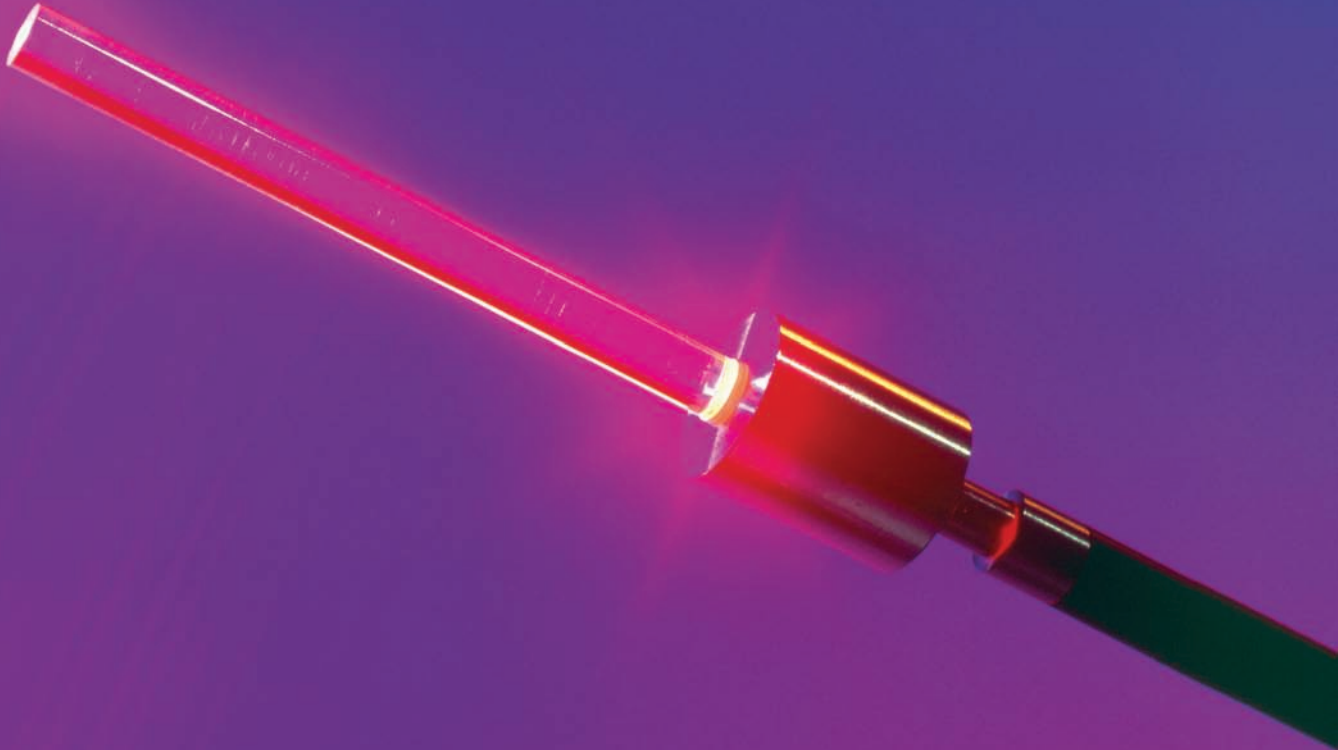


Kanser Tedavisinde Fotodinamik Terapi



Kanser, tedavisi henüz tam olarak bulunamamış ölümcül bir hastalıktır. Normal hücreler büyür, çoğalır ve ölürlür. Biyolojide, hücrelerin uygun bir tetikleyici ile uyarıldığında kendi kendilerini yok etmelerini sağlayan mekanizmaya, bu programlı hücre ölümüne, *apoptoz* adı verilir. Ancak, bazı genlerdeki iç (bağışıklık bozuklukları ya da kalıtsal mutasyonlar gibi) ve dış (radyasyon ya da virüsler gibi) nedenlere bağlı bozukluklar hücrelerin farklılaşarak, aşırı bir şekilde, kontrolsüzce çoğalmasına neden olabilir. Bu sürekli çoğalma, tümör olarak adlandırılan bir kitle oluşumuna sebebiyet verir. Her tümör dokusu kanser değildir, bazı tümörler iyi huylu, bazıları ise kötü huyludur.

