

Akciğer Kanserinde Fotodinamik Tedavi

Photodynamic Therapy for Lung Cancer

Tayfun Çalışkan, Oğuzhan Okutan, Dilaver Taş, Zafer Kartaloğlu

Özet

Fotodinamik tedavi (FTD), illüminasyon için kullanılan diyot lazer ile aktive edilen fotosensitizör ilacın hastaya verildiği bir tedavi yöntemidir. Erken evre ve endobronşiyal kritik darlığı olmayan ileri evre akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. FDT uygulaması, etkinliği, komplikasyonları ve endikasyonları kısaca anlatılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Fotodinamik tedavi, akciğer kanseri, endobronşiyal tedavi.

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is a method of treatment in which photosensitizer drug is administered to the patient and activated by diode laser used for illumination. It is used for treatment of advanced lung cancer without endobronchial critical stenosis and for early stage lung cancer. PDT application, efficacy, complications, and indications are briefly explained.

Key words: Photodynamic therapy, lung cancer, endobronchial treatment.

Fotodinamik tedavi (FDT), hedef hücreleri (kanseroz veya prekanseroz) yok etmek için ışığa duyarlı ilaç (fotosensitizör) ile kombine görülebilir dalga boyunda ışık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Uygulaması kolay bir tedavidir ve oldukça güvenilir tümör ablasyon imkânı sağlar. Torasik maligniteler için diğer onkolojik tedaviler ile kombine kullanılabilir. Akciğer kanserinde ilk bronkoskopik FDT, Hayata ve ark. (1) tarafından 1982 yılında uygulanmıştır. Erken evre ve ileri evre, kısmen endobronşiyal obstrüksiyon yapan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde FDT kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1998 yılında onaylanmıştır.

FDT uygulamasında, fotosensitizör (FS) ilaç, işlemde 48 saat önce hastaya verilir. İlaç, özel yoğunluk ve dalga boyundaki illüminasyon ile aktive olur ve ablatif fotodinamik reaksiyon gerçekleşir. İllüminasyon için diyot lazer kullanılır. Işık enerjisi ile fotosensitizör aktive olunca, tip II fotokimyasal reaksiyon meydana gelir ve hücresel sitotoksiteyi düzenleyen reaktif tekil oksijen (1O_2) oluşur. Bir ilacın, FS olması için, oksijen bağımlı tip II reaksiyona neden olması gerekir. FS, ışık salınımı ile enerji kaybeder ve buna floresans denir (2). FDT, tümörün damarsal yapılarına hasar ile ve hücrede apoptozis veya nekroz ile direkt tümör hücre ölümü sağlar (3).

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul

Department of Pulmonology, University of Health Sciences, Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 12.02.2017 **Kabul tarihi (Accepted):** 01.03.2017

İletişim (Correspondence): Tayfun Çalışkan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul

e-mail: drtcaliskan@yahoo.com



FDT, konağın anti-tümör immün yanıtını başlatan, bir inflamatuvar reaksiyonu indükleyebilir (4).

Porfirinler, en iyi bilinen fotosensitizör ilaçlardır. İlaç IV uygulanır ve illüminasyondan 48 saat önce hedef lezyonda ve/veya normal dokuda (cilt, karaciğer ve dalak) konsantre olur. Çevre dokudaki konsantrasyonu minimaldir. İnfüzyondan 5 gün sonra, tekrar infüzyon uygulamadan re-illüminasyon yapılabilir. Porfirin, değişik ışık dalga boylarında (mavi: 400 nm, yeşil: 514 nm, kırmızı: 630 nm) aktive olur. Her lezyon için illüminasyon süresi 10-20 dakikadır. En sık kullanılan iki çeşit porfirin vardır:

a. Porfirin (Porfimer sodyum):

Porfirin 4-8 hafta süreyle, tüm dokularda bulunur. Güneş ışığı nedeniyle, özellikle ciltte aktive olabilir ve istenmeyen fotosensitivite reaksiyonu ve cilt yanıklarına neden olabilir. Hastalar, 8 hafta süreyle gün ışığına çıkmamalı veya koruyucu şapka, gözlük ve eldiven giymelidir. Evdeki aydınlatma ışıklarının zararı yoktur. Sekiz hafta sonunda hasta, bir elinde sınırlı bir alanı güneş ışığına tutar ve bir reaksiyon olmuyorsa, diğer elde tekrarlar ve yine reaksiyon olmazsa koruma sonlandırılır.

