

Kanser Tanı ve Görüntülenmesinde Nanopartiküller

Doç. Dr. Emrah Şefik Abamor

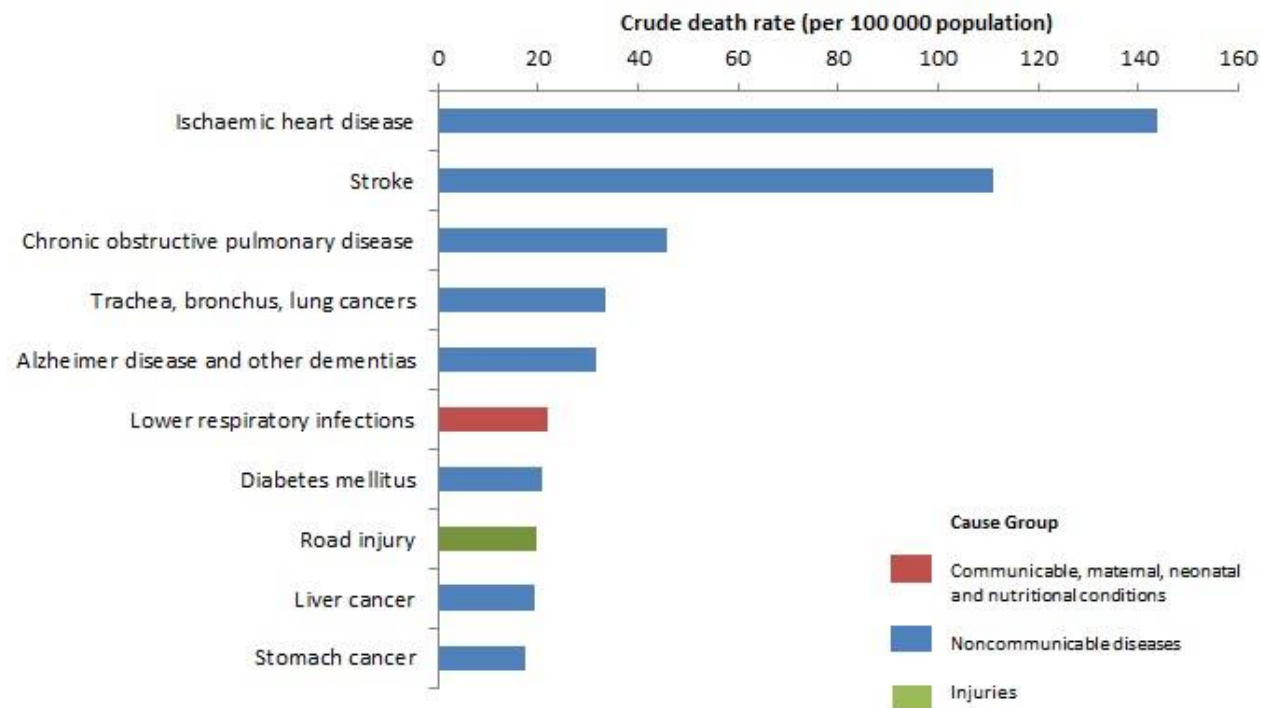
Kanser

Kanser, hücre büyüme ve bölünmesini kontrol eden genlerin hasar görmesi ile ortaya çıkan kritik ve kompleks bir hastalıktır.

Kanserin en önemli tanımsal özelliği, vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan ve diğer organlara yayılabilen anormal hücre bölünmeleridir.

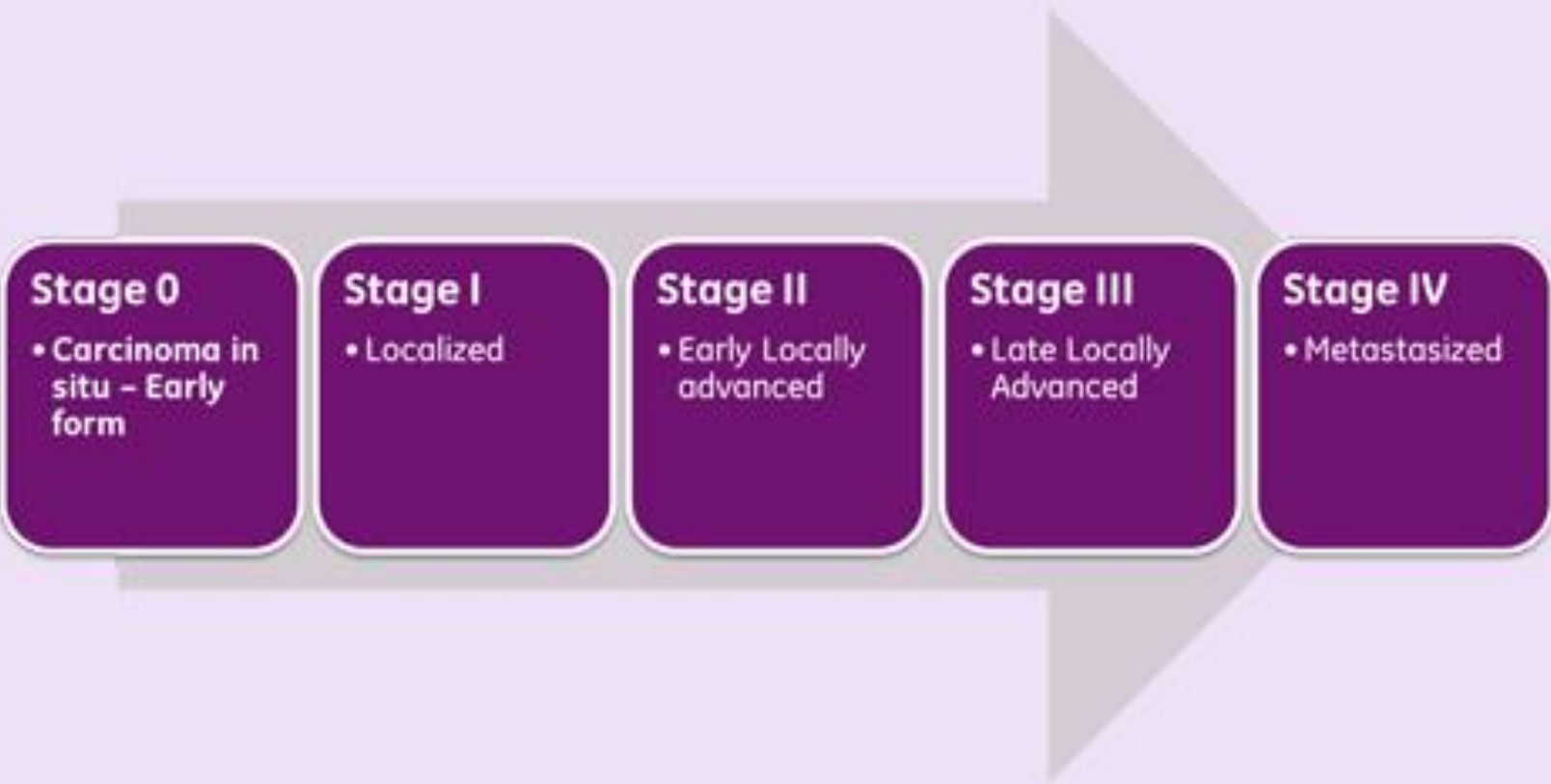
Anormal bölünen hücre topluluğu, çevrelediği doku veya organı baskılayarak dokunun veya organın işlevini yerine getirmesini engeller.

Top 10 causes of deaths in upper-middle-income countries in 2016



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
World Bank list of economies (June 2017). Washington, DC: The World Bank Group; 2017 (<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>).

Stages of Cancer



```
graph LR; S0[Stage 0] --> S1[Stage I]; S1 --> S2[Stage II]; S2 --> S3[Stage III]; S3 --> S4[Stage IV];
```

