nekroz (kangren) içerdiğinde, bu habis astrositom glioblastoma multiforme (habis ve çok kötü santral sinir sistemi tümörü) olarak adlandırılır. Bu tümörü olan genç ve çok iyi tedavi gören birinin bile 5 yıl yaşaması çok nadir görülmektedir. Şu an da dünyada kanser tedavisi için birçok yöntem vardır. Bunlardan en eskisi ve en meşhuru cerrahi yöntemdir [4]. Tümör taşıyıcı birisini tedavi etmenin en kesin yöntemi tümörün kendisini ortadan kaldırmaktır.

Buna rağmen cerrahi yöntemin yan etkileri olduğu için o kadar da başarılı ve etkili bir yöntem olarak düşünülmektedir. Mesela, tümör bazen sağlıklı hücrelere de yayılmış olabilir ve bu durumda belki de kan damarları ve beyin gibi hassas organların etrafını sarmış tüm kanserli hücreleri ve tümörleri ortadan kaldırmak imkânsız olabilir. Bu nedenle, cerrahi yönteme alternatif olarak aralarında radyasyon terapisi, hormonal terapi ve kemoterapinin de olduğu bir çok yöntem geliştirilmiştir. Tümörleri tedavi etmek ve yok etmek için bazen bir çok terapilerin kombinasyonları kullanılır. Bu nedenle, tümörün hacmini azaltmak için ilk önce cerrahi yöntem kullanılabilir ve daha sonra kalan kanserli hücreleri yok etmek için de kemoterapi uygulanabilir. Kemoterapi bazı kanser türlerini tedavi etmek için diğer tedavi yöntemleriyle aynı zamanda kullanılır ve bu da tedavinin etkisini ve başarısını arttırır. Kemoterapiyi kullanmada bir çok seçenek vardır. Genellikle kanserli hücrelere büyük dozda ve sağlıklı hücrelereyse az dozda kemoterapi uygulanır. En iyi tümör tedavi yöntemlerinden biri proton tedavisidir ve kanserli hücreleri X

ışınlarıyla bombardıman etmekle oluşur. Ayrıca, nötron, elektron, ağır iyon ve mezon içeren tedavilerde göz önünde bulundurulmakta ve kullanılmaktadır [5-7].

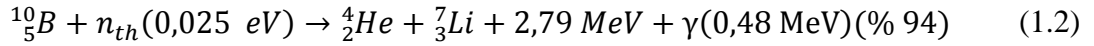
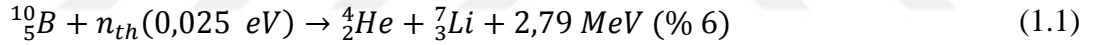
Geleneksel terapilerden daha olumlu ve yüksek sonuç veren radyoterapi yöntemleri bor nötron tedavisi ve habis melanoma ve gliyoblastomda kullanılan BNCT'dir. Tarih boyunca keşfedilmesinden kısa bir süre sonra tedavi de kullanılmaya başlayan birçok radyasyon mevcuttur [7-9]. 1895'de William Roentgen X ışınlarını bulmuş ve onların kemiklerin resimlerini çekmede kullanılabileceğini göstermiştir. Bir kaç ay sonra bu ışınlar kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [7,10]. Bununla beraber bir kaç yıl sonra radyum bulunmuştur ve 1901'de kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [5]. 1932'de James Chadwick tarafından nötronlar bulunmuştur ve 1938'de Robert Stone tarafından kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [6]. BNCT hakkında ilk defa 1936 yılında varsayımda bulunulmuş ve ilk denemeler 1952'de başlamıştır [11]. Birçok farklı radyasyon türünün kullanılmasındaki güdü, kanserli hücreleri fotonlardan daha etkili yok eden parçacıkların artan biyolojik faydalarıyla ilgiliydi. BNCT'nin termal nötronların (kinetik enerjisi 0,025 eV olan nötronlar) yakalanmasında sadece biyolojik dokuda bulunan atomlara oranla 4000 defa daha etkili olduğu bilinen bir gerçektir. Denklem 1.1' den gelen enerji iyonlarının [6], borun tümörü seçtiği ve yok ettiği takdirde sağlıklı hücreleri teğet geçmesi ve kanserli hücreleri nasıl yok ettiği çok büyük bir adımdır. BNCT ilk defa 1950 yılında Massachussets Teknoloji Enstitüsünde ve Bookhaven milli laboratuvarında (BNL) beyin tümörünün tedavisinde kullanılmıştır. Bor hastalara iyimser bir yaklaşımla, sağlıklı hücrelerden tarafından kaçınarak, kanser hücreleri tarafından alınacağı düşüncesiyle verilmiştir. Sonra onlara, araştırma nükleer reaktöründeki termal nötronlarla ışın tedavisi yapıldı. Bu denemelerin yaşama süresini uzattığına dair hiç bir kanıt yoktu ve klasik olarak nötronların giriciliği ve kanserli hücrelerin bor taşıma ajanlarının zayıflığı, bu deneylerin başarısızlığına yol açmıştır. 1960' dan 1990' a kadar BNCT'le ilgili olan araştırmalar Hatanaka'ın rehberliğiyle yürütülmüştür. Hatanaka bor kapasitesini yeni bor taşıyıcı ajanı olan BSH aracılığıyla arttırmıştır ve operasyon sırasında, BNCT' yi uygulayarak, kafayı açarak nötron giriciliğini arttırmıştır (Şekil 1.1). Hatanaka' nın tedavilerinin ne kadar etkili olduğu konusunda çok az tartışma olmasına rağmen onun çalışmaları BNCT' ye olan ilgiyi arttırmıştır. Nükleer yakalama ile BNCT, uygun enerjili nötronlarla

ışınlanan radyoaktif olmayan  $^{10}\text{B}$  fasyon reaksiyonu ve nükleer yakalama sonucu uyarılmış  $^{11}\text{B}'$  e dönüşür. Sonuç olarak yüksek enerjili alfa parçacıkları ve yüksek enerjili  $^7\text{Li}$  çekirdeği yayımlayarak bozunması şeklinde ifade edilir [8,9].



Şekil 1.1 Operasyon esnasında BNCT'in açıklaması (Hatanakanın yaptığına benzer şekil)

## Nükleer Reaksiyon

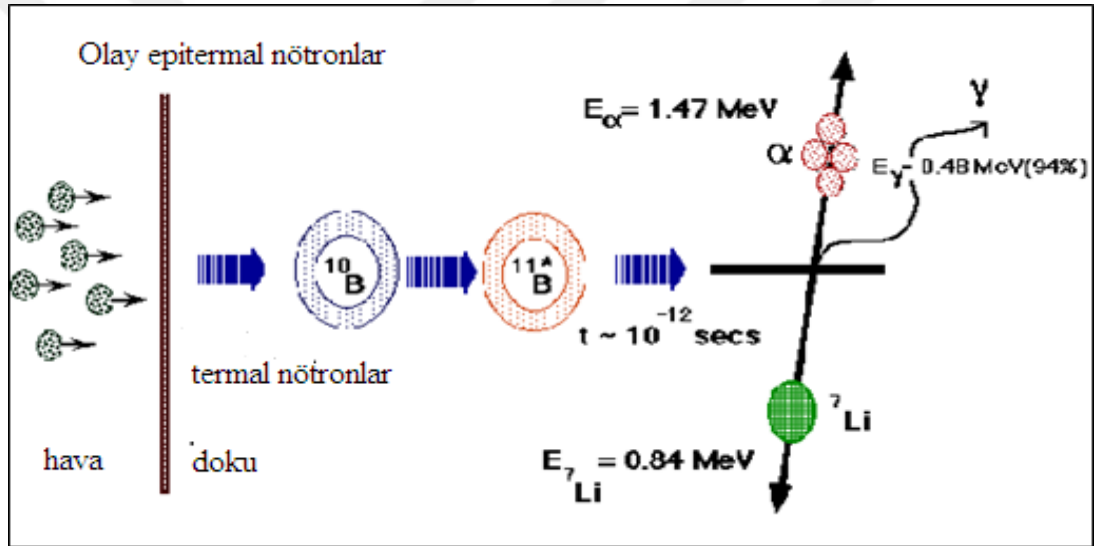


Lityum iyonları ve alfa parçacıkları, hedefte olan hücrenin çapından 5-9  $\mu\text{m}$  uzaklıkta yakın bir iyonlaşma bölgesi oluşturur. Yakalama reaksiyonunun öldürücülüğü hücrelerin ihtiva ettiği bor miktarı ile sınırlıdır. Bu nedenlerden dolayı BNCT hem fiziksel hem de biyolojik olarak radyasyon terapisi şeklinde düşünülebilir. BNCT' in başarısı yeterli miktarda Bor'un tümöre ve çevresindeki sağlıklı hücelereyse çok az miktarda titiz bir şekilde ulaşımına bağlıdır [12].

BNCT (Bor Nötron Tedavisi) kanser için  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  reaksiyonu sonucu çıkan yüklü parçacıkları kullanan radyasyon tedavisidir. Bu tedavi tümör hücrelerine kararlı  $^{10}\text{B}$  izotopların bağlanması ile yapılır.  $^{10}\text{B}$  nötronlar tarafından ışınlanmaya maruz kalır ve reaksiyon sonucu meydana gelen parçacıklar ( $^7\text{Li}$  ve  $\alpha$ ) kısa menzilde yayılarak yüksek lineer enerji transferiyle (LET) tümörlü hücreleri yok eder. BNCT seçici olarak kanser hücrelerine zarar verebildiği için tedavisi çok zor olan beyin

tümörünün potansiyel tedavisi olarak görülmektedir [13]. BNCT’ de kullanılan kararlı izotopların nötron yakalama tesir kesitleri yüksektir ve bu sebeple düşük seviyeli enerjili nötronlar bu açıdan kullanılabilir.

$^{10}\text{B}$  ve termal nötronlar arasında olan reaksiyon sonucu alfa parçacıkları,  $^7\text{Li}$  (uygun olarak, canlı içinde 10 ve 5  $\mu\text{m}$ ) ve beraberinde 478 keV gamma ışınları oluşur. Bu reaksiyon ile hastaya termal nötronlarla 0,4 eV’ den düşük enerjide veya epitermal nötronlarla 0,4 eV’ den 10 keV’ e kadar bir aralıkta [14] ışın tedavisi yapılır. Alfa parçacıkları ve  $^7\text{Li}$  parçacıkları ile oluşan doz, bor dozu olarak adlandırılır ve BNCT’de bu tümörlü hücrelere iletilen birincil dozdur.



Şekil 1.2. Boron-10 Nötron etkileşiminin şeması

BNCT aracılığıyla tümöre ve normal dokulara verilen radyasyon dozu lineer enerji transferinde meydana gelen değişimlerle, doğrudan üç tür iyonize radyasyonun enerjilerinin azalmasıyla oluşur.

- Normal doku hidrojen atomlarının reaksiyonu ile termal nötronları yakalaması sonucu oluşan düşük LET’ li gama ışınları,
- Azot atomlarının reaksiyonunda hızlı nötronların saçılması ve termal nötronların yakalanmasından oluşan yüksek LET’ li protonlar,
- Yüksek LET’ li  $^{10}\text{B}$ ’la termal nötron yakalama ve fisyon reaksiyonu  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  ile oluşan ağır yüklü alfa parçacığı ve  $^7\text{Li}$  iyonları.