Dünyada her yıl 10 milyon insana kanser tanısı konmakta ve bunların yaklaşık 6 milyonu yaşamını yitirmektedir. Dünya sağlık örgütü kaynaklarına göre (WHO) 2004 yılı sonu itibarı ile 7.4 milyon insan hayatını kanserden kaybetmiştir, bu rakamın 2015 yılında 83.2 milyonun üzerinde olacağı tahmin edilmektedir.

Kanser tedavisinde en önemli etken erken teşhistir, ne kadar erken fark edilirse o kadar kolay tedavi edilebilir. Günümüzde kanser tedavisinde cerrahi girişim, kemoterapi ve radyoterapi olmak üzere yaygın olarak kullanılan üç ana yöntem vardır. Kanserli dokunun tümü ya da bir kıs-

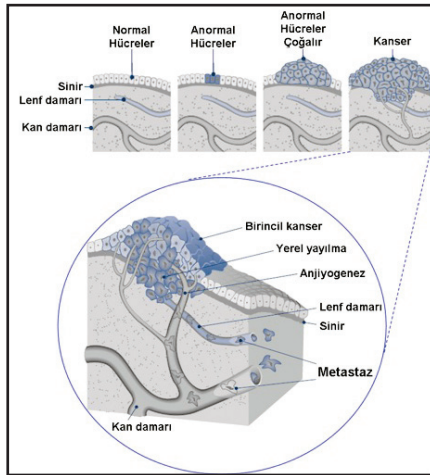


Visual Photos

mı ameliyatla alınabilir. Büyük bir ameliyat geçiren kişilerin iyileşmeleri haftalar ya da aylar sürebildiği gibi ameliyat sonrası tedavi gerektiren ciddi ağrıları da olabilir. Cerrahi müdahale sonrası hastaya gerekli görülürse kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanabilir. Kemoterapi, normal hücrelere olası en az zararı vererek, kanserli hücreleri öldürebilen bir ilaç tedavisi yöntemidir. Genellikle birkaç ay boyunca, iki veya üç haftalık aralarla, birkaç gün uygulanır. Mide bulantısı, kusma, saç dökülmesi, halsizlik gibi birçok yan etkisi vardır. Radyoterapi, ışınla (X-ışını, gamma ışını vb.) tedavi yöntemidir. Vücudun içinden ve dışından ışınlama olarak ikiye ayrılır. Dıştan tedavide, x-ışınları bir makineden doğrudan kanserli organa ve çevresindeki dokuya yönlendirilir. İçten tedavide ise, içine radyoaktif madde konulan kapsüller kişinin vücut boşluğuna, tümörün içine veya çevresine yerleştirilir. Bazı kişilere yalnızca tek bir seans tedavi uygulanırken, bazılarının birkaç seansa ihtiyacı olabilir. Bazı hastalarda radyoterapiden son-

ra yorgunluk, deride kızarıklık ya da yanma hissi, mide bulantısı, kusma ve ishal gibi yan etkiler görülebilir. Ameliyat, kemoterapi ve radyoterapiye destek olarak, bağışıklık sistemini, kanserle savaşma yönünde destekleyici ilaç (immunoterapi) ve hormon tedavileri de yapılmaktadır. Her üç yöntemde de kanserin tekrarlama riski oldukça yüksektir.