Stage 0

- Carcinoma in situ – Early form

Stage I

- Localized

Stage II

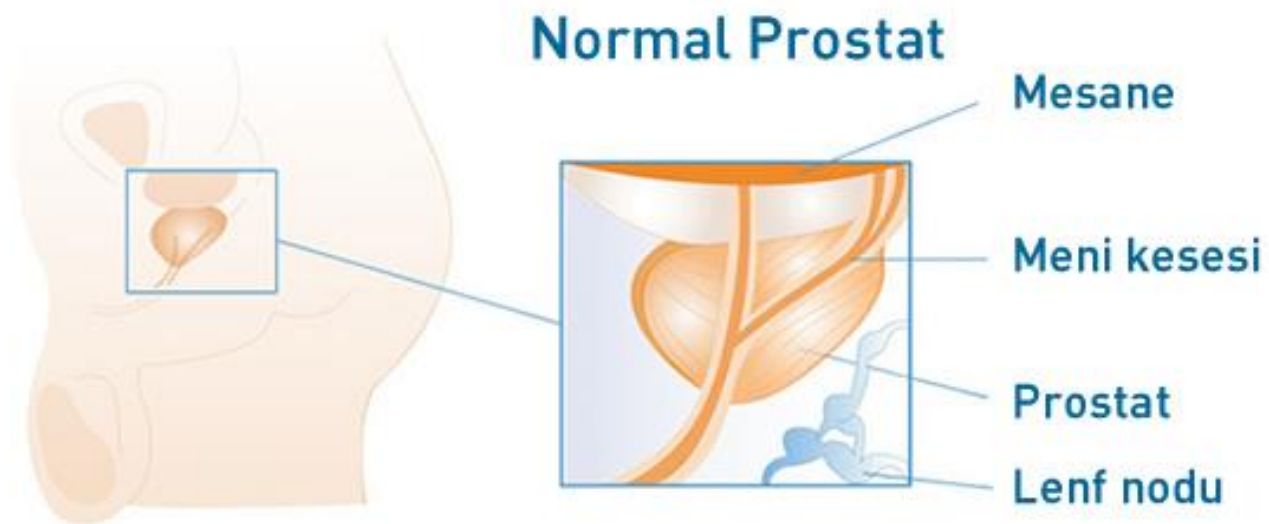
- Early Locally advanced

Stage III

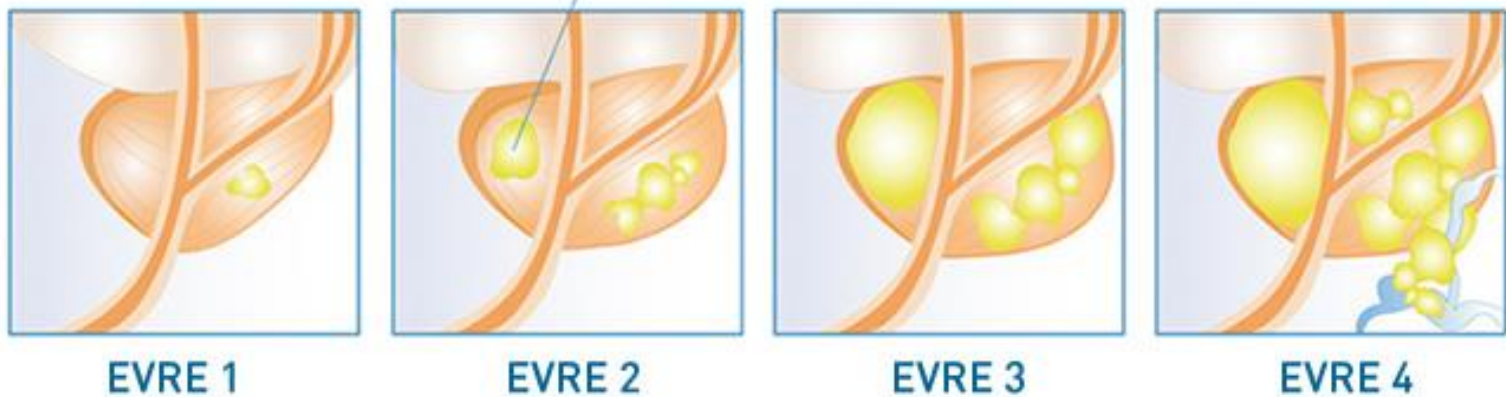
- Late Locally Advanced

Stage IV

- Metastasized



KANSER



PROSTATE CANCER STAGES

- | | |
|------------------|---|
| Stage I | - the cancer is small and only in the prostate |
| Stage II | - the cancer is larger and may be in both lobes of the prostate but is still confined to the prostate |
| Stage III | - the cancer has spread beyond the prostate to close by lymph glands or seminal vesicles |
| Stage IV | - the cancer has spread to other organs such as the bone and is referred to as metastatic cancer. If prostate cancer spreads, or metastasizes, to the bone, you have prostate cancer cells in the bone, not bone cancer |

For a detailed description of each stage, see the information at the bottom of the page.
Detailed Staging, adapted from www.cancer.gov.

Kanserin Tanısında Kullanılan Klasik Yöntemler



BİYOPSİ



GÖRÜNTÜLEME



LABORATUVAR
TETKİKLER

Biyopsi

- **Biyopsi:** potansiyel olarak kanserli bir lezyondan doku örneği almayı ve örneği patoloji laboratuvarına göndermeyi içerir. Tanı tekniklerinde uzmanlaşmış bir patolog daha sonra hücreleri kanser belirtileri açısından inceleyecektir.
- Biyopside en sık tercih edilen yöntemler;
- - **ince iğne biyopsisi:** örneğin tiroid nodüllerinde
- - **trucut (kalın iğne) biyopsisi:** en sık kullanılan yöntemdir; meme, akciğer vb tümörlerde tercih edilir
- - **eksizyonel biyopsi (cerrahi ile tümörün çıkarılması):** örneğin [lenfoma](#) şüphesinde lenf nodunun çıkarılması

Radyolojik incelemeler (görüntüleme)

- Onkolojik görüntüleme yöntemleri, vücuttaki kanserli lezyonların tanımlanmasına yardımcı olur.
- Onkolojide sık kullanılan radyolojik yöntemler:
 - bilgisayarlı tomografi (BT),
 - ultrason (USG),
 - manyetik rezonans (mr, MR)
 - PET-tomografi görüntülemedir.

Laboratuvar testi

- Kanserli hücreler bazı moleküllerin kan değerini yükseltebilir. Bir doktor bu bileşikleri kontrol etmek için kan, idrar, balgam veya diğer vücut sıvılarını alabilir.
- Laboratuvar testleri çok nadiren kanser teşhisi için kullanılır birincil yöntemdir. Bununla birlikte, diğer hastalıkları dışlamak ve tanıyı doğrulamak için önemli olabilirler.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

- Bilgisayarlı tomografi, vücudun çevresinde dönerek x-ışınları ile çeşitli açılardan resimler alabilen bir makinedir. İşlemi takiben alınan resimler bir bilgisayar aracılığı ile birleştirilir ve ayrıntılı kesitsel görüntüler elde edilir.



Bilgisayarlı Tomografi

- Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile tümörün boyutları, şekli ve bulunduğu yer
- Büyümüş olan lenf düğümleri
- Aynı zamanda karaciğer, böbrek üstü bezleri, beyin ve akciğer kanserinin yayılabileceği diğer iç organlardaki kitlelerde taranabilir

Manyetik Rezonans görüntüleme (MRI)

- Güçlü manyetik ve radyo dalgaları ile birlikte bir bilgisayar kullanılarak ayrıntılı kesitsel görüntüler elde edilir.
- Bilgisayarlı tomografinin aksine, manyetik rezonans incelemesinde **x-ışınları kullanılmaz**. Bu nedenle radyasyon tehlikesi yoktur.



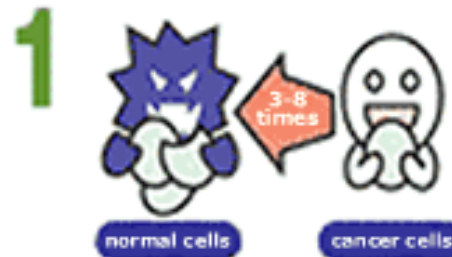
Klasik Yöntemler

- Kanser teşhisinde kullanılan klasik yöntemlerde, X-Ray ve/veya CT taramalar ile organlardaki büyümeler ve değişimler tespit edilir.
- Şüpheli durumlarda biyopsi yapılarak kanser teşhisi netleştirilir.
- Bu yöntemlerle erken teşhis çok mümkün olmamaktadır.

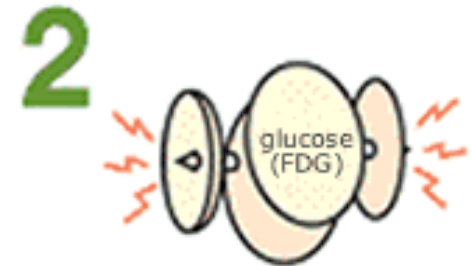
Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

- Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Kanserli dokularda toplanan, şeker molekülüne bağlanmış düşük doz radyoaktif bir madde kullanılır.
- Kanser tanısından ziyade, saptanan kanserin evrelendirmesinde kullanılmaktadır.

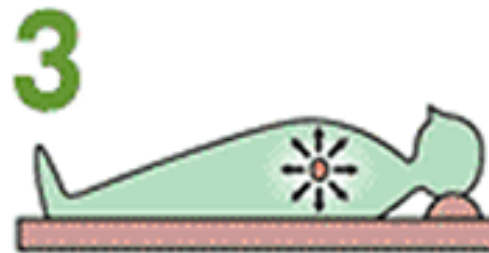
Pozitron Emisyon Tomografi (PET)



Cancer cells have a glucose concentration 3-8 times that of normal cells.



Signal-emitting positrons are synthesized with glucose (FDG).



The positron mixture is injected into the body. The glucose concentrates around any cancer cells.



A PET scan detects a cancerous growth before it has taken shape.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

PET Soliter pulmoner nodullerin saptanması

Benign-malign lezyon ayırımı

Metastatik lezyonların saptanması

Malignite derecesinin saptanması

Tedaviye cevabın değerlendirilmesi

Fibrozisle kalıntı tümörün ayrımında

Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

- PET görüntülemede kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan C (karbon), O₂ (oksijen), F (flor), N₂ (azot) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır

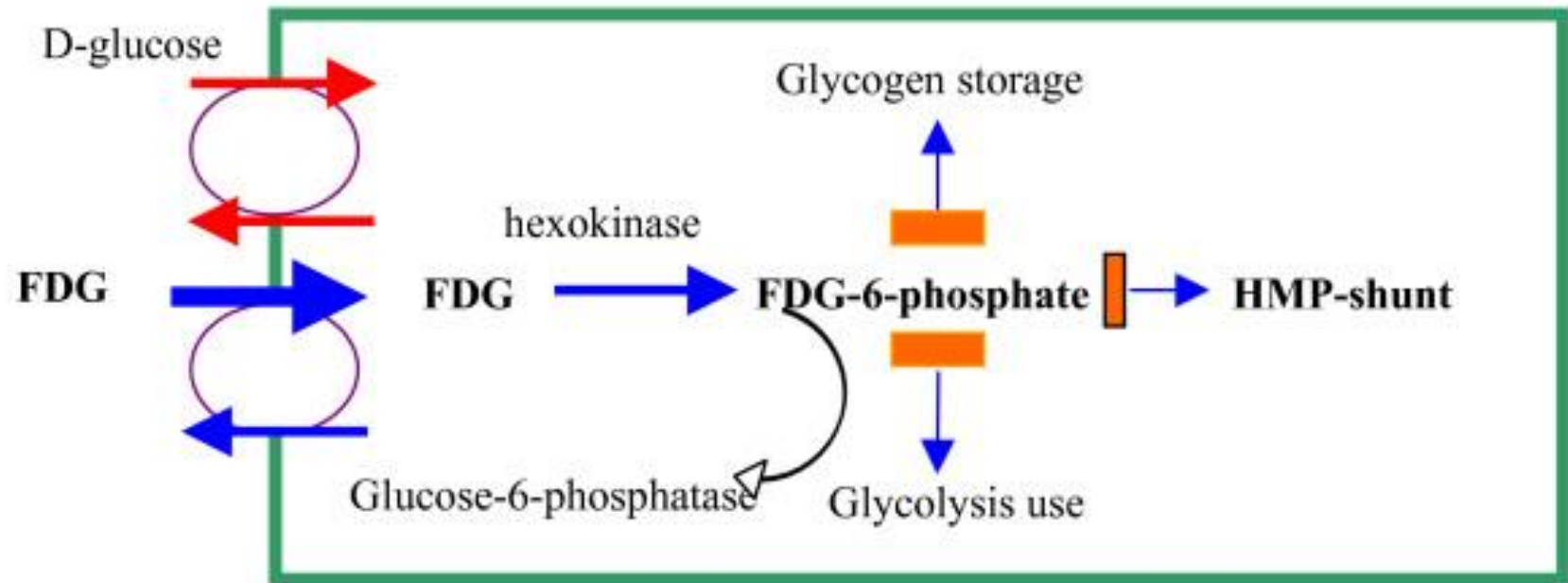
PET Görüntüleme

- Radyoaktif olmayan karbon, azot, oksijen ve flor molekülleri ile aynı fizyolojik ve metabolik yolları izleyen bu moleküller saldıkları uygun enerjideki ışınlar sayesinde vücut içerisinde takip edilebilmekte ve dahil oldukları fizyolojik ve metabolik yolların moleküler düzeyde görüntülenmesine olanak sağlamaktadır

Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

- Flor-18 işaretli florodeoksiglukoz (FDG), çoğu malign hücreler tarafından hızla metabolize edilerek seçici olarak alınan ve meme, kolorektal, özofagus, baş ve boyun kanserleri, melanomlar ve lenfomalar dahil olmak üzere birçok kanserin evrelemesi için klinik olarak onaylanmış bir glikoz analogudur.

Metabolik Yolağı



Klasik Tanı Yöntemlerinin Dezavantajları

Klasik teşhis yöntemlerinde karşılaşılan çeşitli problemler, bu yöntemlerin verimliliğini azaltır.

En önemli problemler spektrum aralığının sınırlı oluşu; penetrasyon derinliğinin yeterli olmayışı, hedef hücrelere tam olarak odaklanılamaması ve sinyal / gürültü oranının (SNR) düşük olmasıdır

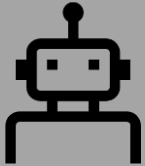
Klasik Tanı Yöntemlerinin Dezavantajları

- Daha kesin anatomik ve fonksiyonel bilgileri elde etmek için normal doku ile anormal lezyonları ayırt etmek için **tıbbi görüntüleme kontrast ajanları** kullanılır.

Klasik Tanı Yöntemlerinin Dezavantajları



Geleneksel klinik görüntüleme kontrast ajanları için, tümör tespiti, görüntüleme donanımı tarafından oluşturulan uzamsal çözünürlük ile sınırlıdır.



Günümüzde kullanılan tıbbi görüntüleme kontrast ajanları çoğunlukla hızlı metabolizma gösteren ve spesifik olmayan dağılıma ve potansiyel istenmeyen toksisiteye sahip küçük moleküllerdir.

Moleküler Görüntüleme

- Moleküler görüntüleme, hücresel fonksiyonun görselleştirilmesi için moleküler problemlerin geliştirilmesi, karakterizasyonu ve hücresel /moleküler seviyedeki canlı organizmalardaki moleküler işlemlerin hücrelere zarar vermeden ölçülmesi anlamına gelir.
- Son yıllarda nanopartiküllerin moleküler görüntülemedeki kullanım potansiyelleri büyük ilgi gören bir çalışma konusunu oluşturmaktadır

Nanopartiküller- Avantajlar



Nanometre çapında boyut,



Eşsiz fiziksel, kimyasal ve mekaniksel özellikler



Yüksek yüzey alanı/hacim oranı



Işın absorblama ve emisyon özelliklerinin kontrol edilebilmesi .



Yüzey modifikasyonu

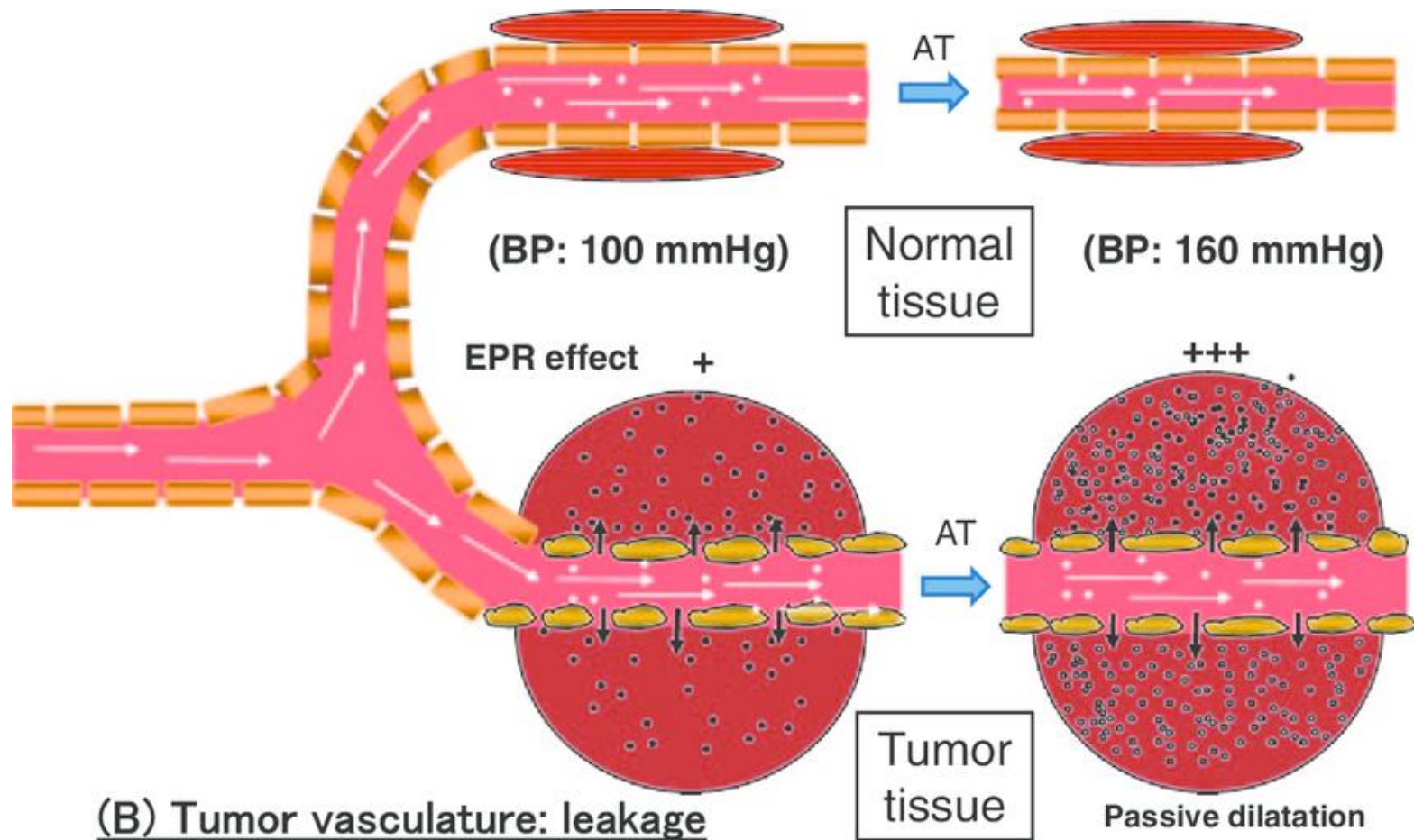
EPR Etkisi

- EPR (enhanced permeability retention-arttırılmış geçiş ve alıkonma) etkisi ile ilaç aktarımı “pasif hedefleme” olarak adlandırılır
- Tümörlerin birçoğundaki damarsal geçirgenlik artan besin ve oksijen ihtiyacı sebebiyle daha yüksektir.
Normal damar yapılarında 2 nm’den büyük moleküller sıkı bağlantılar nedeniyle endotel hücreler arasından geçemezler.

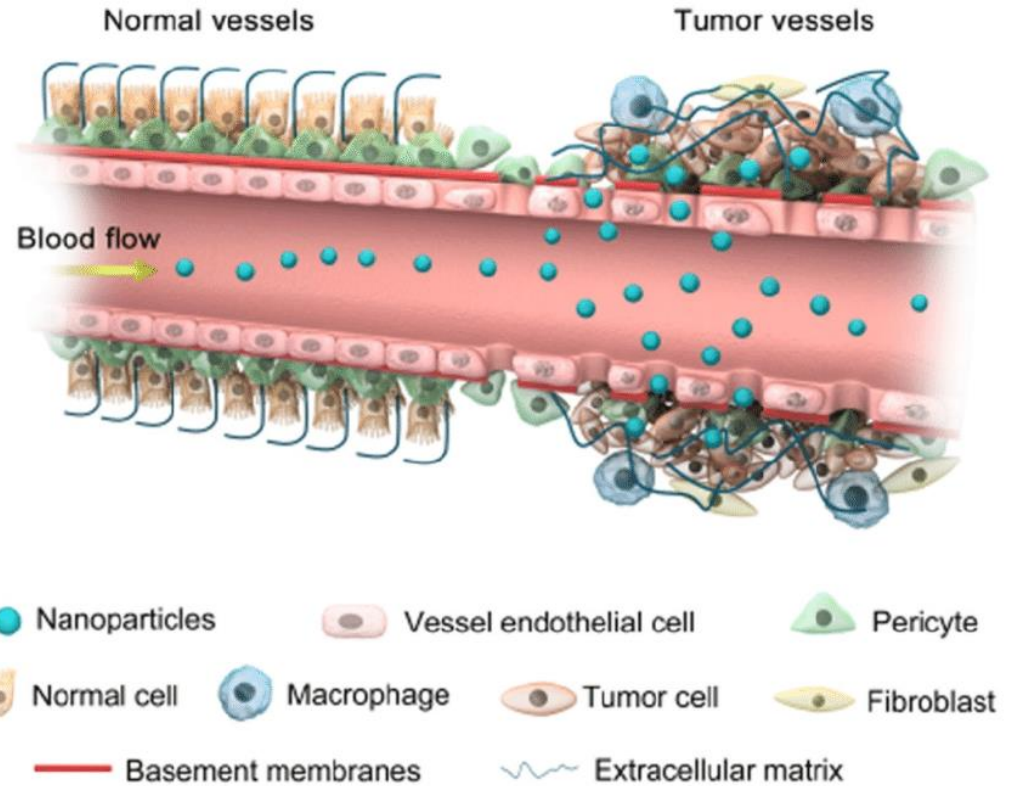
EPR Etkisi

- Tümör bölgesinde ise, bu sıkı bağlantı bölgeleri bozulduğundan dolayı, 10-500 nm arası boyuttaki makromoleküller dokuya geçebilir ve tümör dokusunda birikir.
- Bunun yanı sıra, bu bölgelerde bozulmuş lenfatik boşaltım nedeniyle de biriken moleküllerin sistem dışına çıkması zorlaşır.