İç radyasyon bölgesinden dolayı hem tümör hem de etrafındaki dokular için, yüksek ve düşük LET radyasyonunu içeren optimal epitermal nötron ışınının kullanılması ile orada kaçınılmaz bir doz olacaktır. Buna rağmen, tümörde  $^{10}\text{B}$  yoğunlaşması fazla olduğunda, tümörün dozu alma kabiliyeti etrafındaki normal dokulardan daha fazla olur, bu da BNCT' le tedavinin kazancıdır [15]. Şu an BNCT' in 2 önemli bileşeni vardır, p-boron phenylalanine (BPA) ve di-sodium undecahydro-mercapto-closedodecacarborate (BSH). Bor tümörlere bu iki bileşen sayesinde ulaştırılır. BSH pasif difüzyonla kanın beyinde yayılmasıyla ilgilidir. Beyindeki tümörler kan beyin engelini (BBB) bozmaya sebep olur ve sonuç olarak BSH beyinde kanın bulunduğu yerde beyinde var olan sağlıklı alandaki sağlıklı hücreleri etkilemeden beyindeki kanserli hücreleri yok etme kabiliyetine sahiptir. Bir çok araştırma ve incelemenin sonucuna göre, BSH tümörler tarafından özellikle tümör/kan oranı 1:1 ve 2:1 [9] olduğunda seçilir. Diğer yandan, BPA kanser hücreleri tarafından etkili şekilde ele alınmaktadır. Kanserli hücreler hücre bölünmesi ve büyümesi için daha çok moleküle ihtiyaç duyarlar, çünkü onlar sağlıklı hücrelerden daha hızlı bölünürler. Fenilalanin borun kendini çok kolay bir şekilde bağlaya bildiği aminoasit türlerinden biridir. BPA kanser hücrelerinde birleşebildiği için onların içinde uzun bir süre kalabilir. Araştırma ve incelemelere göre, BPA tümörlerinin yoğunluğu sağlıklı doku ve kandakinden 2-4 defa daha fazla olur. Her iki birleşim de olan engellere rağmen, bu bileşenler BNCT' nin bor ulaşım elemanları olarak tıbbi amaç için etkili bir şekilde birleşmiştir. Bu bileşenler radyasyon dozunda farklılıklar göstermektedir ve kanser hücreleri bu dozları sürekli bir şekilde kabul etmedikleri için de tedavi sürecinden sonra da bazı kanser hücreleri hayatta kalabilir. Bununla beraber, yoğunlaşma özellikle kanda olmak üzere, sağlam dokular da önemli olabilmektedir. Bu bozukluklar için bir çok tedavi önerilmiştir. Hem BSH hem de BPA aynı anda sağlanabilir. Farklı teknikler kullanıldığı için bir yöntemi kabul etmeyen kanser hücreleri bir diğerini kabul edebilir. Ayrıca, başka ulaşım ajanları da teklif edilmiştir, mesela, boronated porphyrinsand ki bunlar bor yüklü lipozomlardır [9]. Bu günlerde, NCT' nin klinik denemeleri için sınırlı sayı da imkânlar vardır ve NCT için olan nötron kaynakları sadece (termal) araştırma reaktörleridir. Böylece, bir çok NCT reaktörlerini, yeni başlayan araştırma reaktör tasarımı projeleriyle değiştirmek için çok fazla çaba sarf edilmektedir. Reaktörün NCT' den başka uygulamalar için de kullanılması sebebiyle NCT' ile ilgili olan çalışmalarda birçok sınırlamalar ve



uğraşlar mevcuttur. Dahası birçok reaktör hastanelerden uzaklaştırılmıştır ve onların kullanılması bazı sıkıntılar ve sorunlar çıkarabilir. Bu sebepler için de hastaneler de NCT kurulumuyla ilgili bazı araştırmalar vardır. Bu amaç için kullanılan nōtron kaynakları olarak hızlandırıcı odaklı nōtron kaynakları, tek amaçlı reaktörler ve  $^{252}\text{Cf}$  kaynakları dūřünülebilir [16] .



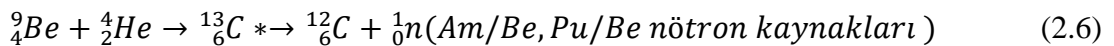
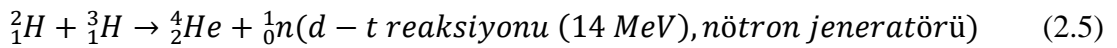
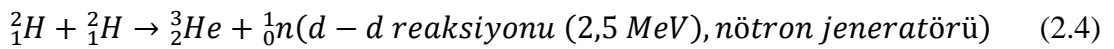
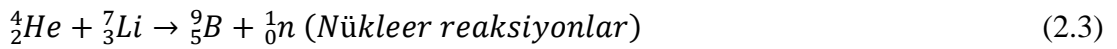
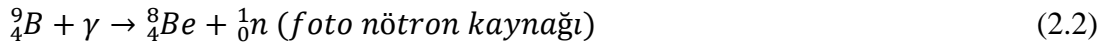
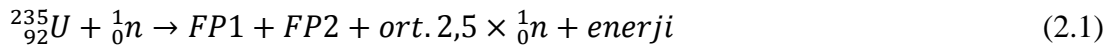
## 2. NÖTRON KAYNAKLARI

### 2.1.Nötron

1932 yılında James Chadwick tarafından keşfedilen nötronlar nükleer kuvvetlerle ilgili çalışmalarda önemli rol oynarlar. Çekirdeği meydana getiren nükleonlardan olan nötronlar yüksüz ve protondan % 0,1 oranında daha ağır olan bir parçacıktır. Nötronlar yüksüz oldukları için yüklü parçacıklar gibi hızlandırılmazlar. Çeşitli nükleer reaksiyonlardan farklı enerjilerde nötronlar elde edilir. Nötronlar yüksüz olduğundan iyonlaşma yoluyla madde ile etkileşerek enerji kaybetmezler, fakat farklı maddelerin atomlarıyla yaptıkları elastik çarpışmalarla enerji kaybederler. Nükleer çarpışmalar nadir olarak gerçekleşmesine rağmen enerji kaybına yol açarlar. Nötronlar yüksüz oldukları için çok düşük enerjilerde bile olsa çekirdeğin Coulomb potansiyelinden etkilenmeden çekirdeğin içine girerek çeşitli nükleer reaksiyonları meydana getirebilirler. Nötronlar enerjilerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır [17].

- Termal nötronlar  $E \cong 0,025$  eV
- Epitermal nötronlar  $E \cong 1$  eV
- Yavaş nötronlar  $E \cong 1$  k eV
- Hızlı nötronlar  $E \cong 100$  keV-10 MeV

Aşağıda gösterilen reaksiyonlarla nükleer reaktörlerden, hızlandırıcılardan ve izotopik kaynaklardan nötronlar elde edilir.



## 2.2. Nükleer Reaktörler

NCT' in (nötron yakalama tedavisinin) başarılı olması için nötron akışının  $5 \times 10^{12} n_{th} cm^{-2} \cdot s^{-1}$  olması gereklidir. Şu anda bu ışınların oluşması sadece nükleer reaktörler aracılığıyla mümkündür. Buna rağmen hızlandırıcılar kullanılarak elde edilen nötron kaynakları üzerine yapılan araştırmaların ortaya çıkardığı sonuca göre bunlar daha az masraflı ve hastanelerde kullanım için daha uygundur. ABD' de tedavi yoğunluklu ışın demetleri elde etmek için 1 MW gücünde 35 adet test ve araştırma reaktörleriyle denemeler yapılmıştır [18]. Reaktörün çekirdeğinde bölünme reaksiyonu sayesinde 1 MeV enerji gücünde ortaya çıkan nötronların da dahil olduğu bir çok ışın demeti türü mevcuttur. Düşük enerjili veya termal ışın demetleri (0,025 eV), epitermal ışın demetleri (1-10000 eV) veya hızlı nötron ışınları (>10000 keV) yavaşlatılarak, radyasyon terapilerinde kullanılmak üzere reaktörlerden elde edilebilir. Nötron ışınların ayrıştırılmasından termal olmayan yavaşlatılmamış hızlı nötronlar elde edilebilir. Hızlı nötronlar hafif su H<sub>2</sub>O, ağır su D<sub>2</sub>O veya grafit kullanılarak yavaşlatılabilir. Böylece enerjilerini kaybederek termalize olurlar [18-20].

Oda sıcaklığındaki nötronlar ve ikincil termal olanlar  $^{10}B(n, \alpha)^7Li$  reaksiyonunda kullanılırlar. Termal nötronlar 1,5 cm' lik yarı değer kalınlığıyla (demet yoğunluğunun yarısına düşmesi için gerekli aralık) doku tarafından hızlı bir şekilde azaltılırlar. Bu nedenle, yüzey dokularını ışına maruz bırakmadan yeterli nötron akışını elde etmek çok zordur. Aksi takdirde filtreler kullanarak ya da epitermal veya orta enerjideki hızlı nötronları yavaşlatan moderatörlerle epitermal nötronlar (1-10000 eV) yaratılabilir. Epitermal demet kadmiyum veya bor gibi soğurucularla termal nötronlarının filtrelenmesiyle üretilebilir [21]. Uygun epitermal nötron demet şiddetleri ( $10^9 n/cm^2 \cdot s$ ) 1-3 MW veya daha fazla reaktör güçlerinde elde edilir.

Reaktörün tüm çekirdeği nötron kaynağı gibi kullanıldığında, uygun epitermal nötron demet yoğunluğu  $\geq (10^9 n \cdot cm^{-2} \cdot s^{-1})$  için reaktör gücü 1-3 MW veya daha fazla olmalıdır. Bu nedenle her bir epitermal nötron demetinden üretilen termal nötron demetinin  $5 \times 10^{12} n_{th} \cdot cm^{-2} \cdot s^{-1}$  akısıyla tek bir ışınlama 80 dakika sürebilir ve (n,  $\alpha$ ) reaksiyonunun artırılması [19], kaçınılmaz olarak hidrojen ve azot ile (n,p) ve (n, $\gamma$ )

reaksiyonları için tümörün  $^{10}\text{B/g}$  miktarı yaklaşık olarak  $35 \mu\text{g/g}$  olmalıdır. Bu uygun hale getirilmiş epitermal nötron ışınıyla, tedavi veya tümör dozunun sağlıklı dokunun dozuna olan oranının başarısı 4 olacaktır [21]. Radyasyon terapisi kavramına göre, tümörün dozu normal dokuların toleransına bağlıdır. Etkili bir tedavi ( $5 * 10^{12} n_{th} cm^{-2} .s^{-1}$ ) epitermal nötron demeti ile gerçekleştirilebilir. Bunun sebebi tamamen epitermal nötronlarla fantomun kafasında yaratılan ölçülmüş ve hesaplanmış doz dağılımından açıkça görülür. Hemen hemen  $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$  ve  $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$  reaksiyonlarından çıkan proton ve gamma ışınlarından  $900 \text{ cGy (rads x RBE)}$  [19,21,22],  $35 \mu\text{g } ^{10}\text{B}'\text{lu}$  tümörün  $1/10'$ u normal doku farz edildiğinde  $3,5 \mu\text{g } ^{10}\text{B}'\text{dan}$  hipotetik olarak hesaplanan  $400 \text{ cGy (rads x BBE)}$  eklendiğinde normal doku dozu  $1300 \text{ cGy}$  olabilir. Bu değer beyinin tek bir ışınlanması için normal dokunun tolerans dozudur [23].

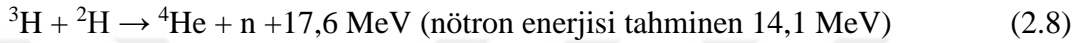
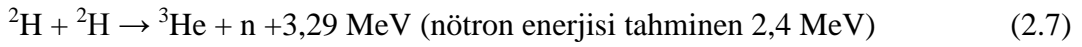
### 2.3. Hızlandırıcı

BNCT için kullanılacak nötron demetleri, epitermal ve termal nötronların gerekli tümör derinliğine ulaşabilmesi ve gama ışınlarından veya hızlı nötronlardan temizlenmesi için bazı özelliklere sahip olmalıdır. Bununla beraber nötronların gerekli yere tümüyle taşınması için de uygun bir akı hızına sahip olmalıdır. Bu hedefteki bor yoğunluğuyla ilgili fakat genelde  $10^9 \text{ n.cm}^{-2} .s^{-1}$  civarında oluşur. Sonuç olarak, aşırı dozun tedavi bölgesinden atılması için doz kısa sürede teçhiz edilmeli ve demet ayarlanmış bir şekilde olmalıdır [9]. BNCT' in ulaşılabilir ve pratik olması için siklotronlar ve doğrusal hızlandırıcılar (linaklar) üzerinde nötron demet kaynağı olarak kullanılma araştırmaları yapılmıştır. Siklotronlar ve linakların döteronları veya protonları hızlandırarak berilyum, trityum ve lityum hedeflerin bombardımanı sonucu nötron elde etme özelliği vardır. Döteron veya nötronlar hedef çekirdeğin itici Coulomb kuvvetini yok edecek gerekli enerjiye sahiptir ve katı nükleer kuvveti algılayacak kadar çekirdeğe yaklaşır. Onlar daha sonra hedef çekirdek tarafından yakalanır ve nötronlar veya  $\gamma$  ışınları gibi radyasyonları yayan kararsız çekirdekler oluşturabilirler [8,24-26]. BNCT için olan mevcut siklotron ve hızlandırıcı tasarımlarının oluşturduğu nötron demetlerinin reaktörün nötron demetleri gibi sanıldığı kadar iyi olmadığı ve nötron akısı zayıf olduğu için bazı yan

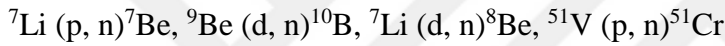
etkileri vardır. Kararlı parçacıklar olmayan nötronlar, çekirdekten serbest bırakılmalıdır [9].