b. Mace (Taloporphin, Laserphyrin, Mono-(L)-aspartiklorin e6):

Porfirinin kısıtlılıklarını gidermek için üretilmiştir. Gün ışığına fotosensitivite cilt reaksiyonu 2-3 hafta süre ile görülebilir. Uygulamadan 4 saat sonra aktive olur. Daha uzun illüminasyon dalga boyuna (kırmızı ışık: 664 nm) sahiptir, bu daha kolay doku penetrasyonu sağlayabilir. Japonya'da 2002'de erken evre akciğer tümörlerinde kullanımı onaylanmıştır (5).

İllüminasyon amacıyla porfirin ve Mace için onaylanmış taşınabilir sırasıyla 630 nm dalga boyunda ve 664 nm dalga boyunda diyet lazer kullanılmaktadır. Her ikisi de kırmızı ışık kullanılır ve 0,5-1 cm derinliğe penetre olabilir. Bu nedenle erken invazif veya in situ lezyonların tedavisi yapılabilir. Işık emisyon diyetleri (LED), lazere göre daha ucuz olup, bu amaçla kullanılmaktadır. İllüminasyon, sadece fotosensitizörü aktive etmez, aynı zamanda, hedef lezyonun belirlenmesine yardımcı olur. Bu nedenle, doğru uygulanması, aktivasyon yanında, lezyon ablasyonu ve normal dokunun korunması açısından çok önemlidir. FOB içerisinden uygulanan, diffüzan fiberoptik prob, lezyon içerisine uygulanabilir (Şekil 1). Derinden yüze doğru uygulama ile normal doku hasarını azaltır (3).

Uygulamada, diyet lazer FOB ile uygulanır. İllüminasyon, direkt görüntüleme ile yapılmalıdır. Lezyon boyutuna göre illüminasyon birkaç seansta uygulanabilir. Kan, kırmızı ışığı absorbe ettiği için, başarılı bir FDT için hemostaz önemlidir. Bu işlemden 24-48 saat sonra, nekrotik ve

potansiyel olarak tıkaçıcı doku artıklarını temizlemek için takip bronkoskopisi yapılır (Şekil 2).



Şekil 1: Akciğer kanserine bağlı endobronşiyal lezyonu olan hastada diffüzan prob ile illüminasyon uygulaması. (Dr. Septimiu Murgu'nun arşivinden ve izniyle kullanılmıştır).



Şekil 2: İllüminasyondan 2 gün sonra, hedef lezyonda nekrotik debris. (Dr. Septimiu Murgu'nun arşivinden ve izniyle kullanılmıştır).

FDT, erken evre ve ileri evre akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Tablo 1). McCaughan ve ark. (6) tarafından 18 hastaya, akciğer tümörüne bağlı obstrüksiyonu azaltmak için FDT kullanılmıştır. Hastaların %40'da bir ay sonra görülebilir tümör saptanmamış ve %57'sinde darlık %50'den fazla azalmıştır. Hastaların %60'den fazlasında, klinik iyileşme ve performans skorlarında artış saptanmıştır (6). Bir başka çalışmada, semptomatik ve endobronşiyal akciğer lezyonları olan 133 (89'u KHDAK) hastaya FDT uygulanmıştır. mMRC dispne skalasına göre, hastaların %74'de dispnede anlamlı iyileşme sağlanmıştır (7). Prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, FDT (N=14 hasta) ve Nd: YAG lazer (N=17 hasta) karşılaştırılmıştır. FDT ile tedavi edilen hastalarda, semptomatik iyileşme daha kalıcı, daha uzun süreli ($p = 0.03$) ve ortalama sağ kalım daha yüksek saptanmıştır ($p = 0.007$) (8). FDT, eksternal radyoterapi ve brakiterapi ile kombine kullanılabilir. Büyük endobronşiyal lezyonu olan 32

KHDAK hastası, brakiterapiden 6 hafta sonra FDT ile tedavi edilmiştir. Hastaların %81'inde lokal kontrol, %94'ünde uzak metastaz olmadan sağ kalım ve %100'ünde 24 aylık takipte sağ kalım sağlanmıştır (9). FDT ile erken evre akciğer kanseri tedavisinde, tam yanıt oranı %30-100, en azından çoğu serilerde %80 saptanmıştır (10). Ancak hastaların 1/3'ünde iki tedavi, bazılarında üç tedavi gerekmiştir. Kısmi yanıt olanlarda, uygunsa diğer tedaviler (rezeksiyon veya radyoterapi) düşünülebilir.