EPR Etkisi



EPR Etkisi



Nanopartiküller ve Görüntüleme

- Küçük boyutları sayesinde, nanopartiküller yüksek EPR etkisi gösterirler ve içerdikleri kontrast ajanın tümör içerisinde yüksek konsantrasyonda bulunmasına katkı sağlarlar

Nanopartiküllerin Boyutu

- Nanopartikülün tüm özellikleri arasında, boyut, tümör görüntüleme için özellikle önemli bir rol oynar.
- Boyut nanopartikülün biyolojik dağılımını, kan dolaşımındaki yarı ömrünü, hücresel alımını, tümör alımlarını ve hedeflemeyi önemli ölçüde etkileyen bir faktördür.

Nanopartikül Boyutu

- Ortalama böbrek filtrasyon por çapının 10 nm olması nedeniyle, 10 nm'den küçük boyutlara sahip nanopartiküller renal atılım sistemi tarafından hızla temizlenir.

Pasif Taşıma

- 100 nm'den büyük olan nanoparçacıklar ise makrofajlar tarafından kolayca tanımlanır ve lenf düğümleri, karaciğer, dalak ve akciğer gibi mononükleer fagosit sistemi (MPS) olan organlarda birikir.

Pasif Taşıma

- Ayrıca, birçok çalışmada 10 ila 60 nm arasında boyuta sahip nanoparçacıkların pasif şekilde hücreler tarafından hücre alımının gerçekleştiği gösterilmiştir.

Aktif Hedefleme

- Pasif hedefleme stratejilerine ek olarak, nanopartiküllerin yüzeyi hücre reseptörlerini hedef alan çeşitli ligandlarla kaplanabilir.
- Böylece tümör hücrelerine penetre olan kontrast madde miktarı arttırılabilir

Aktif Hedefleme

- Örneğin, yüzeyi prostata spesifik bir membran antijen RNA aptamer ile kaplanmış altın nanopartiküllerin prostat kanseri hücre görüntülemesi için daha yüksek bir BT yoğunluğu gösterdiği tespit edilmiştir.

Photo thermal therapy

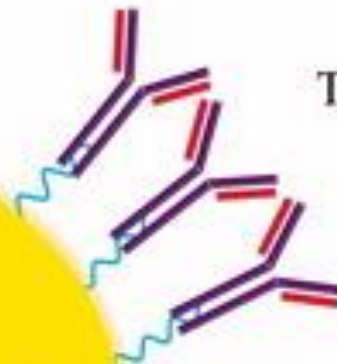
$h\nu$



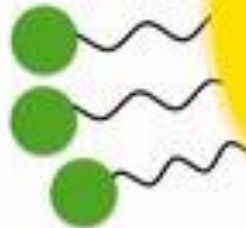
Nucleic acid delivery



Targeting



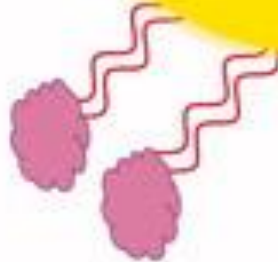
Dye for imaging



Drug Delivery



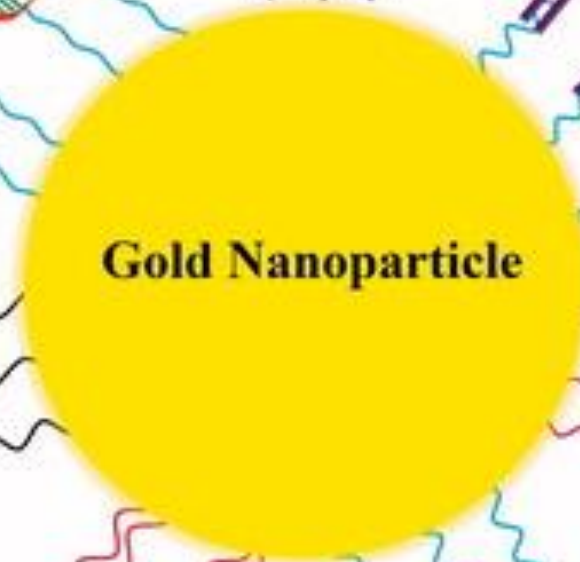
Adjuvant



Toxin or Microbial agent removal

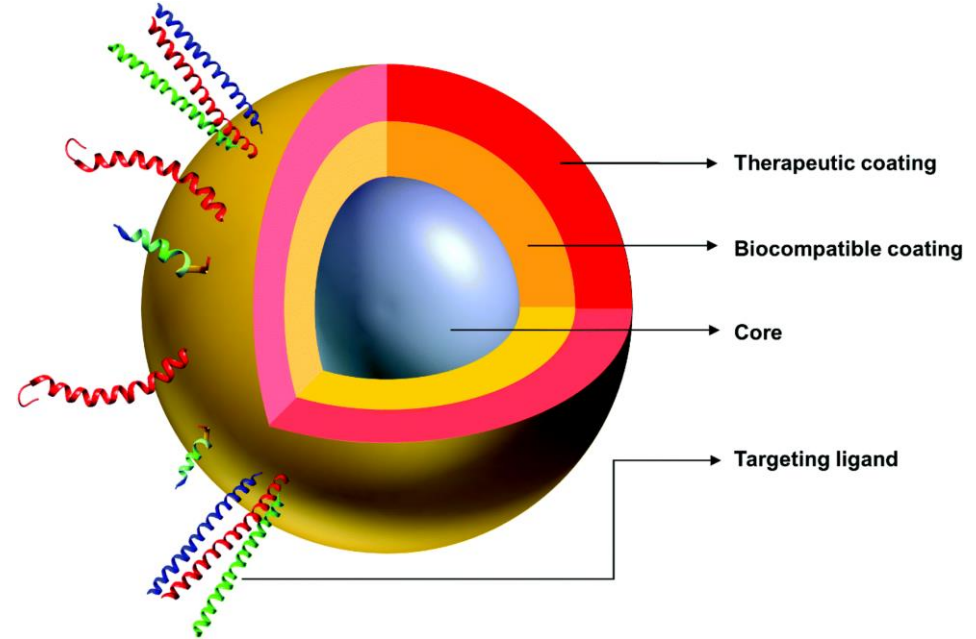


Gold Nanoparticle



Aktif Hedefleme

- Benzer şekilde, yüksek afiniteli bir anti-EGFR antikoru ile yüzeyi modifiye edilmiş süper paramanyetik demir oksit (SPIO) nanopartiküllerinin, Manyetik rezonans (MRI) ile akciğer tümörlerini hedef aldığı gösterilmiştir.



İç Uyarıcılar

pH,

Sıcaklık,

Enzim Aktivitesi

Redox gradienti

Dış Uyarıcılar



IŞIK



MANYETİK ALAN



SES DALGASI

Nanopartiküllerin
Kanser Tanısında
Kullanımları

3 farklı yol ile olabilir

- Direkt kontrast ajanı olarak kullanılabilirler
- Kontrast ajanını taşıyıcı rol üstlenebilirler
- Klinik örneklerde tümör biyomarkerlerinin tespitinde rol oynayabilirler

Floresans Görüntülemede Nanopartiküllerin Kullanımı

- Floresan görüntüleme teknolojisi, özellikle kızılötesi floresan (NIRF) görüntülemede, mikroskobik düzeyde hastalık teşhisi için en yüksek uzamsal çözünürlüğü sağlayabilir. Görünür ışıkla karşılaştırıldığında, NIRF daha derin doku penetrasyonu ve daha az non-spesifik doku oto floresanı avantajlarına sahiptir.