Hızlı parçacıklar ve nötronları (farklı MeV enerjilere sahip) üretmek için nötron üretimde kullanılan nükleer reaktörlerin çoğundan daha yüksek enerjiye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu enerjilere proton, döteron ve alfa gibi yüklü parçacıkları hızlandırıcılarda hızlandırılarak ulaşılabilir (Tablo2.1).

En önemli reaksiyonlar:



Bununlar beraber, diğer daha az önemli reaksiyonlar da bunlardır:



dd (döteron-döteron) reaksiyonu 2 MeV civarında (0,1 barn) zayıf rezonansa sahip olduğu halde, dt (döteron-trityum) reaksiyonu 100 keV'ta 5 barn'lık bir tesir kesitinde rezonansa sahiptir. Buna rağmen reaksiyon (2.7)'in tesir kesiti DT reaksiyonu (2.8)'nden daha azdır. DT'lerin yüksek akı gücü nedeniyle nötron jeneratörleri önceki yıllar da sanayi amaçlı kullanılmıştır. Buna rağmen reaksiyon (2.7) ve (2.9) hızlı nötronların elastik olmayan nötron dağılımını öğrenmek için monokromatik nötronların elde edilmesinde kullanılmaktadır [27].

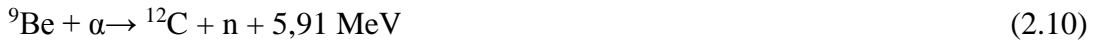
Hızlandırıcılardan üretilen nötron akısı düşük olmasına rağmen, hızlandırıcıları hastane içine veya yakınına kurma avantajı vardır.

Tablo 2. 1. Nötron üretimi olan için reaksiyonlar

Reaksiyon	Eşik Değeri Enerji Parçacığı (MeV)	Q Değeri (MeV)	Nötron Enerji Eşiği (MeV)
${}^3\text{H}(d, n){}^3\text{He}$	0	+3,266	2,448
${}^3\text{H}(p, n){}^3\text{He}$	1,019	-0,764	0,0639
${}^3\text{H}(d, n){}^4\text{He}$	0	+17,586	14,064
${}^9\text{Be}(\alpha, n){}^{12}\text{C}$	0	+5,708	5,266
${}^{12}\text{C}(d, n){}^{13}\text{N}$	0,328	-0,281	0,0034
${}^{13}\text{C}(\alpha, n){}^{16}\text{O}$	0	+2,201	2,07
${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$	1,882	-1,646	0,0299

#### 2.4. İzotopik kaynaklar

${}^{226}\text{Ra}$  ( $t_{1/2}= 1600$  yıl),  ${}^{241}\text{Am}$  ( $t_{1/2}= 458$  yıl),  ${}^{238}\text{Pu}$  ( $t_{1/2}= 86$  yıl) gibi ağır izotoplar genellikle uzun ömürlü ve bir alfa yayınlayıcılarıdır [28,29-31]. Berilyumun kararlı izotopu olan  ${}^9\text{Be}$ , oldukça zayıf bağlı bir nötrona sahiptir. Ağır bir izotopun radyoaktif parçalanmasından  $\alpha$  parçacığı bir  ${}^9\text{Be}$ 'a çarptığında bir nötron yayınlanır.



$\alpha$  yayınlayıcısı izotopları berilyumla karıştırarak Po–Be, Pu–Be ve Am–Be gibi izotopik nötron kaynakları elde etmek mümkündür. Bu reaksiyonlar sonucu enerjileri ortalama 4-6 MeV civarında olup maksimum 10-12 MeV' e kadar nötronlar elde edilir. Bu kaynaklarla Ci (Curie) cinsinden  $\alpha$  aktifliği başına saniyede  $2-3 \times 10^6$  nötron üretilmektedir.

( $\alpha, n$ ) reaksiyonlarına benzer şekilde ( $\gamma, n$ ) reaksiyonları kullanılarak fotonötron kaynakları da elde etmek mümkündür



${}^{24}\text{Na}$ 'dan yayınlanan 2,76 MeV' lik ve  ${}^{124}\text{Sb}$ 'ten yayınlanan 1,692 MeV enerjisindeki  $\gamma$  ışınlarının absorpsiyonu ile  ${}^9\text{Be}$ ' daki nötronları çıkarmak mümkündür.  ${}^{24}\text{Na}$  kısa yarı ömürlü ( $t_{1/2}= 15,6$  saat) olup Ci başına  $2 \times 10^6 \text{ n.s}^{-1}$  akısında yaklaşık 0,8 MeV

enerjide nötronlar elde edilir. Daha uzun yarı ömürlü ( $t_{1/2}= 60$  gün)  $^{124}\text{Sb}$ 'ten 24 keV gibi düşük enerjili nötronlar elde edilir.

Nötron kullanımı için kayda değer ve kullanılan en uygun izotop kaynaklarından biri  $^{252}\text{Cf}$  dir [17]. Demetin ve nötron spektrumlarının özellikleri 1 MeV enerjili reaktör fisyon kaynaklarındaki gibidir.  $^{252}\text{Cf}$ 'in gram miktarı ki  $2,34 \times 10^6$  n/s/ $\mu\text{g}$  boyutunda yayılım oluşturur ve bu değer tedavide kullanılan demet için önemlidir. 2,65 yıllık yarı ömürle uygun nükleer reaktörün olmadığı bölgeler için güvenilir ve kolay bir kaynaktır.

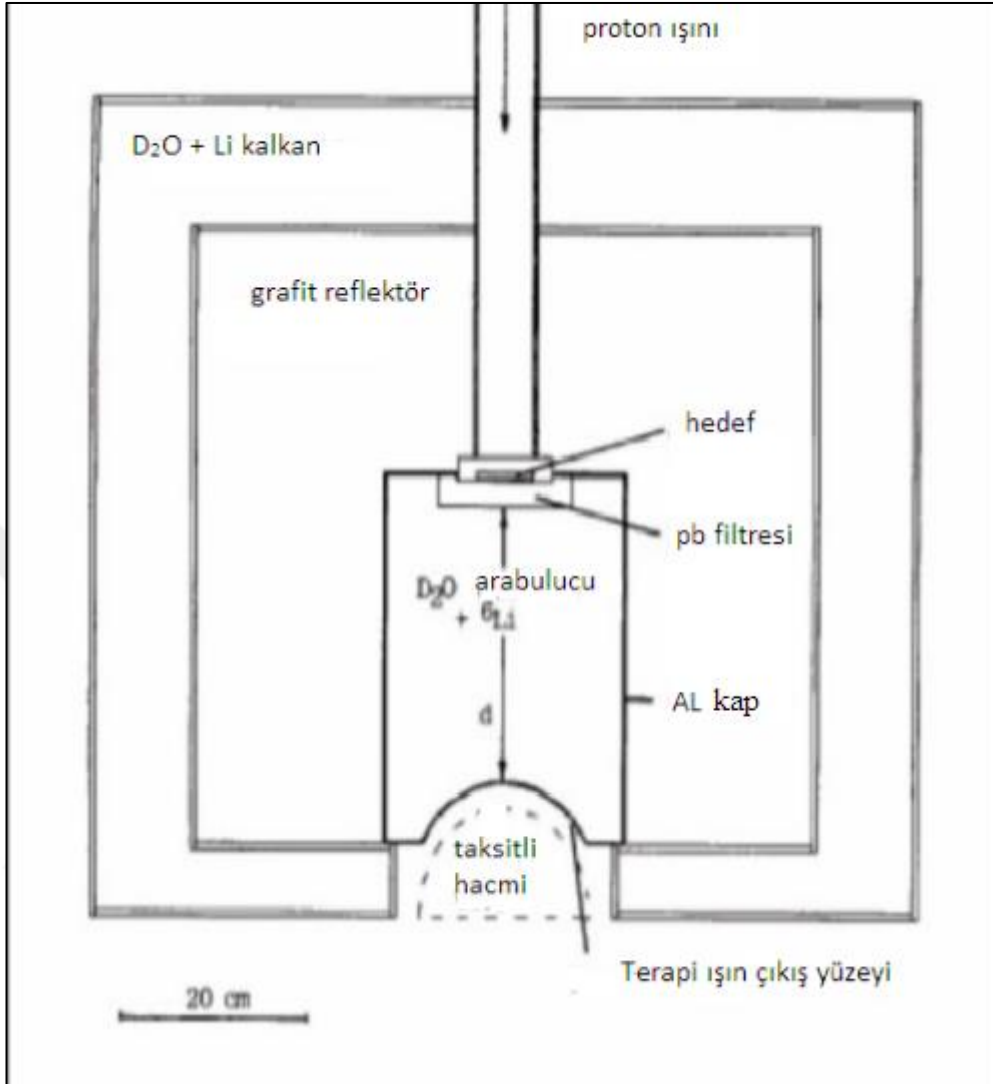
Buraya kadar,  $^{252}\text{Cf}$  ve Be' un içine gömülü olduğu alfa ( $^{241}\text{Am}$  veya  $^{238, 239}\text{Pu}$ ) yayınlayıcıları PGNAA (Gama Nötron Aktivasyon Analizi) için nötron radyonüklit kaynakları olarak bilinir. Bunlardan ( $^{241}\text{Am-Be}$  veya  $^{238, 239}\text{Pu-Be}$ ) kaynakları ile  $^9\text{Be}(\alpha, n)^{12}\text{C}$  reaksiyonu kullanılarak nötron elde edilirken  $^{252}\text{Cf}$ 'nin kendiliğinden fisyonu sonucu nötron elde edilir. Termal nötronlar birçok PGNAA çalışmaların da kullanılmaktadır. Bu nedenle, ortalama enerjisi 2,35 MeV olan  $^{252}\text{Cf}$  kaynağı, 4,4 MeV nötron enerji yayan Be( $\alpha$ ,n) kaynağından daha yaygındır. Ayrıca yüksek enerjiye ihtiyaç duyulduğundan Be kaynakları C ve O' i belirlemek için de kullanılmaktadır [32].

## 2.5. Filtreleme

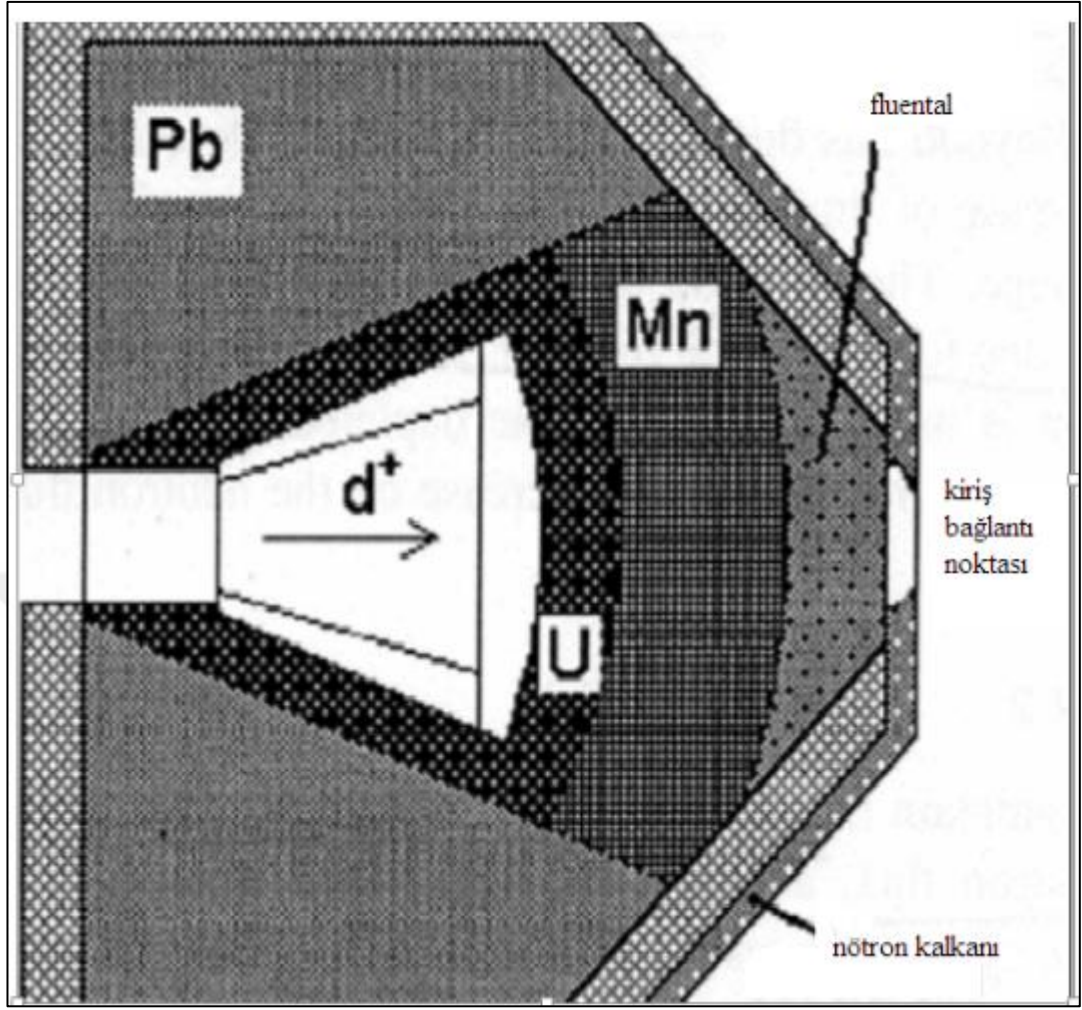
Nötronlar linaklar, nükleer reaktörler veya siklotronlarda üretildiğinde dikkat edilmezse diğer radyasyonlarla kirlenmekte olup, bu yüzden nötron demetlerinin filtre edilmesi gerekmektedir. Farklı tekniklerle yapılırsa da aynı yöntem ve malzemeler nötron ışınlarını filtrelemede de kullanılabilir. İyi bir nötron filtresinin sahip olması gereken basit özellikler mevcuttur. İlk olarak, yüksek nötron akımı korunmalıdır. Ayrıca filtre, hızlı nötronların enerjilerini  $\gamma$  ışınları yaratmadan azaltmalı, gerekenden az enerjileri olan ve gereksiz  $\gamma$  ışınları olan nötronları da filtrelemelidir. Daha önceki operasyonların gerçekleştirilmesi için gereken filtrenin başarısı farklı operasyonların tesir kesitine bağlıdır. Tesir kesiti iki parçacık arasındaki etkileşimin olasılığını belirlemek için bir yöntemdir. Nötron filtrelemesinde, nötronun diğer radyasyon türleriyle olan ilişkisinin ve hastaya gereken dozun belirlenmesinde kullanılır. Tesir kesiti, reaksiyona katılan

