

Bnct (Boron Neutron Capture Therapy) ile Kanser Tedavisi **Cancer Therapy with Boron Neutron Capture Therapy (Bnct)**

S. T. Onrat, M. Konuk

Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ed. Fakültesi, Biyoloji Böl, Moleküler Biyoloji ve Genetik, 03200 Afyon

ÖZET: BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) olarak tanımlanan ve günümüzde, özellikle yüksek derecede malignant olduğu bilinen glioblastoma multiforme tip beyin tümörlerinde uygulanmaya başlanmıştır. Bor kullanılarak yapılan bu tedavinin temel hedefi; Bor'un ilaç formu olan p-bronofenilalanin tümörlü dokuya verildikten sonra, nötron bombardımanı yapılmaktadır. Bu yöntem Bor'un hücrelere yerleşip, nötron bombardımanından sonra sadece tümörlü hücrelerin seçici bir şekilde yok edilmesi esasına dayanıyor. Böylece DNA'sı parçalanan hücre bölünme döngüsüne giremeyeceği için, tümörlü doku böylece ameliyata gerek olmaksızın BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) ile tedavi edilmiş olmaktadır.

ABSTRACT: BNCT uses boron-10 labeled compounds that accumulate preferentially in a selected target such as tumor cells. The target is then exposed *in vivo* to thermal neutrons which induce the $^{10}\text{B}(n,\gamma)^{7}\text{Li}$ reaction.. Thus BNCT is considered as a unique technique for accomplishing non-invasive 'targeted and timed cell surgery' in the living body. Other malignant and non-malignant diseases were identified as potential later candidates for BNCT according to disease type, location, and responsiveness to other therapy modalities.

1.GİRİŞ

Bu çalışmada BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) metodu araştırılmıştır. Bu tip tedavide tümörlü dokuya, borun; dokuya uygun ilaç formu olan p-bronofenilalanin verilerek nötron bombardımanı yapılmaktadır. $^{10}\text{B} + n \rightarrow ^{10}\text{B} + n \rightarrow ^{7}\text{Li} + ^{4}\text{He}$; Lityum ve Helyum hücrede çok kısa bir süre kalmakta ve bu sırada geniş bir alana enerji yaymaktadırlar. Bu partiküller de kanser hücrelerini yok ederken sağlıklı dokuya zarar vermemektedirler. Tedavinin devamında kanserli hücrelerin tamamen yok edilmesi amaçlanıyor. Bor kullanılarak yapılan BNCT tedavisinin avantajlarından en önemlisi; tümörlü dokunun yok edilmesi için yapılan çok tehlikeli ve riskli olduğunu bildiğimiz ameliyatlardan riskim ortadan kaldırarak bıçak izi olmadan hastayı tedavi etmektedir.

1936 İlk önce roket yakıtı olarak kullanılmaya başlanmıştır.

1951 ilk klinik BNCT uygulanması Brookhaven National Laboratory (BNL) tarafından yapıldı.

1959-1961 BNL'den Brookhaven Medical Research (BMRR)'a bir seri hasta kabul edildi. Aynı tarihlerde Massachusetts Institute of Technology (MIT)'de tedaviye alındı. Dört farklı Bor bileşiği ile uygulamalar başladı.

1961 Amerika'da uygulamalar hayal kırıklığı ile sonuçlandı.

1968 Japonlar da BNCT çalışmaya başladılar. Dr.Hatanaka ve Dr. Sweet, Hitachi Training Reaktor'de (HTR) Bor sülfidril kullanarak GBM'li 9 hastayı on yıldan fazla yaşatmayı başardılar. 1969 Hatanaka'nın sonuçlarından sonra Avrupa ve Amerika yemden BNCT çalışmalarına ağırlık verdi.

S. T. Onrat. M. Konuk

1980 Boronophenylalanine (BPA) kullanılmaya başlandı. Aminoasit yapısında olduğu için, hücreler tarafından kabul edildi.

1994 Yeni bir yüksek enerjili nötron bombası epidermal nötronlarla birlikte BMRR'de kullanılmaya başlandı.

1994-1999 BPA ilk defa GBM'nin klinik uygulamalarında kullanılmaya başladı.

1996 MİT, BPA kullanmaya başladı, ilk uygulanan 38 hastada toksik etki gözlenmedi. 17 hastanın 13'ünde tümörde küçülme göndendi. Akut yan etki tespit edilmedi, özellikle kafatası iç basıncında azalma gözlemlendi.

1997'de Hollanda'da BSH 26 hastada kullanıldı.

1999 Finlandiya'da 18 hastada erken radyasyon olmaksızın uygulandı. Bir yıl için hayatta kalım %61'di.

2001 İlk BNCT çalışması İsveç'te yapıldı. 17 hastada Studsvik R2-0 reaktöründe epidermal nötron bombası kullanıldı

2001-2004 Günümüzde halen çok tehlikeli olduğu bilinen beyin tümörlerinde BNCT kullanılmaktadır.

