مطالعهٔ آثار فوتوالکترون تراپی برروی سلول های سرطانی انسانی

مجتبی نواب پور[1]، بهرام مفید[2]، حسین نظری مقدم[3]
۱- مربی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی (طراح سیستم)
۲- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳- مربی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی

یافته / دوره هشتم / شماره ۱ / بهار ۸۵ / مسلسل ۲۷

چکیده

دریافت مقاله: ۸۴/۳/۸، پذیرش مقاله: ۸۴/۸/۱۷

★ مقدمه: سرطان یکی از بیماریهای پیچیده ای است که با وجود تلاش بسیار برای درمان قطعی آن هنوز در اغلب کشورها یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر محسوب می شود. رادیوتراپی یکی از روشهای اصلی درمان این بیماری است. سیستم فوتوالکترون تراپی یک روش جدید رادیوتراپی است که دستگاه مخصوص آن توسط مجریان این طرح جهت درمان طیف وسیعی از سرطانها طراحی و ساخته شده است.

هدف از اجرای این طرح، رسم منحنی های بقاء سلول های سرطانی انسانی در محیط های **In vitro** با روش فوتوالکترون تراپی و روش رادیوتراپی معمولی و اندازه گیری بازدهی درمان و بهرهٔ فوتوالکترون تراپی آنها بوده است.

★ مواد و روش ها: روش مطالعه از نوع توصیفی و اندازه گیری اثر سیستم درمانی جدید(فوتوالکترون تراپی) بر روی سلولهای سرطانی بوده است. این اندازه گیری با استفاده از رسم منحنی های بقاء در دو شرایط فوتوالکترون تراپی و رادیوتراپی معمول صورت پذیرفت. منحنی های بقاء تعداد سلولهای کشته شده به ازای مقادیر مختلف پرتو را نشان می دهد. برای رسم این منحنی ها شش نوع از سلول های سرطانی انسانی در دسته های ده تایی (ده بار تکرار) در چهار گروه با دسته بندی زیر مورد آزمایش قرار گرفتند و میانگین نتایج شمارش ها(ده بار) برای رسم منحنی های بقاء مورد استفاده قرار گرفتند.

گروه (۱): تابش با روش فوتوالکترون تراپی با دز ۴۰۰ سانتی گری پرتو ایکس. گروه (۲): تابش با روش رادیوتراپی معمولی با همان دز ۴۰۰ سانتی گری پرتو ایکس. گروه (۳): مادهٔ مؤثر به تنهایی. گروه (۴): گروه شاهد(بدون اعمال هیچ تغییری).

توضیح: مادهٔ مؤثر، مادهٔ دارویی مخصوص فوتوالکترون تراپی است.

★ یافته ها: از گروه ۱ (روش فوتوالکترون تراپی) کمتر از ۱٪ سلولها زنده ماندند. از گروه ۲ (رادیوتراپی معمولی) در حدود ۷۸٪ از سلولها زنده ماندند، یعنی تقریباً معادل گروه شاهد. از گروه ۳ (تزریق ماده موُثر بتنهایی) در حدود ۷۸٪ از سلولها زنده ماندند (تقریباً معادل گروه شاهد) و از گروه ۴ که گروه شاهد بود نیز در حدود ۷۸٪ از سلولها زنده ماندند.

★ نتیجه گیری: یافته های این تحقیق یعنی منحنی های بقای سلولهای سرطانی، در شرایط **In vitro** نشان می دهند که روش فوتوالکترون تراپی نسبت به تابش رادیوتراپی معمولی در شرایط کاملاً یکسان ۱۵۰ برابر موثرتر یا بهره ای بیش از پانزده هزار درصد را فراهم می نماید، بنابراین فوتوالکترون تراپی یک روش بسیار با ارزش برای درمان تومور های سرطانی می باشد.

★ واژه های کلیدی: پرتودرمانی،،پرتوهای یونیزان،فوتوالکترون تراپی،فوتوالکتریک، منحنی های بقاء

آدرس مکاتبه: تهران، تجریش، خیابان دربند، دانشکده پیراپزشکی شهید بهشتی
پست الکترونیک: M_Navabpoor@yahoo.com

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

مقدمه

با گسترش کاربرد تکنولوژی مدرن در زندگی روزمره، به ویژه در کشورهای در حال توسعه که بین این فرآیند و ایمنی زیست محیطی عدم تعادل وجود دارد، عوامل سرطان زا افزایش یافته اند. به دلیل عدم امکان پیشگیری از این گسترش، توجه به یافتن راههای قطعی تر و بهبود روش های درمان این بیماری در مقایسه با دیگر بیماری ها اهمیت ویژه ای دارد (۲،۱).