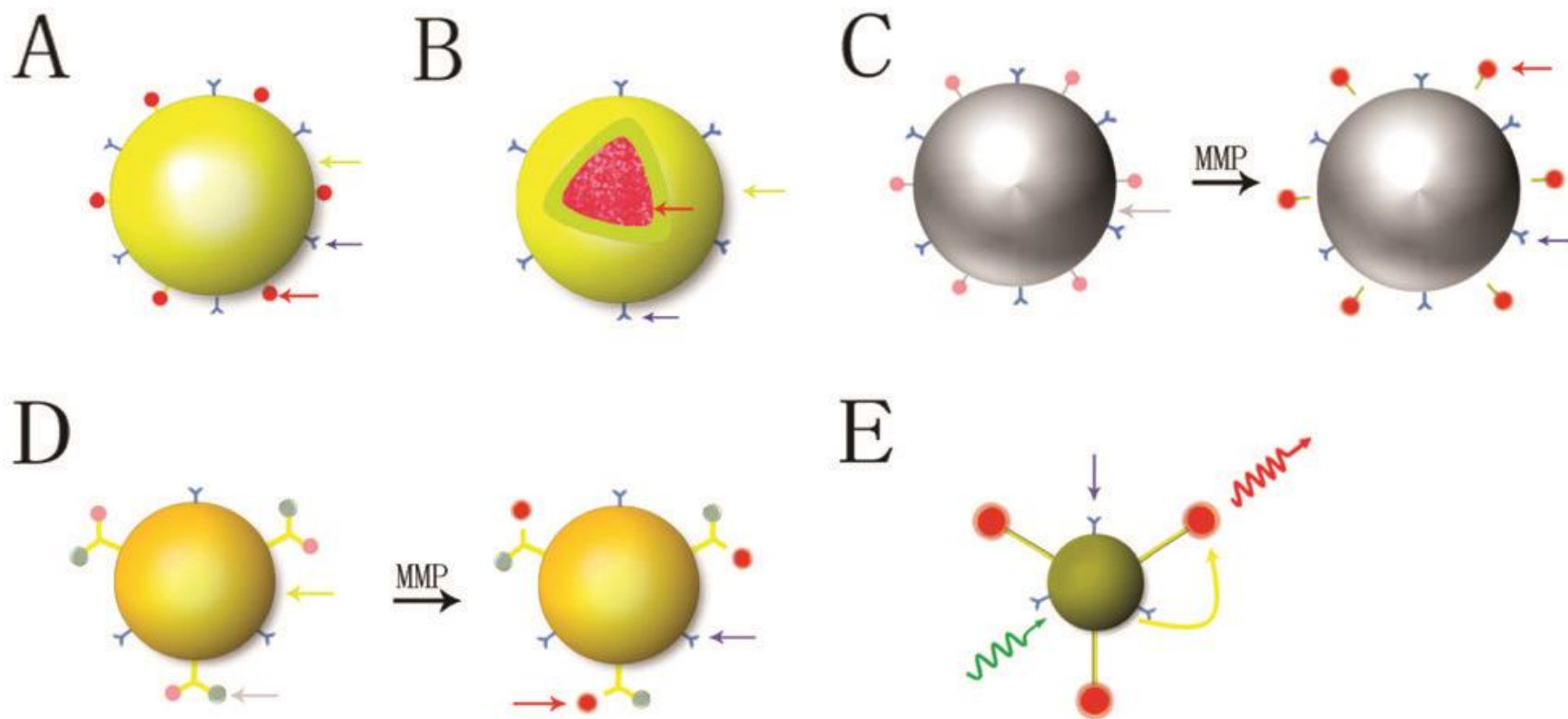


Fig. 3 Different structure and composition of nanoparticles in fluorescence biomedical imaging. A: Vector type; B: core-shell structure of NP; C: NP as a quencher; D: NP connected with fluorophore and quencher, E: Förster resonance energy transferred imaging NP (yellow arrow: nanoparticle; red arrow: fluorescent dye; blue arrow: ligand; grey arrow: quencher; yellow curve arrow: energy transfer; green curve arrow: excitation light; red curve arrow: emission light; MMP: matrix metalloproteinase).



Quantum Dots

- Boyutları neredeyse 10 nanometre olan tipik bir çekirdek kabuk yapısına sahip yarı iletken kristallerdir.
- Değerlik ve iletken tabakalar arasında bant boşluğu olarak adlandırılan bir enerji mesafesi vardır.
- Farklı kuantum noktaları boyutları farklı bant boşluklarını belirler ve farklı bant boşlukları kuantum noktalarını uyarmak için farklı enerjilere ihtiyaç duyar.
- Dolayısıyla, kuantum noktaları geniş emilim spektrumlarına ve ayarlanabilir flüoresans emisyonlarına sahiptir.

Energy Bands in Quantum Dots

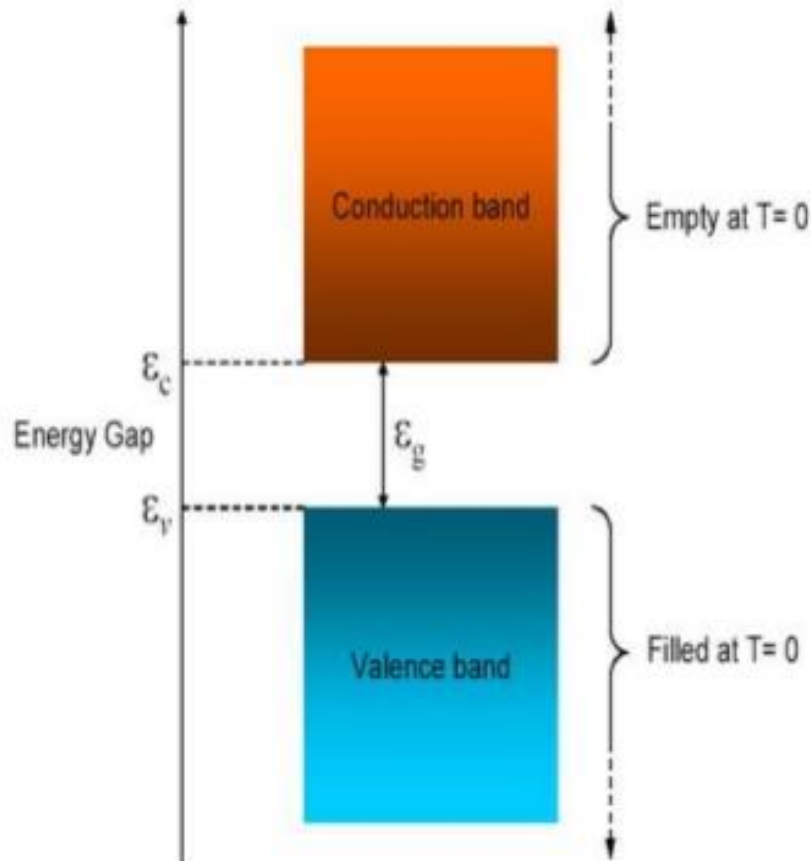
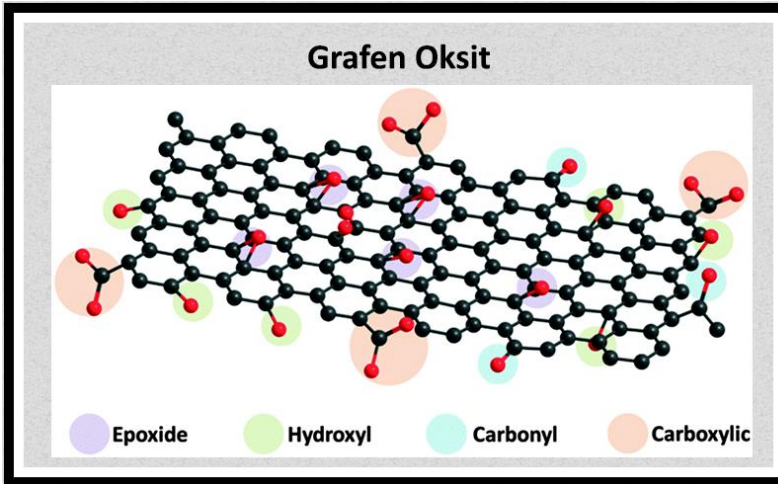


Figure: The energy band gap associated with semi-conducting materials. In order to produce electric current electrons must exist in the conduction band.

Altın Nanopartikülleri

- Sönümleme özelliğine sahip altın nanopartikülleri floresans görüntülemeye oldukça önemlidir.
- İçerdikleri floresans boyanın enerjisini alır ve doku içerisine girdiklerinde parçalanma esnasında etrafa ışık yayarlar.
- Farklı boyutlardaki altın nanopartikülleri yüksek floresans sönümleme özelliğine sahiptir
- Aynı zamanda fotostabil, biyouyumlu ve yüzeyi değiştirilebilir özelliklere sahiptir.

Grafen Oksit



- Grafen oksit de nispeten düşük maliyet ve yüksek hassasiyet ile mükemmel söndürme etkileri sergiler.
- Ek olarak, grafen suda ve çeşitli çözücülerde iyi çözünürlük ve kararlılığa sahiptir.
- Ana fonksiyonel grup periferik karbon tabakalarıdır.