3)1 BNCT için hazırlanan Bor içeren ilaçlar tedavide kullanılmaya başladı. Bunlardan; Carborane; Sodium Borocaptate (BSH) Na₂H₁₁B₁₂SH₂, Sodium mercaptododecarborate.

1950'lerin sonlarında ilk polihedral bor anyonları ve onların izoelektrik karboran analogları keşfedildi.

Polihedral Bor anyonları ve onların karboranları kolaylıkla organik moleküllere bağlandı, biyomedikal ve diğer yaklaşımlardan elde edilen orjinalleri çok yüksek sayılara ulaştı.

1995'te Hawthorne ve grubu metaller ve bordan metalokarboranlar ve metalloboranlar türettiriler ve BNCT uygulamalarında kullanılmaya başlandı.

İlk karbon bileşiği analogu olarak hazırlanan carboranylalanine'dir. Streptomycine etkisi göstermektedir, antimikrobial özelliği vardır.

BPA uygulaması için Öngörülenler

- * BNCT için BPA (total doz 900 mg/ kg)
- *BPA'nın yüksek dozlarının *in vivo* incelemelerde toksik olmadığı bulunmuştur (> 1000 mg/kg)
- *Tümörlü ve tümöre komşu dokularda, artan Bor konsantrasyonu, tümör kan oranını değiştirmemektedir.

Geliştirilen Bor bileşikleri arasında

- Plasma membranında biriken fosfolipid eterleri
- Tumor proteinlerine katılabilen amino asitler,
- DNA ya da RNA ya katılabilen nükleotidlere dönüşebilen nükleozidler.
- Porfirinler ve poliaminler
- Borlanmış lipozomların sentezi,
- Düşük dansiteli lipoproteinler,
- Antisense oligonükleotidler,
- Monoklonal antikorlar ve onların fragmentleri,
- Bispesifik antikorlar ve
- Epidermal Growth Factor gibi tümör reseptörlerine bağlanan büyüme reseptörleri

BNCT için gerekli olanlar

- 1) Hücrel membranlar boyunca taşınabilir olması,
- 2) Tümör hücrelerindeki birikimin seçiciliği,
- 1-Beyin bariyeri (BBB: blood brain barrier) boyunca taşınabilir olması,
- 4) Nükleustaki birikim,
- 5) Yüksek tumor-kan ve tumor-normal doku oranı,
- 6) Yüksek Bor içeriği,
- 7) Düşük toksisite,
- 8) Katabolizmaya direnç göstermesi,

BNCT için hastada aranan Özellikler

- *Hasta >18 yaşında olmalı,
- *Histolojik inceleme sonucunda kesin GBM tanısı konmuş olmalı,
- *Daha önce herhangi bir cerrahi tedavi yapılmamış olmalı,
- *Fenilketonüri hikayesi olmamalı,
- *Başka bir hastalıktan dolayı tedavi görüyor olmamalı.

Bu bildiriye sunmaktaki amacımız; ülkemizde çeşitli kanser vakalarına sıklıkla rastlanmaktadır. Türk Tıbbına ve doktorlarımıza saygımız sonsuzdur. Üniversitelerimizin ve Bor ile ilgilenen

kamu kurum ve kuruluşlarımızın ortak çalışmalarıyla, ülkemizde de BNCT tedavisinin uygulanabildiği bir merkez kurulmasının gerekliliği ve önemini bildirmektedir.

KAYNAKLAR

BNL experience (Chana et al Neurosurg 44: 1182, 1999)

In vivo studies by Ang et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:459, 1993) and by Morris et al. (Radiother and Oncol 48:313, 1998).

Wittig et al. Radiation Research 153: 173,2000

Joel et al. J Neuro-Oncol. 41:213, 1999

W.S. Kiger HI, M.R. Palmer, K.J. Riley, R.G. Zamenhof and P.M. Busse, "Pharmacokinetic modeling for boronophenylalanine-fructose mediated neutron capture therapy: ¹⁰B concentration predictions and dosimetric consequences," *J. Neuro-Oncol* 62 pp. 171-186, 2003.

O.K. Harling, K.J. Riley, T.H. Newton. B.A. Wilson, J.A. Bernard, L-W. Hu, E.J. Fonteneau, P.T. Menadier, S.J. Ali, B. Sutharshan, G.E. Kohse, Y. Ostrovsky, P.W. Stahle, P.J. Binns and W.S. Kiger DI, "The Fission Converter-Based Epithermal Neutron Irradiation Facility at the Massachusetts Institute of Technology Reactor," *Nuclear Science and Engineering* ; 140: 223-240 (2002).

R.G. Zamenhof, P.M. Busse, O.K. Harling, and J.T. Goorley, "Boron Neutron Capture Therapy. "In *The Modern Technology of Radiation Oncology*, J.Van Dyk (Ed.). (Madison, Wisconsin. Medical Physics Publishing), pp 981-1020,1999.