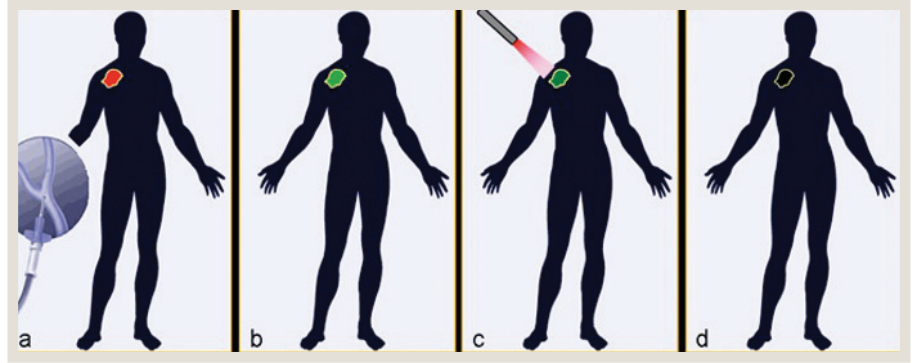
Bu yöntemlere alternatif olabilecek, yan etkisi bu yöntemlere kıyasla yok denecek kadar az olan fotodinamik terapi (PDT) çoğu ülke sağlık kurumu tarafından birçok kanser türünün tedavisi için onaylanıp, 1960'ların başında şekillenmeye başlamıştır. Fotodinamik terapi, 1980'lerin başında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (US-FDA) hematoporphyrin (HpD) türevi olan Photofrin' (PH) isimli ilacın klinik uygulamalarına onay vermesiyle birçok kanserin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Tıpkı bitkilerde sentezlenen klorofil gibi ışığa duyarlılaştırıcı (photosensitizer) PDT ilaçları da belli bir dalga boyundaki ışığa duyarlıdır. Bu



Başlangıçta kanser, olduğu yerde büyür. Bu birincil kanser olarak adlandırılmaktadır. Birincil kanser, belirtilere yol açacak ölçüde büyüyebilir. Bazı kanserli hücreler daha sonra birincil tümörden ayrılarak kan ya da lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölümlerinde yeni kanserler oluşturabilirler. Bu kanserler ikincil kanserler ya da metastaz (yayılma) olarak adlandırılmaktadır.

ilaçların, normal dokuya kıyasla tümörlü dokuda birikme ve korunabilme eğilimleri çok daha fazladır. PDT uygulamalarında kullanılan ışığın dalga boyu genellikle 600-900 nm arasındadır. PDT, ışığa duyarlı-ilacın hastaya damar yoluyla verilmesinin (veya topikal olarak uygulanmasının) ardından bu ilacın tümörlü dokuda birikmesini ve, belli dalga boyundaki ışık ile uyarılarak tümörü yok etmesi ilkesine dayanır.

PDT uygulamalarındaki hücre ölümlü, oluşan fototoksiste sonucu gerçekleşir. Belli dalga boyundaki ışık, ışığa duyarlılaştırıcı tarafından soğurulduğunda gerçekleşen tepkimeler sonucunda, açığa çıkan aşırı reaktif, ve son derece toksik olan singlet oksijen (1O_2), sadece o bölgede nekroz oluşumuna neden olur. 1O_2 ' in dokudaki ömrü çok kısa ($t < 0,05\mu s$) ve yereleldir (yayınım uzunluğu $< 0,02\mu m$). Böylelikle çevre dokuya zarar vermeden tümörlü bölgedeki hücrelerin ölmesi sağlanır. PDT sonucunda açığa çıkan 1O_2 , derişimine göre farklı hücrelere neden olmaktadır. Yüksek derişimlerde hücre ölümüne neden olurken düşük derişimlerde ise tam tersine hücrelerin hayatta kalmalarını tetikleyen proteinleri (COX-2, VEGF, MMPs, AKT) etkinleştirebilmektedir. PDT her ne kadar tümörlü bölgenin yok edilmesini sağlasa da, bu bölge tamamen kanserli hücrelerden arındırılmayabilir, geride kalan birkaç hücre tekrar tümör oluşumuna neden