Tablo 1: FDT Endikasyonları (10, 16).

İleri Evre Akciğer Kanseri:
• Santral bronş obstrüksiyonu veya stenozu nedeniyle dispne
• Obstrüktif pnömoni veya atelektazi varlığı
• FDT sonrası yaygın cerrahi olasılığı
• FDT sonrası rezeksiyon hacminin azalma olasılığı
• Radyoterapi sonrası rekürrens
• Kemoterapi ile kombine olarak hayat kalitesinin idamesi
Erken Evre Akciğer Kanseri (görüntülemeye görünmeyen, endoskopik olarak görülebilen)

Furukawa ve ark. (11) 94 hastada, 114 santral erken evre akciğer kanseri lezyonuna FDT uygulamıştır. Tam yanıt oranı; lezyon <1 cm ise %93, ≥ 1 cm ise %58, ($p < 0.001$), <1 cm olup başlangıçta tam yanıt olanlarda, rekürrens %12 saptanmıştır. Tümör <1 cm ise daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Histolojik olarak düşük-orta atipi ile olan rekürrenslere, ilave FDT ile başarıyla tedavi edilmiştir. 5 yıllık sağ kalım için tümör boyutu ile değişmemiştir (%58 ve %59) (11).

FDT uygulanacak hastalarda, tümörün derinliği ve kartilaj invazyonu varlığı radyal endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile değerlendirilebilir. Miyazu ve ark. (12) çalışmalarında, FDT adayı olan santral yerleşimli erken evre akciğer kanserli hastalarda, bu amaçla EBUS kullanılmış ve konvansiyonel bronkoskopi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile kıyaslanmıştır. FDT uygulanacak hastalarda EBUS'un yararlı olduğu ve FDT etkinliğini arttırdığı saptanmıştır.

FDT dışında erken evre akciğer kanserlerinin tedavisinde, brakiterapi, kriyoterapi ve elektrokoter kullanılmaktadır. Fraksiyonel brakiterapi, özellikle performansı ve kardiyovasküler durumu kötü, cerrahiye uygun olmayan hastalarda ve radyolojik olarak saptanan <3 cm boyutunda ve derin invazyonu olan lezyonlarda uygulanmaktadır (13).

Pahalı bir tedavidir ve fatal hemoptizi, pnömotoraks, kardiyak aritmi ve fistül gibi komplikasyonları vardır. Kriyoterapi, özellikle <3 mm derinlikte invazyonu olan ve kıkırdak invazyonu olmayan yüzeysel lezyonlarda başarılı bir tedavi alternatifidir (13). Erken evre akciğer kanserli hastalarda %91 tam yanıt oranı sağlanmıştır (14). Tedavi alanının dar olması ve etkisinin yüzeysel olması sınırlılıklardır. Termokoagülasyon uygulaması, ağır displaziden invazif karsinoma kadar birçok lezyonda kullanılmıştır. Tedavi başarısı %80'dir, ancak kanama komplikasyonu vardır (13).

İleri (N=636 hasta) ve erken (N=517 hasta) evre akciğer kanserli hastalarda FDT etkinliği, mortalite, morbidite, sağ kalım ve semptomatik etkinlik şeklinde değerlendirilmiştir (15). Her iki grupta da işleme ait mortalite saptanmamıştır. İleri evre hastaların %5-28'inde cilt sensitivitesi saptanmış, %18'inde fatal olmayan hemoptizi ve %2,2'sinde fatal hemoptizi ortaya çıkmıştır. Her iki grupta semptomatik etkinlik %100 ve ileri evre kanserli hastalarda, performans skalası düşük olanlarda beklendiği gibi 5 yıllık sağ kalım daha düşük saptanmıştır. Erken evre in situ tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %90 ve tam remisyon/yanıt hastalarında %70 bulunmuştur (15).