parçacıklara, onların enerjilerine ve her bir etkileşmenin var olmasına bağlıdır. Ayrıca parçacıkların birçok etkileşim yöntemleri vardır ve bu etkileşimlerin her birinin de tesir kesiti vardır. Buna en benzer bir yaklaşım skee topu oyunudur. Burada top gelen parçacığı temsil eder ve düştüğü tüm kutular farklı etkileşimleri temsil eder. Eğer çok fazla kutu varsa fazla etkileşimin olması olasılığı vardır. Top büyükse o zaman küçük kutulara değil de bir büyük kutuya düşeceği için sadece bir etkileşimin olması ihtimali de vardır. Hızlı topun yavaş topa nazaran bazı yerlere düşmeyeceği için tesir kesitin de enerji faktörü de vardır. Bu güne kadar nötron filtrelemeden oluşan etkileşimlerinin tümü için uygun tesir kesiti olan bir malzeme yoktur. Bu yüzden başarılı olmak için farklı malzemeler kullanılır ve onların her biri nötron demeti için farklı malzemeleri filtreler. Şekil 2.1 ve 2.2'de görüldüğü üzere içlerinde ağır metallerin kombinasyonunun olduğu uranyum, manganez ve bakırın olduğu ılımlı maddeler, hafif florin bileşimleri ve ağır suların olduğu bazı umut verici malzemeler yüksek demet akışını koruyarak hızlı nötronları yavaşlatmaktadırlar.





Şekil 2.1.Nötron Filtresi: Hızlandırıcı nötron kaynağı için olan nötron filtresi, hızlı nötronları yavaşlatmak için  $D_2O$ , termal nötronları yok etmek için  ${}^6Li$  ve  $\gamma$  ışınlarını yok etmek için de kurşun kullanmaktadır. Çentikli kısım dozun hesaplanacağı yerdir .



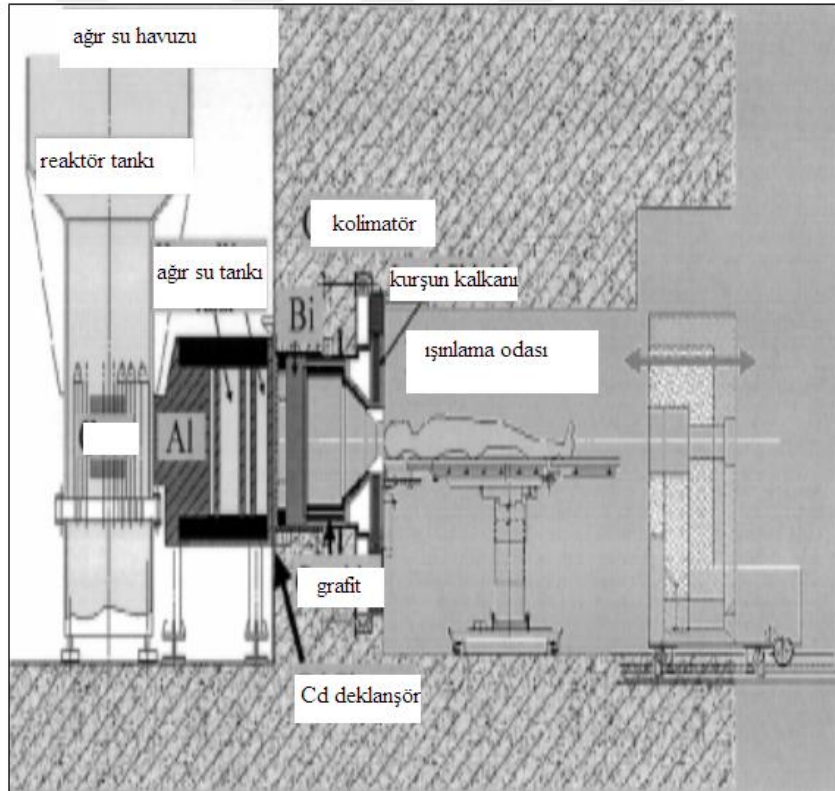
Şekil2.2. Hızlandırıcı Nötron Filtresi Hızlandırıcı nötron kaynağı için olan nötron filtresi, nötronları termalize etmek tedaviye yararlı nötron demeti oluşturmak için uranyum, manganez ve fluental kullanmaktadır.

Hızlı nötronlar ağır elementler kullanılarak yavaşlatılabilir ve nötron akısı artırılır. Bununla beraber, manganez gibi ılımlı maddeler de nötron demetini yavaşlatabilir. Sonuçta, floritler tüm nötronları tercih edilen enerjiye taşıyarak nötron demetini şekillendirebilir.

Özellikle yüksek enerjili nötronlar belli bir enerjide filtreden geçerken, saçılma tesir kesiti oldukça düşük florinden belli bir enerji seviyesine erişene kadar sürekli olarak saçılacaktır. Bu filtreler düşük enerjili nötronlarda geniş bir aralık vermesine rağmen yüksek enerjili nötronları yok etmede oldukça iyidir [8,24,26].

Ayrıca, istenmeyen radyasyon türlerinin yok edilmesi BNCT için olan iyi filtrelerde olması gereken bir özelliktir. Mesela derin yerleşmiş tümörleri tedavi etmede düşük enerjili nötronlar ve  $\gamma$  ışınları kullanışlıdır. Düşük enerjili nötronları yok etmek için yüksek yakalama tesir kesiti olan çok iyi malzemeler mevcuttur, fakat nötronların yakalanması sonrası oluşan istenmeyen radyasyonu vermeyen malzeme yoktur. Termal nötronları yok etmek için kullanılan en umut verici malzeme  ${}^6\text{Li}$ 'dir [24].

Nötron demetindeki  $\gamma$  ışınları kirlenmesini yok etmek için foton etkileşme tesir kesitleri yüksek olan kurşun yaygın olarak kullanılır (Şekil 2.3). Son olarak saçılmış nötronları yansıtmak ve hastaya uygun nötron akışını vermeye zorlayan farklı malzemeler vardır.



Şekil 2.3. BNCT tedavi araçlarının şeması (Japon araştırma reaktörü (JRR-4) No.4'te kurulmuş BNCT tedavi araçlarının şeması).

Genelde grafit ve kurşun büyük saçılma tesir kesiti olduğu için ve gereken enerji düzeyinde nötron akışını tuttuğu için sürekli kullanılır [24,25,33].

### 3.TEDAVİ İÇİN GEREKEN RADYASYON DOZU NASIL HESAPLANIR?

BNCT, kemoterapinin hedeflediği temelleri ve geleneksel radyoterapinin anatomik sınırlamasının temellerinin 3 farklı yararını ihtiva eder:

- Gerekli yoğunluklar da mevcut bor birleşimleri zehirli değildir.
- Normal hücreler ve tümör arasındaki yoğunluğu arttırmak için ilacın uygulaması ve nötronun radyasyonu arasında zaman aralığı seçilebilir.
- Nötronun aktifleştirdiği borun zararına maruz kalan dokular tümör alanının etrafındaki dokulardır.

BNCT' in insan kanser tedavisine faydalı olacağı hakkında pek çok öneri vardır ve gelişen bu merak, BNCT' in yüksek dereceli beyin tümörü olan glioblastoma multiformeye uygulanması ile ilgilidir. Öneriye göre, tümör civarında kan beyin bariyerinin azalması seçici olarak tümör olan beyinde bor yoğunluğunu arttırmak için sıkıştırılabilir. Öncelikle sodyum tetraborat bor için bir araç olarak kullanılmaktadır. Muhtemelen, ilk zamanlarda BNCT' in yüksek derecede önemli tümörlere uygulanması, kanserin çok zayıf tahminlerle teşhis edilmesi yüzündendir. Bu, BNCT' in en düşük başarı oranında bile sıradan etkisi olmayan tedavilere göre daha iyi olduğunu sağlamaktadır.

Tedavi süresinin kısa ve makul olmasını sağlamak için kalitenin önemine ek olarak demet de yoğun olmalıdır. Bu ilerleyen işlemlerde ve tedavi esnasında hastanın hareket etmesini ve iş yapma garantisini sağlayacaktır.

Dikkate alınması gereken bir nokta da geleneksel radyoterapi parçalarının 10 dakika sürdüğü halde, mevcut BNCT terapilerinin her bir parçası bir kaç saate kadar uzaya bilmektedir [34]. BNCT' in başarısını garantilemek için tümöre verimli miktarda  $^{10}\text{B}$  ( $\sim 20\mu\text{g/g}$  kütle veya  $\sim 10^9$  atom/hücre) verilmelidir ve  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  yakalama reaksiyonunun öldürücülüğünü devam ettirmek için yeterli miktarda termal nötron soğurulmalıdır. Yüksek lineer enerji transferinin (LET) yıkıcı etkileri hücrelerdeki bor miktarı ile sınırlıdır. Çünkü bu yüksek enerjili parçacıklar dokularda bor yol uzunluğu ile sınırlıdır (5-9 $\mu\text{m}$ ). BNCT' ye olan klinik ilgiler yüksek dereceli gliomas ve beyin metastazı veya melanomanın kutanöz primerlerine ve son olarak karaciğer ve boyun kanseri tedavilerine adanmıştır. BNCT için olan hedeflenmiş radyasyon

terapisi fizikselde daha çok biyolojik olduğu için hedeflenen bölgede yeterli miktarda  $^{10}\text{B}$  ve termal nötronlar olduğu takdirde sıradan dokunun parenkimasında tümör hücrelerini yok edebilir. En basit halinde ise bu düşük moleküler kütleli ilaçlar borlaştırılmış fenilalanin (BPA) ve polihidral boran (BSH) olabilir. Buna rağmen ajanların kombinasyonlarını kullandığımız zaman doz için olan hesaplamalar daha zor hale gelir [35] .

### 3.1. Dokulardaki $^{10}\text{B}$ Yoğunluğu

Her hangi bir dokuda olan homojen  $^{10}\text{B}$  yoğunluğunu tahmin etmenin iki basamaklı bir yöntemi vardır:

- Dokunun ortalama  $^{10}\text{B}$  yoğunluğunun oranının tüm kana
- Ortalaması alınmış ve ışınlanma uygulaması sırasında analiz edilmiş  $^{10}\text{B}$  yoğunluğu [B-B10].