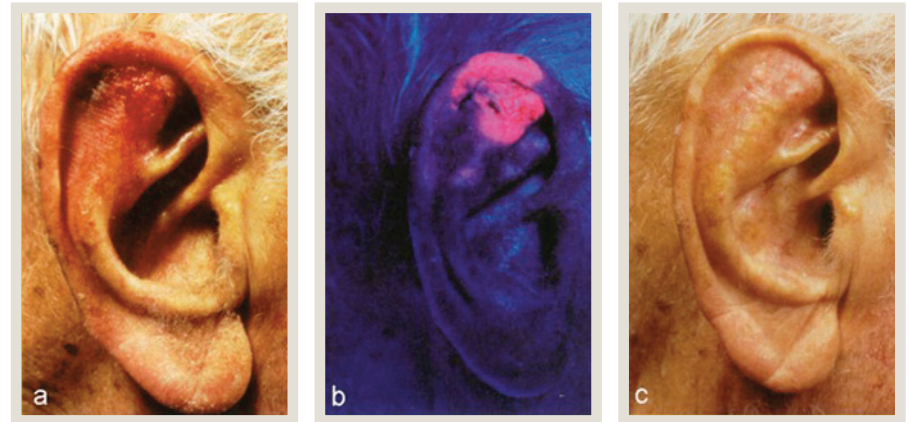
Fotodinamik terapide (PDT) hastaya damar yoluyla verilen (a) ışığa-duyarlı ilaç belli bir süre sonra tümörlü dokuda birikir (b). Daha sonra uygun dalga boyundaki ışıkla uyarılan ilaç (c), kanserli dokunun nekrozuna neden olur (d).

Tablo 1 | Kanser tipi ve tedavide kullanımı onaylanmış ilaçlar (2003) [5]

Hastalık	İlaç	Ülke
Kanser Öncesi		
Aktinik keratonis	Levulan, Metvix	Avrupa Birliği
Barrett Ozofagus	Photofrin	AB, ABD
Servikal displasi	Photofrin	Japonya
Kanser		
Basal-hücre karsinoma	Metvix	Avrupa Birliği
Servikal kanseri	Photofrin	Japonya
Endobronşiyal kanseri	Photofrin	ABD, Kanada, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, İrlanda, Japonya, Hollanda, İngiltere
Özofagus kanseri	Photofrin	ABD, Kanada, Danimarka, Finlandiya, Fransa, İrlanda, Japonya, Hollanda, İngiltere
Gastrik kanseri	Photofrin	Japonya
Kafa ve boyun kanserleri	Foscan	Avrupa Birliği
Papiller mesane kanseri	Photofrin	Kanada

Fotodinamik terapi (PDT) Çin ve Histan'da hematoporfirin ve porfirin karışımlarıyla Rusya'da ise phthalosyanin ile uygulanmaktadır.

Biyofotonik Laboratuvarında lazer doku etkileşimi, beyin cerrahisinde tümör ablasyonlarında kullanılabilecek sıcaklık kontrollü diyet lazer sistemleri tasarımı, optik yöntemlerle doku karakterizasyonu, yara iyileşmelerinde hızlandırıcı etkisi olduğu düşünülen biyostimulasyon (LLLT), fotodinamik terapi (PDT) ile kanser tedavisi, ışık spektroskopisi ile kanser teşhisi, yakın kızılaltı izgeölçümü, beyin etkinlikleri görüntülenmesi, kas metabolizması ölçümleri, dokuda foton yayılımı modellenmesi ve doku histolojisi gibi konular çalışılmaktadır.



(a) Kulak kepeğinde ileri safhada skuamöz hücre kanseri (squamous cell carcinoma). (b) δ -aminolevulinik asit (ALA) ile uyarılmış porphyrinin Wood's light ile ışınması sonucu kiremit-kırmızı renginde flüoresans ışımış lezyon bölgesi. (c) Ayda bir olmak üzere toplam 3 kere tekrarlanan ALA-PDT (20% ALA, $180 Jcm^{-2}$ kırmızı ışık) sonrası kulak kepeesindeki iyileşme. 4 yıllık hasta takibinde tümör tamamiyle iyileşmiş ve tekrar oluşmamıştır [6].