Manyetik Rezonans ile Görüntülemede Nanopartiküller

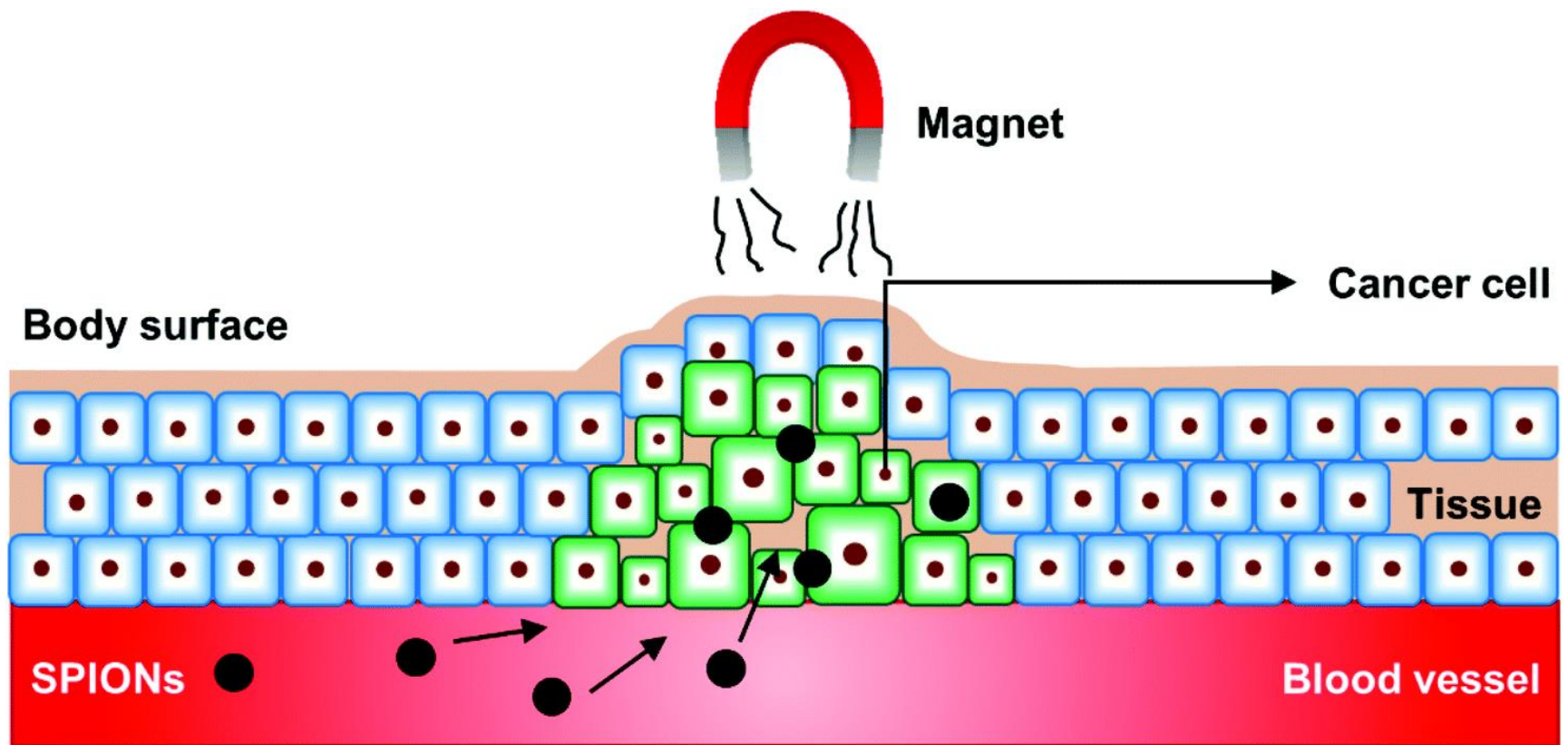
- T1 görüntüleme ajanları tipik olarak T1 gevşeme süresini kısaltan ve T1 ağırlıklı görüntülerde parlak kontrast oluşturan paramanyetik malzemelerdir. Bu kontrast madde kategorisi “pozitif” kontrastları temsil eder.

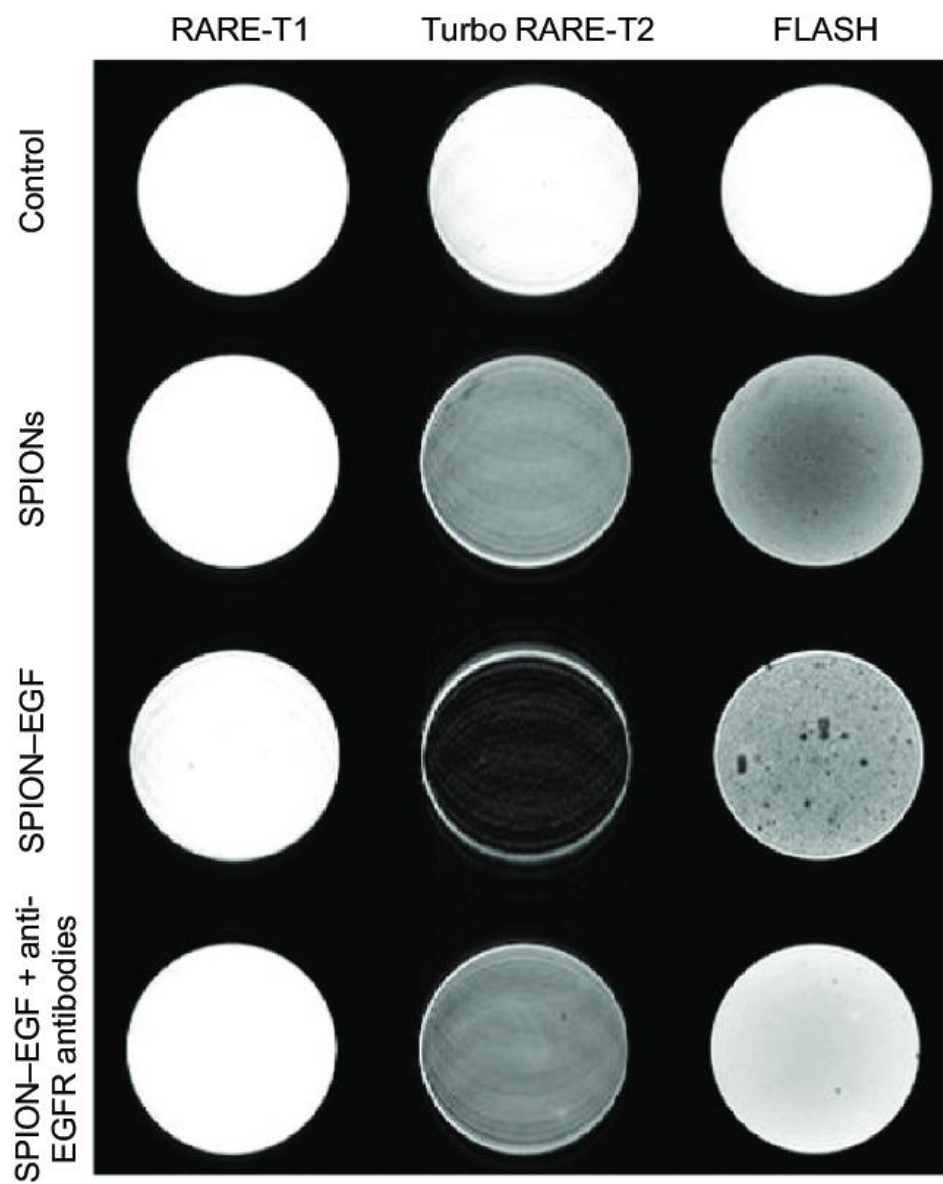
Manyetik Rezonans ile Görüntülemede Nanopartiküller

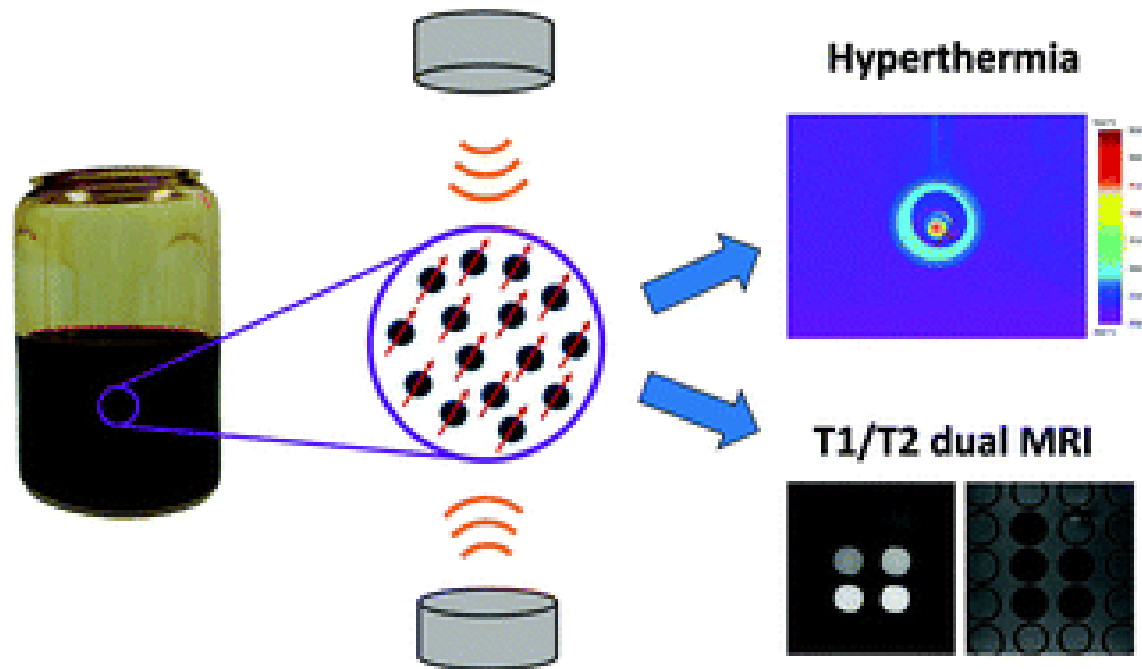
- İkinci kategori, T2 ağırlıklı kontrast ajanlarıdır. T2 görüntüleme ajanları tipik olarak T2 gevşeme süresini kısaltan ve T2 ağırlıklı görüntülerde koyu kontrast oluşturan süper paramanyetik malzemelerdir. Bu kategori 'negatif' kontrastları temsil eder.

MRI görüntülemesinde Nanopartiküller

- Süper paramanyetik demir oksit (SPIO), ana bileşeni manyetit (Fe_3O_4) veya maghemit (Fe_2O_3) olan bu kategoride yaygın olarak kullanılan bir ajandır.
- Ferrik oksit bazlı MRI kontrast ajanları, “negatif” MRI kontrastı oluşturmak için T2 ağırlıklı görüntülemelerde koyu görüntüler üretmek için T2 gevşeme süresini azaltma özelliğine sahiptir.