ICP-AES (İndüktif olarak Birleştirilmiş Plazma Atomik Emisyon Spektroskopisi) hasta ışına maruz kalmadan önce ve sonra onun kan örneğini analiz etmek için kullanılır [36]. Ortalama değerini hesaplamak için, kandaki  $^{10}\text{B}$  yoğunluğu BPA-F infüzyonundan sonra kinetik modeller yoluyla şekillenmelidir. BPA-F için olan tüm kan ve dokular arasındaki  $^{10}\text{B}$  yoğunluk oranları literatürden ve BMRR' de (Brookhaven Tıbbi Araştırma Reaktörü) tıbbi olarak kullanılanlardan alınır [37,38].

Sıradan beyinde  $^{10}\text{B}$  yoğunluğunun tam kana olan oranı 1:1, tümör (hedef)-tüm kan 3,5:1 ve deri-tüm kansa 1,5:1'dir [37].

### 3.2. Klinik Dozimetri

Tablo 3.1 bir epidermal nötron demetiyle bor fenilalanin (BPA) biriktirilmiş yüksek dereceli glioma' dan müzdarip hastaya tüm modern klinik deneylerde kullanılan biyolojik faktörlerin ağırlıklarını özetler. Kafatasına  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  radyasyon dozu bileşenleri, BNCT sırasında kanda ölçülen bor yoğunluğunun kan/kafatası bor yoğunluğu oranını 1,5:1 ve derideki BPA için CBE faktörünü 2,5 farzederek temellendirir. RBE 3,2 değerini demetin yüksek LET' li bileşenleri için tüm dokularda kullanılmıştır: nitrojenli yakalama reaksiyonundan çıkan protonlar ve hızlı

nötronlardan geri tepen protonlar hidrojenle çarpışır [39-42]. Radyasyonların Gy(w) cinsinden dozları tahmin etmek için ampirik değerleri temel alan değerlerin kullanılması vurgulanmalıdır. Bor dağılım ajanlarının dokuda yerleşmesi hayvan modelleri deneylerinde var olanlarla ya tam olarak uyuşmalı ya da benzer olmalıdır. Bu ajanların kombinasyonu kullanıldığında dozun hesaplanması daha da zor olur. En basit halinde bunlar iki moleküler yüklü ilaçlardır, BPA ve sodyum borocaptate (BSH;Na<sub>2</sub>B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>SH). Bu tedavi F98 glioma-taşımından müzdarip sıçanları tedavi etmek ve şu anda Japonya’ da klinik çalışmalarda kullanılan kombinasyonun çok işlevsel olduğu ortaya çıkmaktadır [43,44].

Her bir ilacın biyolojik dağılımını bilmek imkansızdır. Bu yüzden hayvanlarda olan denemelerden önceki, doz hesaplamalarının ölçümü, tümörü olan diğer hayvanlardaki serbest borla ilgilidir ve aynı miktarda radyasyon aldığı halde BNCT aynı miktarda almamıştır. Son zamanlarda verilen radyasyon CBE' in etkenlerinin RBE' ye eşit olan dozun ölçülmesiyle değil fiziksel dozla aktarılmaktadır [45].

Tablo 3.1. *BPA Klinik çalışmalarda ortaya çıkan varsayımlar: BPAmerkezli BNCT-in Klinik denemelerdeki varsayımlar bir çok dokularda Gy(w) dozunun <sup>10</sup>B (n, a) 7 Li etkenini hesaplamak için kullanılmıştır.*

Doku	Bor Konsentrasyonu	CBE Faktör
Kan	Direkt Ölçülen	
Beyin	1,0 zamandaki kan	1,3
Deri	1,5 zamandaki kan	2,5
Tümör	3,5 zamandaki kan	3,8

Vücudun tüm parçaları için kesin bir şekilde belirlenmiş radyasyon dozu ve bu diğer radyasyon terapileri için merkezi bir radyasyon terapisi önerilmektedir. Bu terapi kanserli hücrelerin öldüğünü ve sağlıklı hücrelerin çok zarar görmediğini garanti altına alır. BNCT gibi karmaşık terapilerde farklı radyasyon türlerinden dozlar kullanıldığı için doz hesabının kolay olması düşünülemez.

Genellikle, dokularda depolanan enerji doz aracılığıyla ölçülür ve Tablo 3.2’ deki kalite faktörleriyle değerlendirilir.

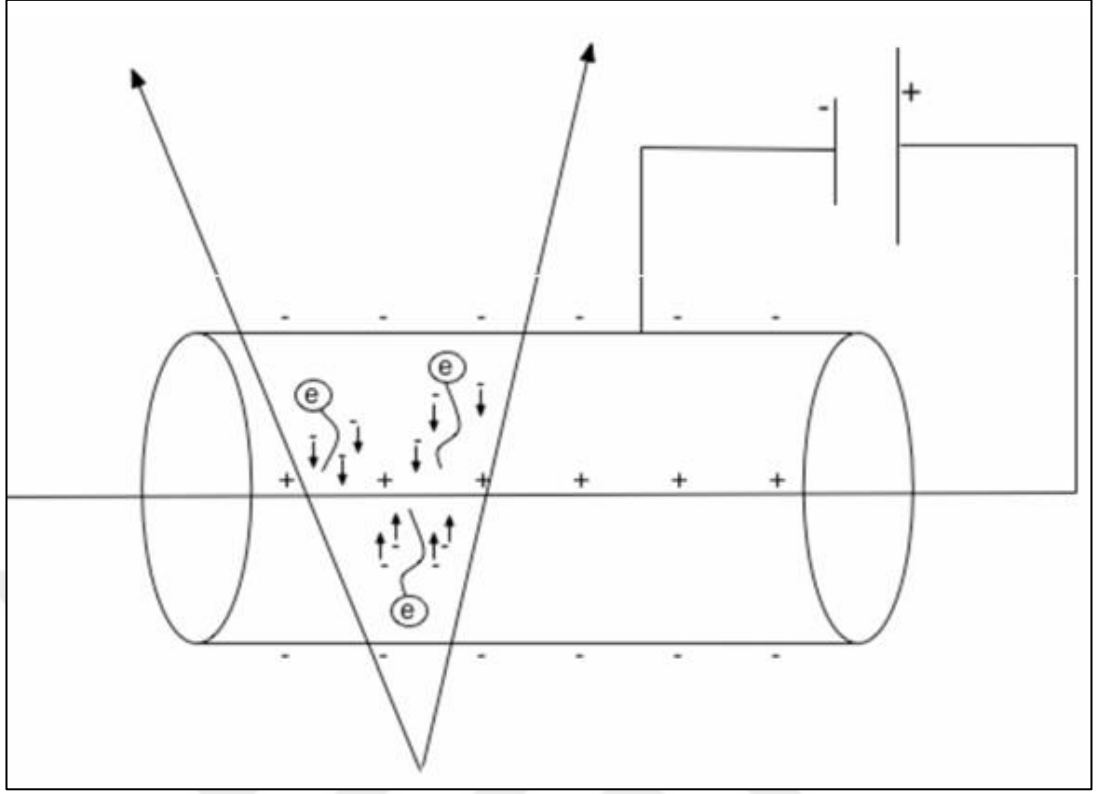
Bu her bir radyasyon türü için farklı yöntemlerle belirtilmiştir. Bu yöntemlerin birçoğu radyasyon türlerinden dolayı BNCT için oldukça önemlidir.

Tablo 3.2. *BNCT için önemli olan iyonlaşma radyasyonu için kalite faktörleri*

<b>Radyasyon</b>	<b>Kalite Faktörü</b>
Foton ve Elektronlar	1
Termal nötronlar	5
Hızlı nötronlar ve ağır parçacıklar	20

Fotonlardaki dozu belirlemek için ilk adım radyasyon demetinin ışınlanma olarak adlandırılan iyonlaşma gücünü belirlemektir. Bu bir çok yöntemle yapılabilmesine rağmen en uygunu demet yoluna bir iyonizasyon odası koymaktır.

İyonizasyon odası, içerisinde soy gaz olan ve metal kablo aracılığıyla da tam ortasından yüksek pozitif voltajın geçtiği silindirik bir bölmedir. Gaz fotonlar tarafından iyonize edildiğinde serbest kalan elektronlar metal kablo aracılığıyla hızlandırılırlar. Kabloyu uyaran elektronlar, radyasyonun başlattığı iyonlaşmanın miktarına eşit ve bununla bağlantılı akım yaratırlar (Şekil 3.1). Bununla beraber, iyonlaşma enerjisi BNCT' de dolanan birçok radyasyon türüne olan maruziyeti de ölçmek için kullanılabilir [46,47].



Şekil 3.1. Radyasyon maruziyetini ölçmek için kullanılan iyonizasyon odası arkasındaki temel fikirleri ifade eden diagram.

Işınlama bulunduğunda, kerma adı verilen nicelik aracılığıyla soğurulan dozlara bağlanabilir. Kerma, verilen hacimdeki gelen radyasyon sayesinde serbest kalan iyonize parçacıkların kinetik enerjisi olarak tanımlanabilir.

Kerma enerji akışının çıkışıyla orantılıdır.  $\Psi$  ışınlamaya ilaveten vuku bulan radyasyon ve havada bir iyon yaratmak için tanımlanan enerji miktarı olarak alınır ve ışınlanmadan bir dozu keşfetmek için bir gösterge olarak kullanılabilir.

$$D_{med} = F_{med} * X * A \quad (3.1)$$

Burada,  $F_{med}$  havaya nazaran ortamın soğurduğu enerjinin derecesini göstermektedir, X ışınlamayı ve A havaya nazaran ortamdaki bir noktasının enerji akıcılığını belirleyen faktördür.  $F_{med}$  ve X' in ölçülebilir miktarı, A'nın ise aranan miktarı ifade ettiği dikkate alınmalıdır. Böylece bu hastaya verilecek radyasyon doz demetini hesaplamak için aktif ve basit bir hesaplama yöntemi sağlanacaktır. Nötron dozu hesaplamaları, genelde nötronlar tarafından uyarılan metal bulucu cihazlarla



yapılan nötron akımının ölçülmesiyle başlar. Aktive edilmiş metallerin bozunması,  $\gamma$  ışınları ve  $\beta$  gibi parçacıklardan oluşan diğer radyasyon türleri plastik sintilatörler, iyonizasyon odaları ve diğer uygun dedektörlerle algılanır. Genelde nikel ve altın folyoları kullanılır. Bunun yanı sıra nötron akımını düzenlemek için plastik sintilatör de kullanılır [48,49].

Nötron akımını dozla bağlaştırmak çok zordur çünkü normal dokulardaki nitrojen yakalamasının da dahil olduğu nötron etkileşimleri, bor yakalama reaksiyonu ve hızlı nötronların çarpışmasından geri tepen proton reaksiyonları da buna dahildir. Bu ikisi genelde bazı faktörlerle ilişkilendirilir ki bu da açısal dağılımı, uzaysal yoğunluk dağılımı ve enerji spektrumu olan nötron ışınlarının özelliklerine bağlıdır [50]. Bu özellikler ya onları bilgisayar simülasyonlarıyla tahmin ederek ya da anlattığımız dedeksiyon yöntemiyle bulabiliriz. Bu detektörler dokuları simüle eden fantomlara yerleştirilir, çünkü hastalara metal folyo veya iyonizasyon odası yerleştirmek imkânsızdır. Elektron yoğunluğu radyasyonun malzemeyle asıl etkileşimde olduğunu belirleyen en önemli tespit olduğu için, iyi bir fantomun vücuda veya onun her hangi bir parçasına uygun yoğunlukta elektronu olmalıdır. Genelde yumuşak dokular ve kaslar için iyi bir benzetim olduğu için su kullanılır fakat bazen bu kullanışsız olabilir. Böylece bir çok katı fantom oluşturulmuştur ve onların en kullanışlı olanlarından biri de tutkal reçine merkezli katı sudur. Radyasyon demetinden alınan doz, fantomun boyutlarını yeterli kılmak için tümüyle hesaplanmalıdır. Fantomun gerekli boyutları enerjinin, hızlı nötron sayılarının, kirletici  $\gamma$  ışınlarının ve diğer parametreler arasındaki çapın da dahil olduğu bireysel nötron demetinin özelliklerine bağlıdır. Bu nedenlerden dolayı, BNCT için uygun boyutta bir fantom bulmak zordur [47]. Soğurulmuş dozu direk olarak ölçmenin ayrı teknikleri de vardır ve buna neden bu ölçümün BNCT’de zor olmasıdır. Kalorimetreler sıcaklıktaki değişimi ölçerek su tarafından soğurulan enerjiyi bulur ve bor bulunmadığı anda soğurulmuş dozun kesin ölçümünü verir. Bu borun olmadığı sağlıklı hücrelerde dozun belirlenmesi için çok iyi ve pratik bir yöntemdir. Soğurulmuş radyasyondan dolayı sıcaklıktaki küçük değişiklikleri kesin bir şekilde ölçmek gerekmesi kalorimetrelerin kullanımında sorun oluşturur. Buna rağmen, araştırmalar ve çalışmalar kalorimetrelerle dozu % 3 gibi düşük bir hata payıyla ölçülebildiği sonucunu getirmiştir [46].