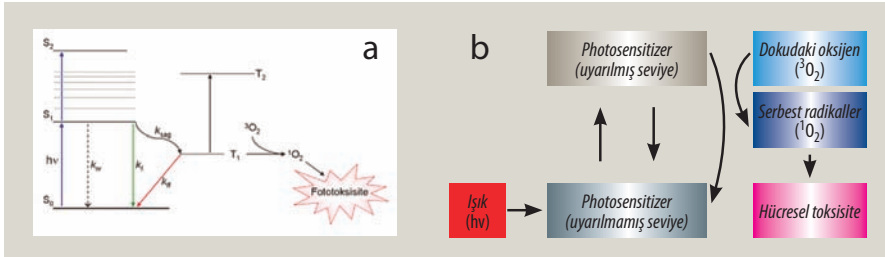
Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, Biyofotonik Laboratuvarında devam etmekte olan PDT çalışmaları Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, Psikobiyoloji Laboratuvarları ve University of Southern California, Keck School of Medicine, Children's Hospital Los Angeles, Radiation Biology Laboratory ile işbirliği içerisinde yürütülmektedir. Hücre kültürü ve hayvanlar üzerinde yaptığımız PDT deneylerinde ışığa duyarlılaştırıcı iki farklı ilaç kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi US-FDA'nın da PDT uygulamalarında kullanılmasına onay verdiği ve klinik tedavide kullanılan PH, diğeri ise yine US-FDA tarafından kalp çıktısının görüntülenmesinde, plazma hacminin hesaplanmasında, oftalmik anjiyografide, kılcal damar mikroskopisinde ve dokudaki nesnelere görüntülenmesinde kullanımı onaylanan indocyanine-yeşildir (ICG).

Yapılan PH-PDT çalışmalarında BT-474 insan meme kanseri hücreleri kullanılmaktadır. Kültür ortamında çoğaltılan hücreler, farelere enjekte edilerek tümör oluşumu sağlanmaktadır. Hayvanlara damar yoluyla verilen PH'in belli bir süre tümörlü bölgede birikmesini bekledikten sonra tümörlü bölge kırmızı renkte (630 nm) ışığı yapan bir

diyet lazeri ile aydınlatılır. Belirli zamanlarda yaşamlarına son verilen hayvanlardan tümörün bulunduğu bölge alınıp, protein analizi ve immünohistolojik yöntemler kullanılarak hücre yaşamsallığını tetikleyen proteinlerin etkinliği gözlenir.

ICG'nin PH'den farklı olarak, ışık ile etkinleştirildiğinde sıcaklık artışına neden olduğu düşünülmekte ve ICG-PDT'nin neden olduğu bu ısı artışını ve hücre yaşamsallığı üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Deneylerde Biyofotonik Laboratuvarı'nda tasarlanan ve üretilen 809-nm diyet lazer kullanılmaktadır. Isı ölçümleri fantom deneyleri ile sıcaklık ölçüm problemleri kullanılarak yapılmaktadır. Kültür deneylerinde ise ICG-PDT'nin MDA-MB231 ve MCF-7 insan meme kanseri hücreleri üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. ICG-PDT'de kullanılan ışığın dalga boyu (805-809 nm) HpD türevlerinde kullanılan ışığa (630-635 nm) kıyasla dokuda daha derinlere ulaşabildiğinden, derin tümörlerin yok edilmesi açısından bir avantaj sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca gün ışığına karşı hassasiyeti daha az olan ICG, tedavi esnasında ve sonrasında hastaların karanlıkta kalma sürelerini de düşürebilir.

<http://www.bme.boun.edu.tr/biophotonics/index.html>



(a) Fotonlar tarafından uyarılmış bir molekülün enerji seviyelerinin basitleştirilmiş çizimi. S_0 , S_1 ve S_2 molekülün singlet (tekil) elektronik seviyelerini simgelemektedir. T_1 ve T_2 ise sırasıyla birinci ve ikinci triplet (üçlül) seviyeleri simgelemektedir. S_1 veya T_1 seviyelerindeki uyarılmış molekülün S_0 seviyesine geri dönüşü ışımali (radiatively) veya ışısız (nonradiatively) olabilir. k_{nr} , k_r ve k_{isc} sırası ile ışısız düşüş, floresans, fosforesans ve sistemler arası geçiş oranlarını sembolize etmektedir. (b) Belli dalga boyunda ışık ile uyarılan ışığa duyarlılaştırıcı (photosensitizer), dokudaki oksijen (3O_2) ile reaksiyona girer ve bu reaksiyonlar sonucunda açığa çıkan singlet oksijen (1O_2) hücresel toksisiteye neden olur.

olabilmektedir. Kanserın PDT ile tedavisinden sonra tekrar oluşmasını engellerebilmek için, hücrelerin hayatta kalmalarını tetikleyen proteinlerin etkinliğinin engellenmesi tekrar tümör oluşumunu önemli ölçüde azaltmaktadır.