Bilgisayarlı Tomografide Nanopartiküller

- Bilgisayarlı tomografi (BT), kesitsel ve üç boyutlu görüntüler oluşturmak için diferansiyel doku X-ışını zayıflamasından ve kalınlığından yararlanır.
- Daha hızlı inceleme, düşük maliyet, gelişmiş verimlilik ve klinik görüntüleme için daha yüksek uzamsal çözünürlük en önemli avantajlarıdır
- BT esnasında hastanın iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması bu yöntemin önemli dezavantajlarından

İyotlu Kontrast Maddeleri

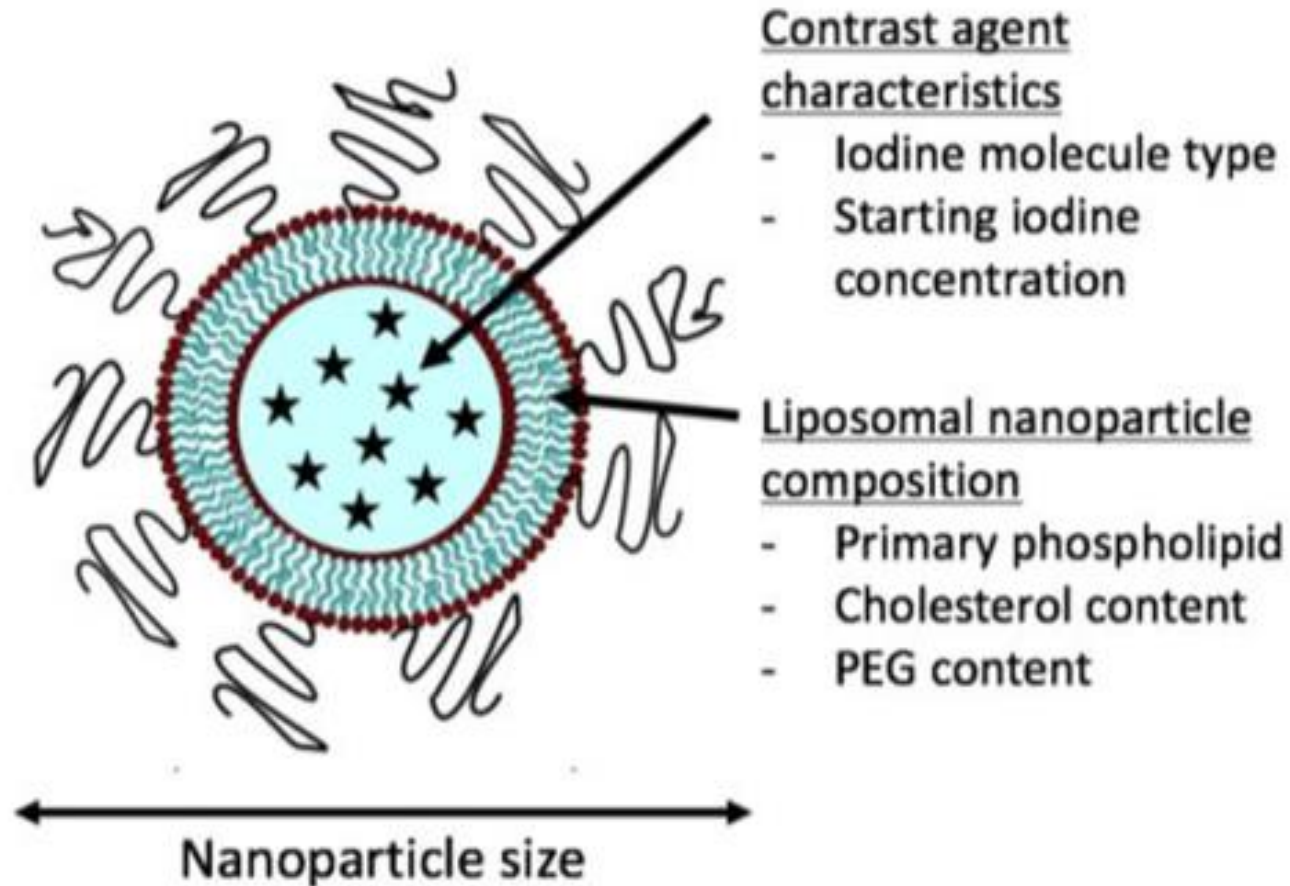
- İyotlu kontrast maddelerin sınırlamaları arasında böbrekler tarafından hızlı bir şekilde temizlenmeleri, potansiyel böbrek toksisitesi, spesifik olmayan kan havuzu dağılımı ve daha önce ispatlandığı üzere çeşitli yan etkiler / anafilaksi gelişimi gösterilebilir.

Bilgisayarlı Tomografide Nanopartiküller

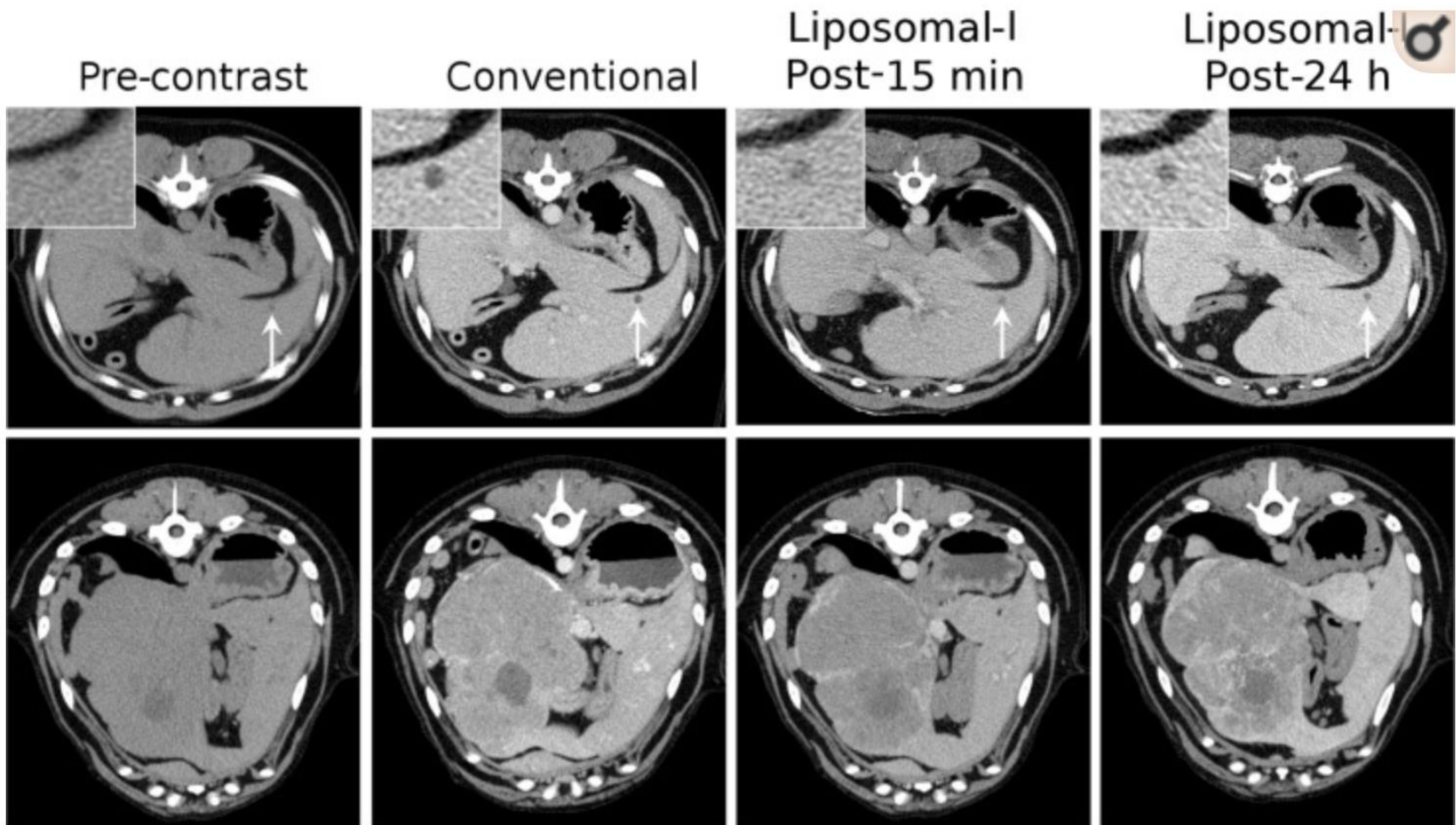
- BT kontrast ajanlarına dayalı nanopartikül geliştirilmesi iki şekilde gerçekleştirilebilir:

1. Nanopartiküller BT kontrast ajanlarını klasik çekirdek-kabuk yapısı içerisinde taşıyan bir vektör olarak kullanılabilirler (Örnek: **iyodin yüklenmiş lipozomal nanopartiküller**)

Liposomal Iodine



Liposomal iodine

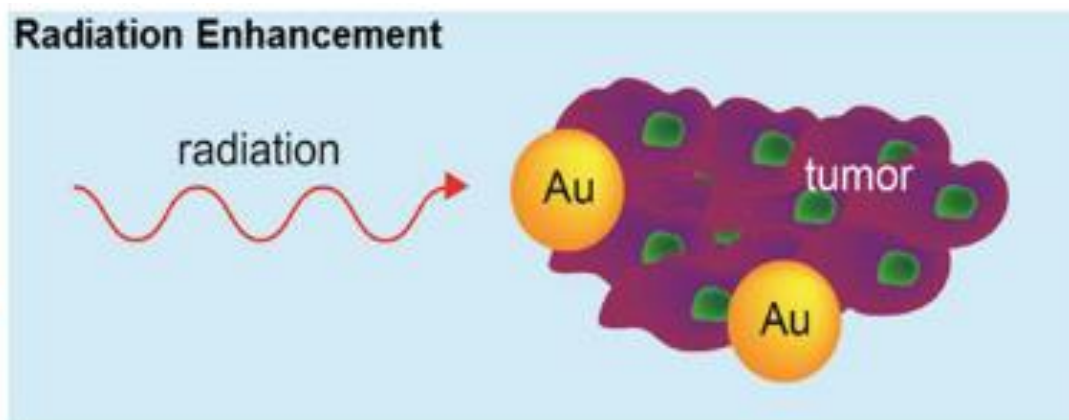
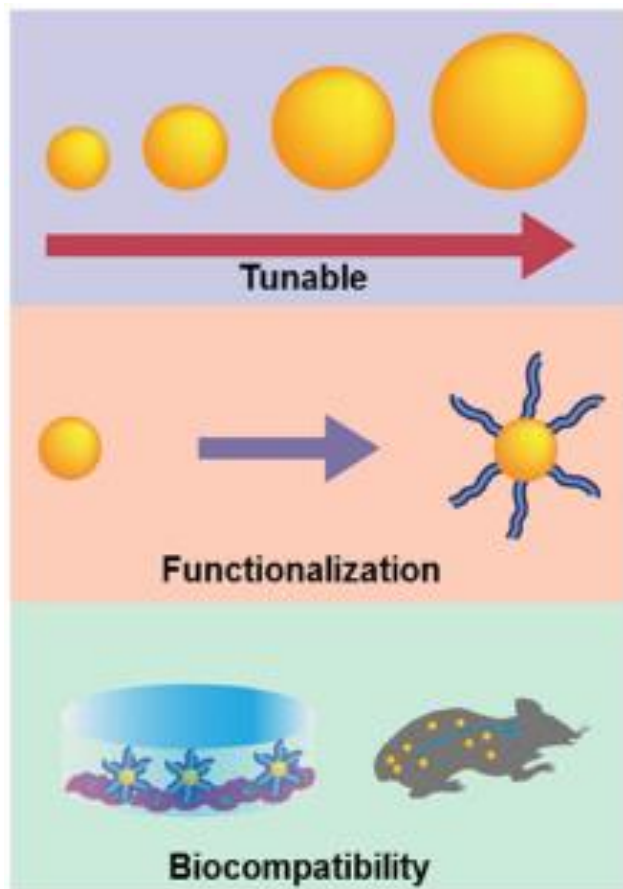