Bunun yanı sıra, jel dozimetrelerin de demetlerin farklı faktörlerine takılmadan, nötron demetlerinin genel dozunu iyi bir şekilde ölçebildiği sonucuna varılmıştır [51].

### 3.3. Fiziksel Doz Dağılımı

Dozlar başlıca 4 bölümden oluşmaktadır.

- a. Termal nötronlar
- b. Bor-10.
- c. Hızlı nötronlar
- d. Fotonlar

1. Bor dozu: Denklem 3.2 bor' un nötronla olan reaksiyonunu gösteriyor.  $^{10}\text{B}$  dozu, termal nötronlu  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  yakalama reaksiyonundan kaynaklanır. % 94 olasılıkla reaksiyonlar ikincil gamma yayınlar.  $^{10}\text{B}$ ' un 3840 barn'lık büyük termal yakalama tesir kesitinden dolayı seçilen izotopu ve 2,79 MeV yüksek Q değeri olduğu için borun miktarı az olmasına rağmen genel dozun büyük bir kısmı borun katkısıdır [52].



2. Termal nötron doz: Termal nötron dozu çoğunlukla  $^{14}\text{N}(n, p)^{12}\text{C}$  termal nötron yakalama reaksiyonundan kaynaklanır ve ICRU-46, termal nötronlar için 0,5 eV cutoff enerjisinin altında beyin dokusuna verilen nötron kermasını % 96 olarak belirtir [53].



3. Hızlı nötron dozu: Nötron dozunun sayımları, elastik nötronun hidrojenle  $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$  olan reaksiyonundan dolayı depolanan enerji ve ~600 eV - ~3 MeV arasında enerjisi olan yetişkin beyin kermasının % 90' nı simgeler. Geri kalan % 4-8' lik kısım bir diğer nötron reaksiyonu olan  $^{12}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  ve  $^{16}\text{O}$ ' dan elde edilmektedir [52].

4. Foton dozu: Foton dozunu başlatan iki önemli kısım vardır: (a) nötron demetiyle hedefin karşılaşmasından ortaya çıkan kirletici fotonlar; (b) hedefte nötron yakalamasından oluşan ani gammalar ki bunlar genelde beyin dokusundaki  $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$  reaksiyonundan oluşur.

5. Kerma faktörü: Kerma (malzemedeki ayrılan kinetik enerji) akımdan doza olan değişim faktörünü ifade eder. Veri nötronun ENDF/B-VI kütüphanesinin bağlı olduğu ICRU-63'den elde edilir [54,55]. En önemli sorun 0,0253 eV'dan düşük enerjili nötronların nasıl işleneceğidir.
6. Akı: Voksel j-deki akı Monte Carlo hat uzunluğunun tahmin değerlendiricisinden alınmıştır.

$$\left\{ \begin{array}{l} \phi(j, E) \approx \frac{S_0}{N} \sum_{n=1}^N \sum_m W_m^{(n)}(j, E) d_m^{(n)}(j), \\ W_m^{(n)}(j, E) = W_{m-1}^{(n)}(j, E) \left[ 1 - \frac{\sum_a^{(m-1)}(j, E)}{\sum_t^{(m-1)}(j, E)} \right] \end{array} \right. \quad (3.4)$$

Burada  $S_0$  yoğunluk kaynağını,  $N$  numune sayısını ifade etmektedir,  $W_m$  m-inci çarpışmadaki parçacık kütleleridir,  $d_m$  j, a vokselindeki hat uzunluğudur,  $t$  ise makroskopik soğurulma ve genel tesir kesitidir [56].

Doz: Parçacık voksel j-den geçtiği zaman, vokselin doz sayımı:

$$Dose(j) = \int \phi(j, E) \cdot kerma(j, E) dE / V(j) \quad (3.5)$$

$V(j)$  burada voksel j-nin hacmidir.

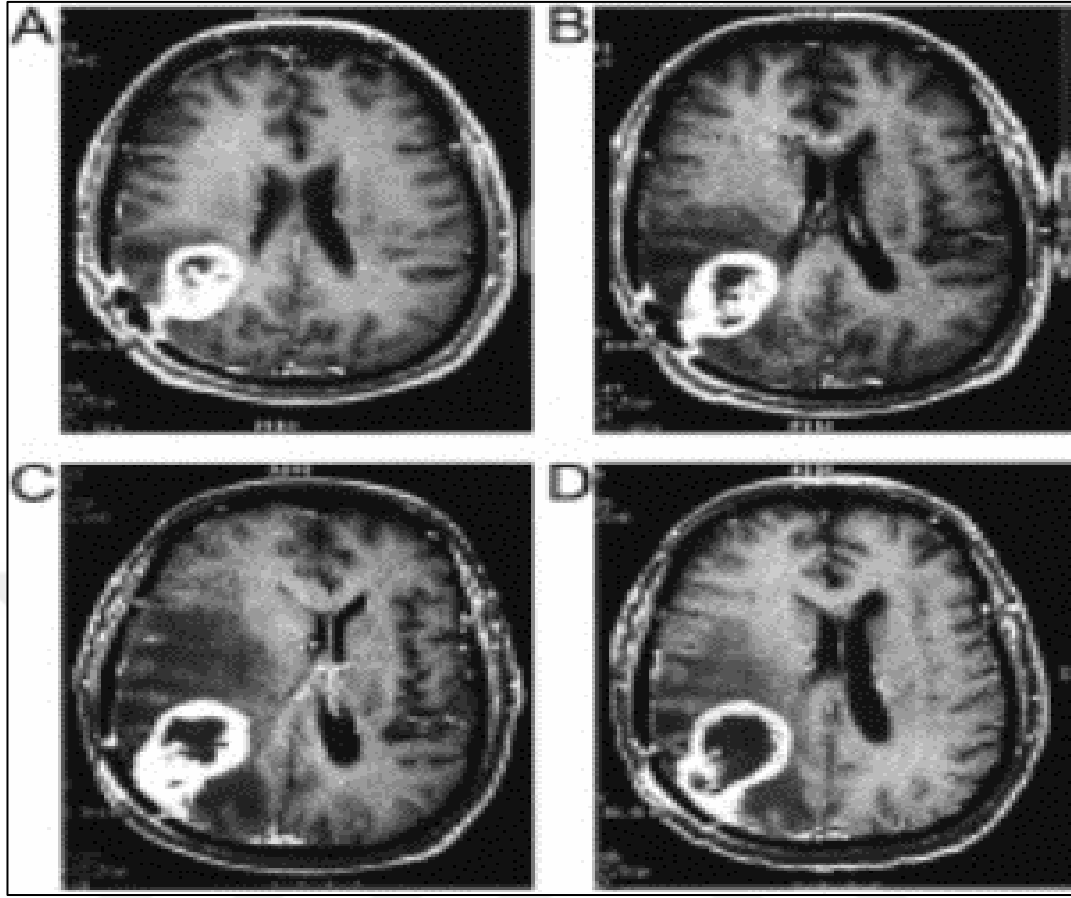
### 3.4. Doz Hesaplamasındaki Bazı Zorluklar

Noktasal tesir kesitleri olan Monte Carlo parçacık taşıma kodu, karmaşık geometrisi ve nötron termalleşmesi işlemlerinden dolayı en öncelikli simülasyon aracı olarak seçilmektedir. Eskiden MCNP Monte Carlo kodunun kullanımının genel amacı BNCT için doz hesaplamasının uzun zaman almasıydı [56]. Ayrıca MNCP hasta tedavisinin planlanmasında kullanılmıyordu. Genel amaç, Monte Carlo taşıma kod sisteminde nötron-foto elektronun yanı sıra zaman bağımlılığı, genelleştirilmiş geometri ve sürekli enerjidi. Akı ve onun cevabı hattın uzunluğunun tahmininden alınır. Hattın uzunluğunu elde etmek için çapraz olan yüzeyle parçacığın ışın arakesiti bulunmalıdır. Her bir hücrede çarpışma noktası örneklenir. İstatistik verinin göstergesine göre taşıma hesaplamalarında zaman yüzdesi % 60-70' den yüksektir. Ayrıca, azalan voksel boyutuyla zaman sayımı ve sıfırlama artar.

#### 4. BNCT'de SON GELİŞMELER

BNCT araştırmalarında, radyasyon terapileri ve gelişimi alanında yeni olmasına rağmen insanlar üzerinde birçok gelişmiş deneyler yurütulmüştür. İlk safhaların klinik incelemeleri, BNCT' in yan etkileri ile birlikte melanoma ve glioblastoma için güvenilir ve uygulanabilir tedavi olduğunu gösterdi. MIT ve Brookhaven' de olan incelemelerin sonucuna göre glioblastomaya az rastlanan [8,9] uyuşma sendromu olan beyin hücresine daha fazla doz uygulanabilir ki bu sendrom da tüm beyin dozunu 5 Gy den düşük olduğu, beyin maruziyetiyle devam eden nörolojik hastalıktır. Bununla beraber, deneylerin sonucuna göre BNCT melanomayı [48], sağlıklı deriye de makul seviyede zarar verirken etkili bir biçimde tedavi edebilir. Şekil 4.1' de BNCT' in kanserli hücreleri öldürme gücünün geleneksel foton tedavisi ile öldürme gücüne olan karşılaştırması verilmiştir. Şekil 4.1' e rağmen, BNCT tedavisinden sonra özellikle tümörün çevresinde kanserli hücreler halen hayatta kalabilir ve bu da hastanın bir kaç aydan bir kaç yıla kadar olan sürede ölümüne yol açabilir. Son zamanlarda, tümöre olan radyasyon dozuyla ilgili yaklaşımları değerlendirmek için bir çok deney yapılmaktadır. Radyasyon ışınıni değiştirmek için sadece bir yöntem kullanılmaktadır. Hastanın maruz kaldığı nötron miktarının arttırılması en basit değerliktir. Diğer umut verici yöntemlerse radyasyonu farklı ışınlamalara taşıma ve tümörün birçok açıdan ışınlamasıdır. Ayrıca, bor' u tümöre ulaştırmak için de bir ok yöntem bulunmuştur. Bunun yanı sıra, bor' un BSH ve BPA' dan başka bileşenleri de test edilmiş ve bunların ilaçlarla birleşerek kan beyin bariyerini tahrip eden yöntemleri bulunmuştur.

Sonuç olarak, borun tümöre mikro yayılmasını temin etmek için, yeni tedavi üzerinde çalışılmaktadır. Fakat bu yöntemler, dozların tam olarak hesaplanmasında umut vaat etmesine rağmen şu ana kadar kullanılmamıştır [9].



Şekil 4.1. Glioblastoma hastasının MRA resimleri. Hastanın (A) cerrahi ameliyattan hemen sonraki (B) BNCT'den hemen önceki (C) BNCT'den iki hafta sonra ve (D) BNCT'den 6 hafta sonraki durumunu gösteriyor. Resimlerdeki parlayan beyaz kısım tümördür ve siyah kısım netrotik dokudur. Resimler BNCT'den sonra tümördeki netrotik dokunun çarpıcı artışını ortaya koyuyor. Kenarda kalan artık tümörse sonunda hastanın ölümüne yol açmıştır.

1994'den beri Tablo 4.1' de açıklanan bir çok klinik deney yapılmıştır. Bu düşük enerjili termal nötron ışınlamasından, gelişmiş doku giricilik özellikleri bulunan yüksek enerjili epitermal nötron ışınlarına geçiş yolu açmıştır ki, bu da kemik kapaklarının ve derinin ışınlamasının görülmesine olan ihtiyacı ortadan kaldırmıştır. Son zamanlara kadar, ışınlanmadan hemen önce nörocerrahi müdahaleye ve zamana ihtiyaç duyulmasına rağmen, nötron merkezli epitermal için sadece radyoterapik prosedürlere ihtiyaç duyulmaktadır ki bu da cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmadan bir kaç hafta önceden yapılabilir. Hastalar için klinik deneyler başlatan bir çok yer vardır:

- a) BNL' de 1994' den 1999' a kadar BMRR, ardışık günlerde belirlenen 1 veya 2 nötron radyasyonu ile BPA kullanarak glioblastoma multiform tedavisi [57,58].
- b) MITR 1996' dan 1999' a kadar glioblastoma multiform ve melanoma tedavisi [59].