FDT komplikasyonları; güneş ışınlarına duyarlılık nedeniyle, 8 hafta içerisinde cilt yanıkları riski, kanama, bronkoplevral fistül (geç doku nekrozu nedeniyle), havayolu obstrüksiyonu (nekrotik tümör, kanama), skar gelişimi ve subepitelyal fibrozisdir. Pahalı bir tedavi yöntemidir. FDT uygulanacak ileri evre endobronşiyal lezyonu olan hastalarda, vasküler invazyon iyi değerlendirilmelidir. Hastalar, bronkoplevral fistül gelişim riski nedeniyle yakın takip edilmelidir.

Sonuç olarak; FDT, kritik havayolu darlığı olmayan hastalarda, tümörün azaltılması için ve özellikle tümör çapı ≤ 1 cm olan ve görüntülemeye ekstrasbronşiyal tutulum kanıtı olmayan erken evre akciğer kanserlerinin küratif tedavisinde kullanılmaktadır (10,16). FDT, ayrıca cerrahi veya radikal radyoterapiye uygun olmayan hastalarda, lokal endobronşiyal hastalık için, rekürren akciğer kanserlerinin küratif tedavisinde düşünülmelidir (10,16).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - T.Ç., O.O., D.T., Z.K.; Tasarım ve Dizayn - T.Ç., O.O., D.T., Z.K.; Denetleme - T.Ç., O.O., D.T., Z.K.; Kaynaklar - ; Malzemeler - T.Ç., Z.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme - O.O., D.T.; Analiz ve/veya Yorum - T.Ç.,

Z.K.; Literatür Taraması - O.O., D.T.; Yazıyı Yazan - T.Ç., O.O., D.T., Z.K.; Eleştirel İnceleme - O.O., Z.K.

KAYNAKLAR

1. Hayata Y, Kato H, Konaka C, Ono J, Matsushima Y, Yoneyama K, et al. Fiberoptic bronchoscopic laser photoradiation for tumor localization in lung cancer. *Chest* 1982; 82:10-4. [\[CrossRef\]](#)
2. Simone CB 2nd, Friedberg JS, Glatstein E, Stevenson JP, Sterman DH, Hahn SM, et al. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2012; 4:63-75. [\[CrossRef\]](#)
3. Allison R, Moghissi K, Downie G, Dixon K. Photodynamic therapy (PDT) for lung cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2011; 8:231-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Moffatt-Bruce S. The immunobiology of photodynamic therapy: the potential for therapeutic intervention in lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(Suppl 2): S27-30. [\[CrossRef\]](#)
5. Chiaviello A, Postiglione I, Palumbo G. Targets and mechanisms of photodynamic therapy in lung cancer cells: a brief overview. *Cancers (Basel)* 2011; 3:1014-41. [\[CrossRef\]](#)
6. McCaughan JS Jr, Williams TE Jr, Bethel BH. Photodynamic therapy of endobronchial tumors. *Lasers Surg Med* 1986; 6:336-45. [\[CrossRef\]](#)
7. Minnich DJ, Bryant AS, Dooley A, Cerfolio RJ. Photodynamic laser therapy for lesions in the airway. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:1744-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Diaz-Jiménez JP, Martínez-Ballarín JE, Llunell A, Farrero E, Rodríguez A, Castro MJ. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 14:800-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Freitag L, Ernst A, Thomas M, Prenzel R, Wahlers B, Macha HN. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma. *Thorax* 2004; 59:790-3. [\[CrossRef\]](#)
10. Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, Munavar M, et al. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011; 66(Suppl 3): iii1-21. [\[CrossRef\]](#)
11. Furukawa K, Kato H, Konaka C, Okunaka T, Usuda J, Ebihara Y. Locally recurrent central-type early stage lung cancer <1.0 cm in diameter after complete remission by photodynamic therapy. *Chest* 2005; 128: 3269-75. [\[CrossRef\]](#)
12. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Kanoh K, Kohno N. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:832-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Guibert N, Mhanna L, Droneau S, Plat G, Didier A, Mazieres J, et al. Techniques of endoscopic airway tumor treatment. *J Thorac Dis* 2016; 8:3343-60. [\[CrossRef\]](#)
14. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001; 120:26-31. [\[CrossRef\]](#)
15. Moghissi K, Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer? *Eur Respir J* 2003; 22:535-41. [\[CrossRef\]](#)
16. Kato H. Our experience with photodynamic diagnosis and photodynamic therapy for lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(Suppl 2):S3-8. [\[CrossRef\]](#)