Bilgisayarlı Tomografide Nanopartiküller

2. Özellikle metal nanopartikülleri X-ray ışıma altında yüksek düzeyde ışın absorblama kapasiteleri nedeniyle direkt olarak BT kontrast ajanı olarak kullanılabilirler (Örnek: **Altın nanopartikülleri**)

Altın Nanopartikülleri

- Altın nanoparçacıklar (AuNP), çeşitli biyomedikal görüntüleme uygulamalarında kullanılmıştır.
- Yüksek atom sayısının bir sonucu olarak, özellikle kemik ve yumuşak dokularda altının X ışını absorplama etkinliğinin, iyot bazlı ajanlara kıyasla çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.



PET ve nanopartiküller

- Klinik pratikte PET için yaygın olarak kullanılan radyoizotop, 109.8 dakikalık yarı ömüre sahip Florin-18'dir.
- Ancak bu yarılanma süresi nanopartikül hazırlanması ve hücresel alım için gerekli zaman ile kıyaslandığında oldukça kısadır

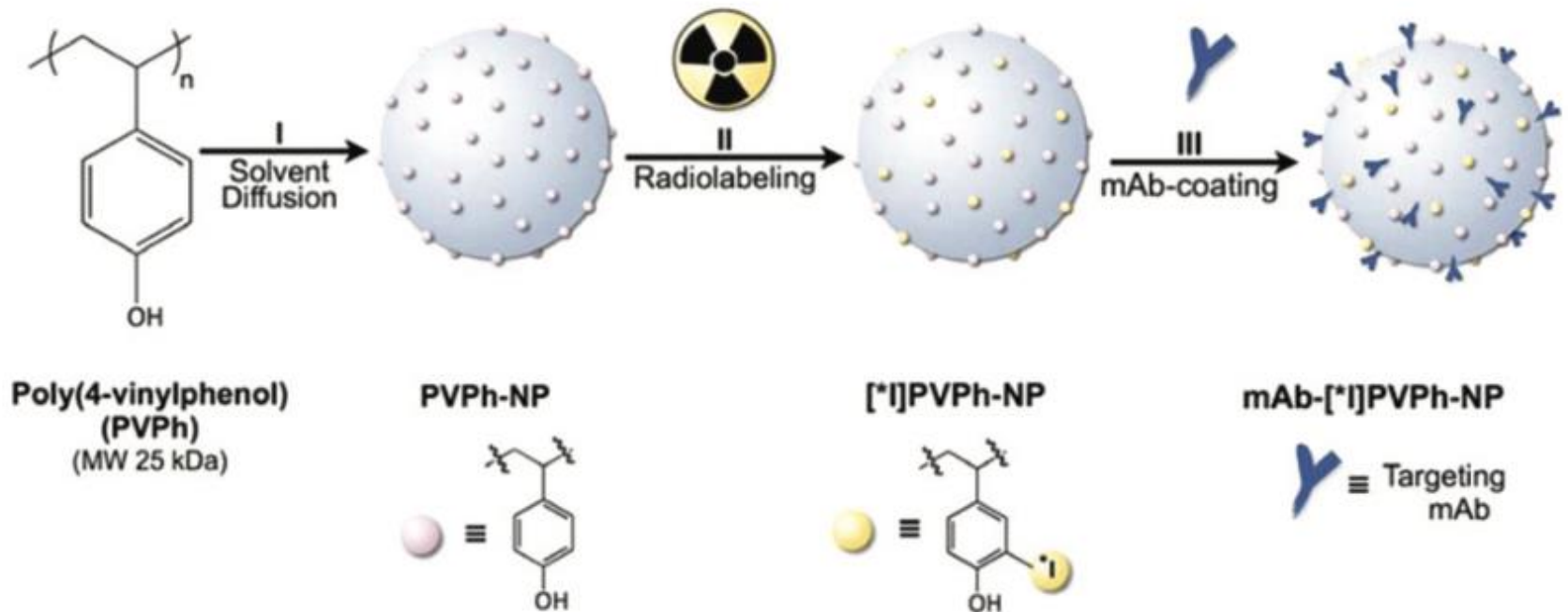
PET ve nanopartiküller

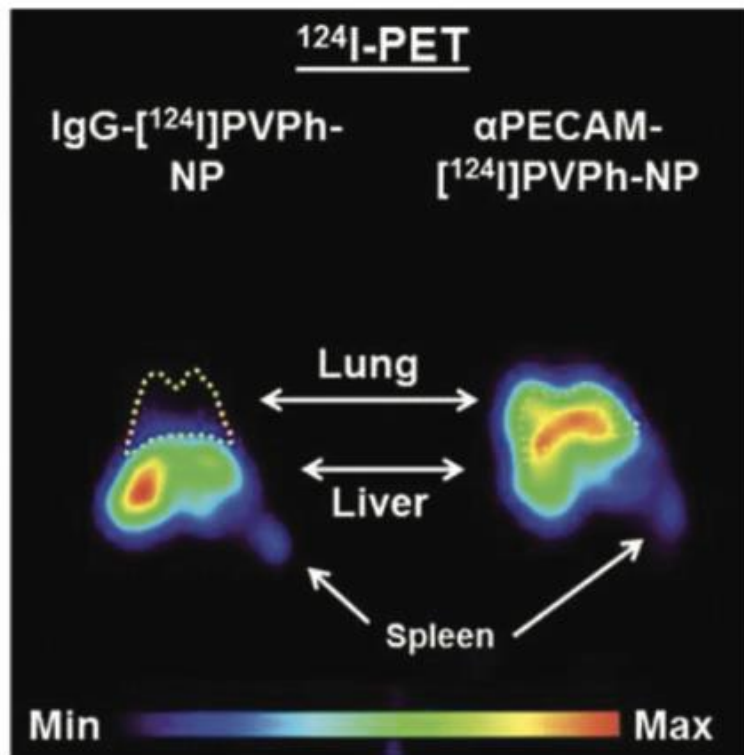
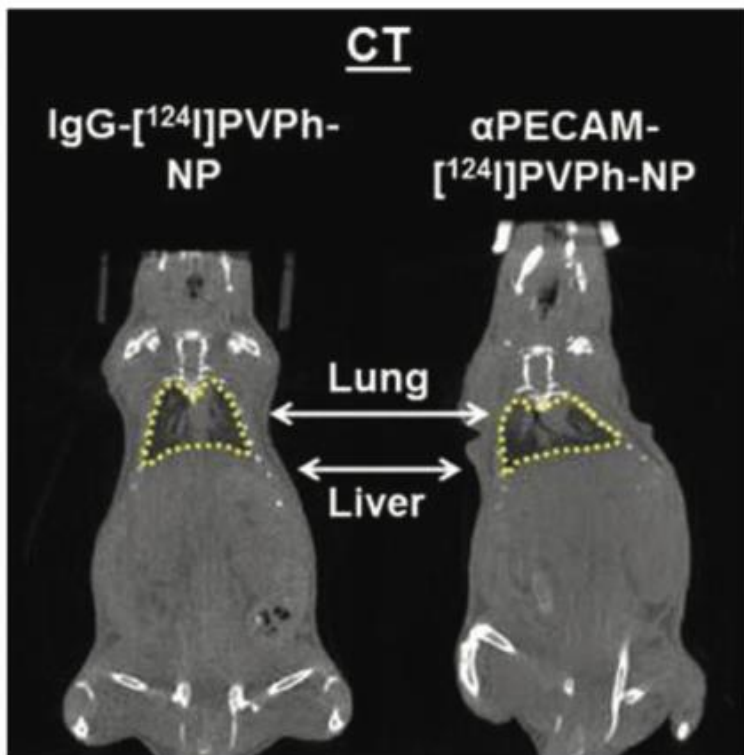
- Bu nedenle, nanopartikül hazırlanması için yarı-ömrü daha uzun olan başka çekirdeklerin kullanılması gerekir.
- Örnekler arasında 12,7 saatlik yarı ömrü olan bakır-64, 2,8 günlük yarı ömürlü İndiyum-111 ve 4,2 günlük yarı ömürlü İyot-124 sayılabilir.

PET ve nanopartiküller

- Poli (4-vinil-fenol) (PVPh) polimeri, radyoaktif etiketli İyot-124 içeren nanopartiküllerin yüzeyinin endotel hücreleri hedefleyen antikorlar kullanılarak modifiye edilmesiyle oluşturulan formülasyonlar translasyonel bir modelde görüntü izlemeyi kolaylaştıran stabil bir PET görüntüleme platformu olarak kullanılmıştır.

PET ve nanopartiküller





İkili Kullanım