- c) 1997' de Almanya Essen üniversitesinde ve yüksek akım reaktörüyle, Hollanda'da BSH kullanarak [60].
- d) 1999' dan bugüne kadar Helsinki Merkezi hastanesinde sürdürülen Fir1 [61].
- e) 2001' den bugüne kadar İsveç' deki Studsvik Reaktör tesisinde, İsveç milli nöro onkoloji grubu tarafından yürütülen [62].
- f) Rez' de, Çek Cumhuriyeti Nükleer Araştırma Kurumu reaktöründe BSH kullanarak Tovrvys tarafından yapılan [63]. Tedavi gören hastaların sayısı azdır.

Öncelikle, epitermal nötron ışınlarını kullanan klinik araştırma güvenlidir ve doz miktarı denemeleri ve beynin kritik bölgesine olan BNCT dozu da tavsiye edilmiştir. Harvard/MIT ve BNL' deki araştırmalarda 1 cm<sup>3</sup> hacmi olan doz sistematik şekilde ölçülmüştür. Doz artırma denemeleri geliştiği için tedaviler paralel karşıt maruziyetten veya tek sahalı ışınlamadan multiplenocoplanar maruziyet sahasına doğru değişim göstermiştir. Onlar tümöre uygulanacak dozu maksimize etmek için sırayla dizilmiştir. Bu yaklaşımlar sıradan beyine ulaştırılan ortalama dozlarda artım sağlamamıştır. Harvard/MIT ve BNL' de BPA (bileşen 1) ve epitermal nötron ışın kullanılarak yapılan araştırmalar artık tamamlanmıştır. Harvard/MIT ve BNL' deki çalışmalar BNCT' yi takiben sıradan beynin toleransı hakkında detaylı veri sağlamıştır. 60 cm<sup>3</sup> hacmi olan artık tümör ani merkezi sinir sistemine zarar verir. Bu ilk olarak tümör nekrozu ve beyin ödeminin sebep olduğu artan basınçla ilgilidir [58,59,64]. Birçok zaman, nörolojik yan etkiler tümör etrafı bölgedeki etkilerden çok yüksek radyasyon dozuyla ilgilidir [65]. Bu özellikle merkezi sinir sistemi maruziyeti olan lenfoma ve lösemi olan çocuklar da tüm beyin foton maruziyetinin etkisidir .

Buna rağmen, uyuşukluk tümörün belli olması hariç kendini gösterir. Bu yüzden o kadar da iyi bir şekilde belli olmaz. Sonuç olarak, bu her zaman sağlıklı hücrelerin belirtisi olarak ortaya çıkmaz. BNL ile ilgili yürütülen araştırma ve incelemeler de, hesaplanmış tümör dozunun olmadığı durumda uyuşukluk oranı normal beyin dozu olarak kabul edilmiştir [58,64]. Ortalama hacimli tüm beyin dozu ve uyuşukluk oranı Harvard/MIT ve BNL' deki incelemeler de artış göstermiştir. Işınlanmış doku hacmi yan etkilerin artmasında belirleyici faktördür .

Ortalama > 5,5 Gy(w) dozlu beyin BNL' deki denemelerde uyuşuklukla bağlantılırsa da, MIT/Harvard araştırmalarında hastaların tümünde bu duruma rastlanmamıştır.

Harvard/MIT ve BNL incelemeleri 1999' da tamamlanmıştır. Her biri ortalama bir değer elde ederek 1 yıllık hayatta kalma süresi düşüncesine vardılar ki bu da harici ışının geleneksel fotonla tedavisine eşittir [67]. Her ikisinin de esas hedefi radyasyon terapisi için doz artımının güvenilirliğini denemek olsa da, ikincil hedefleri hayat kalitesi, gelişme zamanları ve genel hayatta kalmadır. BNL'den olan 53 hasta için ve MIT/Harvard'dan olan glioblastoma multiforme hastaları olan 13 kişi için ortalama hayatta kalma deneme süresi uygun olarak 13 ve 12'dir. Tekrarlandıktan sonra hastalar yaşama sürelerini uzatmada rolü olabilecek tedaviler alıyorlar. Gelişme için olan zaman, kurtarma terapisini yok edebilir, bu yüzden belki de bu BNCT' in etkisinin daha iyi bir göstergesi olabilir. Klinik denemeler için altın standart hayatta kalmadır. BNL' deki hastaların hayat kalitesinin iyi olması onlara uygulanan günlük tedavinin türü sebebinden tartışılabilir.

Tablo 4.1. *Mevcut ve ya yeni tamamlanmış BNCT klinik denemelerinin glioblastoma tedavisi için olan özeti*

<b>Tesis</b>	<b>Hastalıklı Olmayan Durum</b>	<b>Yönetim Süresi</b>	<b>Drug</b>	<b>Doz (mg/kg)</b>
HTR,(Musashi Teknoloji Enstitüsü, JRR, Kyoto Üniversitesi araştırma reaktörü, Japonya)	>200 (1968)	1h	BSH	100
Yüksek Akış Reaktörü (Petten, Hollanda 26)	26 (1997)	100mg/kg/ min	BSH	100
LVR-15( Çek Cumhuriyeti)	5 (2001)	1h	BSH	100
Brookhaven Medikal Araştırma Reaktörü (Brookhaven, Amerika Birleşik Devletleri)	53 (1994-1999)	2 h	BPA	250-330
MITR-II, M67MIT (Amerika Birleşik Devletleri 20)	20 (1996-1999)	1-1,5 h	BPA	250-350
MITR-II, FCBMIT (Amerika Birleşik Devletleri 6)	6 (2001-)	1,5 h	BPA	350
Studsvik AB (Sweden)	17 (30) (2001- ve sonrası)	6 h	BPA	900
FiR1 (Helsinki Finlandiya)	18 (1999-) protokol P-01	2 h	BPA	290-400
FiR1, Helsinki Finlandiya	3 (2001-) protokol P-03	2 h	BPA	290



## 5. SONUÇ

Termal reaktörlerin hızlı reaktörlere nazaran sınırlamaları, akım-güç faktörünü baz aldığımızda fisyon adaptörüyle kompanse edilebilir. Aslında fisyon adaptörü, ışın hattında reaktörün çekirdeğinden uzakta yerleşen yakıt elemanlarının sıralamasından oluşur. Fisyon dönüştürücüsü kordan çıkan ve hızlı nötronlardan yaratılan termal nötronları birleştirmektedir ki, bu da doğru şekilde termalleştirildiğinde ve filtrelendiğinde terapi bölgesinin çevresine büyük yoğunluk ve kalitede epitermal ışın kaynağı oluşturur. Nükleer reaktörlerin BNCT için nötron kaynağı olarak kullanılmasında elde edilen nötron akısının yüksekliği önemli bir avantajdır. Fakat hastanelerin hemen yakınına reaktör kurma zorunluluğu veya hastanın reaktördeki nötron kaynağına getirilmesi önemli bir dezavantajdır. Bir başka nötron kaynağı olarak düşünülen hızlandırıcılarda yeterli nötron akısı elde edilmesi için de çalışılmaktadır. Hastaneler de hızlandırıcının değerli BNCT nötron kaynağı olması için pek çok sebep vardır. Hızlandırıcı kamu için reaktörden daha standarttır. Ayrıca, hesaplama ve kullanım için daha az kompleks ve daha az atomik yakıt gerektirir. Bunun yanı sıra, kapatılabilir ve açılabilir. Buna rağmen bu teknoloji halen kanıtlanmamıştır. En teşvik edici hızlandırıcı teknikleri radyo frekans kuadropolleridir (Radio Frequency Quadrupole, RFQ). RFQ  ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$  reaksiyonunun enerjisinden daha yüksek bir enerjiyle proton akımları oluşturur. Genel anlamda buradan elde edilen nötronlara reaktörünkünden daha az moderasyon gerektirir. Yine Pu-Be, Am-Be gibi izotopik nötron kaynakları uygun bir tasarımla BNCT için nötron kaynağı olarak kullanılabilir. Fakat nötron akısının düşüklüğü bir dezavantajdır. Nötron akısının yükseltilmesi için radyoaktivitesi yüksek izotopların tercih edilmesi radyasyon korunması açısından ve istenmeyen kirli radyasyonların ortaya çıkması açısından bir sorun teşkil eder. Yoğun  ${}^{252}\text{Cf}$  kaynağı çok iyi sıkıştırılmış NCT olanağı yaratır fakat buna izotopun 2,6 yıllık yarı ömründen dolayı sıklıkla  ${}^{252}\text{Cf}$ in değiştirilmesi gerekir. Ayrıca, 1 g sıra kaynağı gerektiğinde bunu elde etmek oldukça zor olacaktır.

Dikkate alınması gereken bir şey de ya  $^{252}\text{Cf}$  nötronu ya da hızlandırıcı kaynağı nötronun yoğunluğunu arttırmak için alt kritik şekilde birleştirilebilir. Buna rağmen, bunun kamu tarafından güvenilirlik dolayısıyla daha iyi karşılanması, alt kritik toplamın ilavesiyle reaktör ve hızlandırıcıların birçok faydalı özellikleri kaybettirir. Bununla beraber, nötron ölçümü (ılımlılığı) ve filtreleme de önemli olacaktır [68].



## KAYNAKLAR

- [1] American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures*. (1991). American Cancer Society, Atlanta.
- [2] Laws Jr, E. R., Taylor, W. F., Clifton, M. B., & Okazaki, H. (1984). *Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres* Journal of neurosurgery, 61(4), 665-673.
- [3] Leibel, S. A., Sheline, G. E., Wara, W. M., Boldrey, E. B., & Nielsen, S. L. *Astrocytomas*. Cancer, 35(6), 1551-1557.
- [4] Nelson, J. S., Tsukada, Y., Schoenfeld, D., Fulling, K., Lamarche, J & Peress, N.(1983). *Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial,astrocytic gliomas*. Cancer, 52(3), 550-554.
- [5] Khan, F. M. (1994) *The Physics of Radiation Therapy*, Second ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia).
- [6] Cunningham, J, R. & Johns H. E. (1983). *Physics of Radiology*. Fourth ed. (Charles C. Thomas, Springfield, Illinois).
- [7] Selman, J. (1960). *The Basic Physics of Radiation Therapy*. (Charles C. Thomas, Springfield, Illinois).
- [8] Barth, R. F., Soloway, A. H., Goodman, J. H., Gahbauer, R. A., Gupta, N., Blue, T. E., & Tjarks, W. (1999). *Boron neutron capture therapy of brain tumors: an emerging therapeutic modality*. Neurosurgery, 44(3), 433-450.
- [9] Coderre, J. A., Turcotte, J. C., Riley, K. J., Binns, P. J., Harling, O. K., & Kiger, W. S. (2003). *Boron neutron capture therapy: cellular targeting of high linear energy transfer radiation*. Technology in cancer search & treatment, 2(5), 355-375.
- [10] Sidney, L. (1975). *Fundamentals of Radiation Therapy*. Arco Publishing Company, Inc., New York).
- [11] Paganetti, H. (2003). *Significance and implementation of RBE variations in proton beam therapy*. Technology in cancer research & treatment, 2(5), 413-426.
- [12] Barth, R. F., Coderre, J. A., Vicente, M. G. H., & Blue, T. E. (2005) . *Boron Neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects*. Clinical Cancer Research, 11(11), 3987-4002.