PDT tedavi amaçlı kullanımının yanı sıra tanı amaçlı da kullanılabilir. Dermatolojideki uygulamalarında tümörlü bölgeye topikal olarak uygulanan δ -aminolevulinik asit (ALA) deride porphyrin oluşumuna neden olur. Porphyrince zengin tümör dokusu Wood's light adı verilen ışık (370-400 nm) ile aydınlatılınca kiremit-kırmızı renginde floresan ışımaya yapar. Tümörlü bölge sınırları renk far-

kı ile belirlenir. Aynı bölge kırmızı ışık ile tekrar ışıltıldığında ise tümörlü bölge tedavi edilir.

PDT'nin hücre yaşamsallığı üzerindeki etkileri son yıllarda daha detaylı incelenmektedir. Amerika, Asya ve Avrupa'nın birçok ülkesinde PDT'nin kanser tedavisindeki klinik uygulamalarına onay verilmesinden sonra yeni ışığa duyarlılaştırıcı üretme arayışları hız kazanmıştır. İnanıyoruz ki PDT uygulanabilirliğinin kolaylığı, kanser tedavisindeki olumlu sonuçları, yan etkilerinin yok denecek kadar az oluşu ve hasta memnuniyeti ile kemoterapi, radyoterapi ve cerrahiye destek veya alternatif olabilecek bir tedavi yöntemidir.

Kaynaklar

- Pecorino, L., *Molecular Biology Of Cancer: Mechanisms, Targets, and Therapeutics*, Oxford University Press, Oxford, UK, 2005.
- Theakston, F. World Health Statistics 2008, Breast Cancer: Mortality and Screening' France: WHO Press, 2008
- Panno, J., *Cancer: The Role of Genes, Lifestyle, and Environment*, NY Facts On File Inc., New York, USA, 2005.
- Dougherty, T.J., Gomer, C.J., Henderson, B.W. et al, "Photodynamic Therapy," *Journal of the National Cancer Institute*, 90(12): 889-905, 1998.
- Dolmans, D. E., Fukumura, D., Jain, R.K., "Photodynamic Therapy for Cancer," *Nature Reviews Cancer*, 3: 380-387, 2003.
- Patrice, T., "Photodynamic therapy," *Comprehensive Series in Photochemistry and Photobiology* Volume 2, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2003.
- Photofrin, <http://www.photofrin.com/>
- Crescenzi, E., Varriale, L., Iovino, M. et al, "Photodynamic Therapy with Indocyanine Green Complements and Enhances Low-Dose Cisplatin Cytotoxicity in MCF-7 Breast Cancer Cells," *Molecular cancer Therapeutics*, 3(5): 537-544, 2004.
- Fuchs, J., Thiele, J., "The Role Of Oxygen in Cutaneous Photodynamic Therapy," *Free Radical Biology & Medicine*, 24(5): 835-847, 1998.
- Gomer, C.J., Ferrario, A., Luna, M. et al, "Photodynamic Therapy: Combined Modality Approaches Targeting the Tumor Microenvironment," *Lasers Surgery and Medicine*, Apr 10: 1-5, 2006.
- Geldi, C., Bozkulak, Ö., Tabakoglu, H.O., Isci, S., Kurt, A., Gulsoy, M., "Development of a Surgical Diode-Laser System: Controlling the Mode of Operation," *Photomed Laser Surg.* 2006; 24(6):723-9.
- Bozkulak, Ö., Fahrioglu Yamaci, R., Gulsoy, M., "809-nm Diyet Lazerle ICG-PDT", *BIYOMUT-2006*, Ulusal Biyomedikal Mühendisliği Toplantısı, İstanbul.
- Bozkulak, Ö., Wong, S., Luna, M., Ferrario, A., Rucker, N., Gulsoy, M., Gomer, C.J., "Multiple Components of Photodynamic Therapy Can Phosphorylate Akt" *Photochem Photobiol.* 2007; 83(5):1029-33.