- [13] Barth, R. F. (2003). *A critical assessment of boron neutron capture therapy: an overview*. Journal of neuro-oncology, 62(1), 1-5.
- [14] Ferrari, P., Gualdrini, G., Nava, E., & Burn, K. W. (2007). *Preliminary evaluations of the undesirable patient dose from a BNCT treatment at the ENEA-TAPIRO reactor*. Radiation protection dosimetry.
- [15] Coderre, J. A., & Morris, G. M. (1999). *The radiation biology of boron neutron capture therapy*. Radiation research, 151(1), 1-18.
- [16] Agosteo, S., Para, A. F., Gambarini, G., Casalini, L., Burn, K. W., Tinti, Nava, E. (2001). *Design of neutron beams for boron neutron capture therapy in a fast reactor*. Current Status of Neutron Capture Therapy, Annex, 2, 116125.
- [17] Krane, K.S. (2002). *Nükleer Fizik*. Palme Yayıncılık.
- [18] Brugger, R. M., Less, T. J., & Passmore, G. G. (1986). *Intermediate-energy neutron beams from reactors for NCT* (No. BNL--51994).
- [19] Fairchild, R. G., Kalef-Ezra, J., Saraf, S. K., Fiarman, S., Ramsey, Wielopolski, L., & Wheeler, F. J. (1990). *Installation and testing of an optimized epithermal neutron beam at the Brookhaven Medical Research Reactor (BMRR)*. In *Neutron beam design, development and performance for neutron capture therapy* (pp. 185-199). Springer US.
- [20] Morstin, K., Feinendegen, L. E. (1986). *Further remarks on optimization of neutron capture therapy*. In: H. Hatanaka (ed.). *Neutron Capture Therapy*. Niigata, Japan: Nishimura Co. Ltd. (pp. 75-84).
- [21] Fairchild, R. G., & Bond, V. P. (1985). *Current status of  $^{10}\text{B}$ -neutron capture therapy: enhancement of tumor dose via beam filtration and dose-rate, and the effects of these parameters on minimum boron content: a theoretical evaluation*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 11(4), 831-840.
- [22] Fairchild, R. G. (1986). *Neutron Capture Therapy at Brookhaven National Laboratory* R.G. Fairchild, D.N. Slatkin, D. Gabel, J. Coderre, J. Glass, B.H. Laster, D.C. Borg, J.J. Elmore, S. Foster, P. Micca, and J. Kalef-Ezra Medical Department Brookhaven National Laboratory.
- [23] Ellis, F. (1968). *Relationship of biological effect to dose-time-fractionation factors in radiotherapy*. Churchill Hospital, Oxford.
- [24] Allen, D. A., & Beynon, T. D. (1995). *A design study for an accelerator-based epithermal neutron beam for BNCT*. Physics in medicine and biology, 40 (5), 807.

- [25] Martin, G., & Abrahantes, A. (2004). *A conceptual design of a beam-shaping assembly for boron neutron capture therapy based on deuterium–tritium neutron generators*. *Medical physics*, 31(5), 1116-1122.
- [26] Yonai, S., Aoki, T., Nakamura, T., Yashima, H., Baba, M., Yokobori, H., & Tahara, Y. (2003). *Feasibility study on epithermal neutron field for cyclotron-based boron neutron capture therapy*. *Medical physics*, 30(8), 2021-2030.
- [27] Csikai, G. J. (1987). *CRC handbook of fast neutron generators*.
- [28] Zamenhof, R. G., Murray, B. W., Brownell, G. L., Wellum, G. R., & Tolpin, E. I. (1975). *Boron neutron capture therapy for the treatment of cerebral gliomas. I: Theoretical evaluation of the efficacy of various neutron beams*. *Medical physics*, 2(2), 47-60.
- [29] Brownell, G. L., Kirsch, J. E., & Kehayias, J. (1986). *Accelerator production of Epithermal neutrons for neutron capture therapy*. *Neutron capture therapy*, 127-38.
- [30] Blue, J. W., Roberts, W. K., Blue, T. E., Gahbauer, R. A., & Vincent, J. S. (1986). *A study of low energy proton accelerators for neutron capture therapy*. Hatanaka, H. (Niigata: Nishimura) (ed) *Neutron Capture Therapy*, 147-158.
- [31] Wang, C. K., Blue, T. E., & Gahbauer, R. A. (1988). *A design study of an accelerator-based epithermal neutron source for boron neutron capture therapy*.
- [32] Alfassi, Z. B., & Chung, C. (1995). *Prompt Gamma Neutron Activation Analysis*, CRC Press, London.
- [33] Blaumann, H. R., González, S. J., Longhino, J., Santa Cruz, G. A., Larrieu, O. C., & Bonomi, M. (2004). *Boron neutron capture therapy of skin melanomas at the RA-6 reactor: a procedural approach to beam set up and performance evaluation for upcoming clinical trials*. *Medical physics*, 31(1), 70-80.
- [34] IAEA-TECDOC-1223. (2001). *Current status of neutron capture therapy*.
- [35] Barth, R. F., Coderre, J. A., Vicente, M. G. H., & Blue, T. E. (2006). *Boron neutron capture therapy*. *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*.
- [36] Kulvik, M., Laakso, J., Vähätalo, J & Zilliacus, R. (2001). *On-line boron-10 determination from blood samples by ICP-MS*. In *Frontiers in Neutron Capture Therapy* (pp. 849-851). Springer US.

- [37] Coderre, J. A., Elowitz, E. H., Chadha, M., Bergland, R., Capala, J., Joel, D. D. & Chanana, A. D. (1997). *Boron neutron capture therapy for Glioblastoma multiforme using p-boronophenylalanine and epithermal neutrons: Trial design and -early clinical results. Journal of neuro-oncology*, 33(1-2), 141-152.
- [38] Coderre, J. A., & Morris, G. M. (1999). *The radiation biology of boron neutron capture therapy. Radiation research*, 151(1), 1-18.
- [39] Fukuda, H., Hiratsuka, J., Honda, C., Kobayashi, T., Yoshino, K., Karashima, H., & Mishima, Y. (1994). *Boron Neutron Capture Therapy of Malignant Melanoma Using with Special Reference to Evaluation of Radiation Dose and Damage to the Normal Skin. Radiation research*, 138(3), 435-442.
- [40] Coderre, J. A., Elowitz, E. H., Chadha, M., Bergland, R., Capala, J., Joel, D. D., & Chanana, A. D. (1997). *Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme using p-boronophenylalanine and epithermal neutrons: Trial design and early clinical results. Journal of neuro-oncology*, 33(1-2), 141-152.
- [41] Elowitz, E. H., Bergland, R. M., Coderre, J. A., Joel, D. D., Chadha, M., & Chanana, A. D. (1998). *Biodistribution of p-boronophenylalanine in Patients with glioblastoma multiforme for use in boron neutron capture therapy. Neurosurgery*, 42(3), 463-469.
- [42] Coderre, J. A., Makar, M. S., Micca, P. L., Nawrocky, M. M., Liu, H. B., Joel, D.D., & Amols, H. I. (1993). *Derivations of relative biological effectiveness for the high-LET radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9 rat gliosarcoma in vitro and in vivo. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 27(5), 1121-1129.
- [43] Barth, R. F., Yang, W., Rotaru, J. H., Moeschberger, M. L., Joel, D. D., Nawrocky, M. M., & Soloway, A. H. (1997). *Boron neutron capture therapy of brain tumors: enhanced survival following intracarotid injection of either sodium borocaptate or boronophenylalanine with or without blood brain barrier disruption. Cancer Research*, 57(6), 1129-1136.
- [44] Miyatake, S. I., Kajimoto, Y., & Kawabata, S. (2004). *Clinical results of modified BNCT for malignant glioma using two boron. In 11th World Congresson Neutron Capture Therapy* (pp. 11-15).
- [45] Barth, R. F., Grecula, J. C., Yang, W., Rotaru, J. H., Nawrocky, M., Gupta, N., & Rofstad, E. K. (2004). *Combination of boron neutron capture therapy and external beam radiotherapy for brain tumors. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 58(1), 267-277.

- [46] Bourhis-Martin, E., Brede, H. J., Greif, K.D., Baumhoer, W., Rassow, J & Sauerwein, W. (2004). Absolute dosimetry in ad (14 MeV)+ Be fast neutron beam. *Medical physics*, 31(4), 832-838.
- [47] Koivunoro, H., Auterinen, I., Kosunen, A., Kotiluoto, P., Seppälä, T., & Savolainen, S. (2003). *Computational study of the required dimensions for standard sized phantoms in boron neutron capture therapy dosimetry*. *Physics in medicine and biology*, 48(21), N291.
- [48] Fukuda, H., Hiratsuka, J., Kobayashi, T., Sakurai, Y., Yoshino, K., Karashima, H. & Ichihashi, M. (2003). *Boron neutron capture therapy (BNCT) for Malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor*. *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine*, 26(3), 97-103.
- [49] Yamamoto, T., Matsumura, A., Yamamoto, K., Kumada, H., Hori, N., Torii, Y., & Nose, T. (2003). Characterization of neutron beams for boron Neutron capture therapy: in-air radiobiological dosimetry. *Radiation research*, 160 (1), 70-76.
- [50] Nigg, D. W. (1994). Methods for radiation dose distribution analysis and Treatment planning in boron neutron capture therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 28 (5), 1121-1134.
- [51] Uusi-Simola, J., Savolainen, S., Kangasmäki, A., Heikkinen, S., Perkiö, J., Ramadan, U. A., & Sorvari, P. (2003). *Study of the relative dose-Response of BANG-3® polymer gel dosimeters in epithermal neutron irradiation*. *Physics in medicine and biology*, 48 (17), 2895.
- [52] Goorley, J. T., Kiger Iii, W. S., & Zamenhof, R. G. (2002). *Reference dosimetry calculations for neutron capture therapy with comparison of analytical and voxel models*. *Medical Physics*, 29(2), 145-156.
- [53] Photon, E. (1992). *Proton and neutron interaction data for body tissues*. ICRU report, 46, 13.
- [54] Toivonen, M. (2001). *Nuclear data for neutron and proton radiotherapy and for radiation protection* (ICRU Report 63).
- [55] Cross Section Evaluation Working Group. (1991). *ENDF/B-VI Summary Documentation*, BNL-NCS-17541(ENDF-201), 4-th edition, National Nuclear Data.Center, Brookhaven National Laboratory, Upton, NY.
- [56] Briesmeister, J.F. (1997). *MCNP-A General Monte Carlo Code for N-Particle Transport Code*: LA-12625-M.

- [57] Bergland, R., Elowitz, E., Coderre, J. A., Joel, D., Chadha, M. A. (1996). *Phase I trial of intravenous boronophenylalanine-fructose complex in patients with glioblastoma multiforme*. In: Mishima Y, editor. *Cancer neutron capture therapy*. New York: Plenum Press.
- [58] Chanana, A. D., Capala, J., Chadha, M., Coderre, J. A., Diaz, A. Z., Elowitz, E. H., & Pendzick, N. (1999). *Boron neutron capture therapy for Glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies*. *Neurosurgery*.
- [59] Palmer, M. R., Goorley, J. T., Kiger, W. S., Busse, P. M., Riley, K. J., Harling, O. K., & Zamenhof, R. G. (2002). *Treatment planning and dosimetry for The Harvard-MIT Phase I clinical trial of cranial neutron capture therapy*. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*.
- [60] Wittig, A., Hideghety, K., Paquis, P., Heimans, J., Vos, M., Goetz, C. & Bourhis-Martin, E. (2002). *Current clinical results of the EORTC-study 11961*. *Research and Development in Neutron Capture Therapy*.
- [61] Joensuu, H., Kankaanranta, L., Seppälä, T., Auterinen, I., Kallio, M., Kulvik, M., & Serén, T. (2003). Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical at the Finnish facility using boronophenylalanine. *Journal of neuro-oncology*.
- [62] Capala, J., Britta, H., Sköld, K., af Rosenschöld, P. M., Giusti, V., Persson, C., & Salford, L. (2003). Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: Clinical studies in Sweden. *Journal of neuro-oncology*.
- [63] Burian, J., Marek, M., Rataj, J., Flibor, S., Rejchrt, J., Viererbl, L & Tovarys, F. (2002). *Report on the first patient group of the phase I BNCT trial at LVR-15 reactor*. In *International Congress Series*. Elsevier.
- [64] Diaz, A. Z. (2003). Assessment of the results from the phase I/II boron neutron capture therapy trials at the Brookhaven National Laboratory from clinician's point of view. *Journal of neuro-oncology*, 62(1-2), 101-109.
- [65] Coderre, J. A., Hopewell, J. W., Turcotte, J. C., Riley, K. J., Binns, P. J., Kiger, W. S., & Harling, O. K. (2004). Tolerance of normal human brain to boron neutron capture therapy. *Applied radiation and isotopes*.
- [66] Coderre, J. A., Turcotte, J. C., Riley, K. J., Binns, P. J., Harling, O. K., & Kiger, W. S. (2003). *Boron neutron capture therapy: cellular targeting of high linear energy transfer radiation*. *Technology in cancer research & treatment*.
- [67] Curran, W. J., Scott, C. B., Horton, J., Nelson, J. S., Weinstein, A. S., Fischbach, A. J., & Nelson, D. F. (1993). Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *Journal of the National Cancer Institute*.



- [68] Agosteo, S., Para, A. F., Gambarini, G., Casalini, L., Burn, K. W., Tinti, R., Nava, E. *Design of neutron beams for boron neutron capture therapy in a fast reactor*. Current Status of Neutron Capture Therapy, Annex.



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nagwa R. Bochwal EBRAHEM

Doğum Yeri ve Yeri : 01.06.1986 –Selok Libya

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : najwa.rezg24684@gmail.com



### Eğitim geçmişi

Lise : Alshuala

Lisans : Omar Almuktar Üniversitesi, Teknoloji Koleji, Radyoloji.