به همین دلیل تلاش های وسیعی توسط پژوهشگران و متخصصین در این زمینه در تمام مراکز مربوط در سراسر جهان صورت می پذیرد. اساسی ترین مشکل درمان این بیماری، عود مجدد بیماری است. مهمترین علت عود، درمان ناقص است و متأسفانه به دلیل انتشار متاستاز به اندام های دیگر بدن معمولاً شانس درمان مجدد با گذشت زمان مرتباً کمتر می شود. بنابراین یافتن روشی که اولین درمان را با قاطعیت بیشتری انجام دهد، گام بزرگی در جهت حل این مشکل خواهد بود (۶-۳).

رادیوتراپی یکی از روش های اصلی درمان سرطان است، در این روش از پرتوهای یونیزان برای از بین بردن تومورها استفاده می شود، در واقع جذب انرژی این پرتوها موجب آسیب رساندن به سلولهای نئوپلاسم می شود. نزدیکی انرژی جذب شده در بافت سالم (دز جذبی) به دز جذبی تومور یا به عبارت دیگر پایین بودن بازدهی مهمترین مشکل این روش درمانی است. این امر موجب عدم انتقال دز نکروز به تومور می گردد، درنتیجه درمان ناقص و موجب عود مجدد بیماری می شود. این مشکل بانضمام انتشار متاستاز شانس درمان را به شدت کاهش می دهد (۸،۷).

فوتوالکترون تراپی یک روش و سیستم درمانی جدید است. در این سیستم ابتدا داروهای حاجب پرتو ایکس از طریق آنژیوگرافی به تومور تزریق می شود (از طریق نزدیکترین شریان تغذیه کننده تومور)، سپس پرتو ایکس یا گاما در محدوده انرژی ۲۰۰ تا ۳۰۰ کیلو ولت بطور لوکالیزه از خارج از بدن به محل تومور تابیده می شود، چون میزان جذب انرژی این پرتوها با توان سوم یا چهارم عدد اتمی محیط جاذب بستگی دارد و از طرفی مواد حاجب پرتو ایکس حاوی مقادیر زیادی ید با عدد اتمی ۵۳ هستند، بنابراین انرژی این پرتوها در این روش درمانی در بافت سالم بعلت عدد اتمی مؤثر کم(در حدود ۷/۴) به مقدار خیلی ناچیز جذب می شود، ولی در ناحیه تومور بعلت تجمع ید با عدد اتمی بالا به میزانی به مراتب بیشتر(بعلت بستگی با توان سوم یا چهارم عدد اتمی) جذب می شود. باین ترتیب با انتقال دز کمی پرتو به بافت سالم می توان انرژیی حتی تا چندین برابر دز کشنده به سلولهای تومور منتقل نمود. میزان جذب پرتو در ید نسبت به بافت سالم حداقل برابر با ۵۳ تقسیم بر ۷/۴ به توان چهار یعنی معادل ۲۶۲۴ برابر است. این انرژی جذب شده در ید(که در محیط تومور پراکنده می شود) موجب کنده شدن تعداد بسیار زیادی فوتوالکترون از اتمهای آن می گردد. فوتوالکترونها بعلت شدت زیاد که ناشی از جذب زیاد انرژی توسط اتمهای ید بوده موجب از بین رفتن سلولهای تومور می شوند و چون برد این فوتوالکترون ها کم است (بین۰/۲ تا ۰/۶ میلی متر) بنابراین از محیط تومور خارج نشده و به بافت سالم آسیب نمی رسانند.

هدف از اجرای این طرح، رسم منحنی های بقاء سلول های سرطانی انسانی در محیط های In vitro با روش فوتوالکترون تراپی و روش های معمول رادیوتراپی و اندازه گیری بازدهی درمان و بهرهٔ فوتوالکترون تراپی و ارزیابی اثر فوتوالکترون تراپی بر روی سلولهای سرطانی بوده است.

مواد و روش ها

روش مطالعه در این طرح توصیفی و اندازه گیری اثر سیستم درمانی جدید (فوتوالکترون تراپی) بر روی سلولهای سرطانی بوده است. این اندازه گیری با استفاده از رسم

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

منحنی های بقاء در دو شرایط فوتوالکترون تراپی و رادیوتراپی معمول صورت پذیرفت. منحنی بقاء تعداد سلولهای کشته شده بازای مقادیر دُز پرتو را نشان می دهد. این منحنی ها از هر جهت در شرایط یکسان رسم شدند. در مطالعات رادیوتراپی منحنی های بقاء بهترین معیار برای نشان دادن کارآیی یا میزان اثر یک روش درمانی محسوب می شود.

آزمونهای این طرح در زمستان ۱۳۸۲ در گروه تکنولوژی پرتوشناسی دانشکده پیراپزشکی و بخش رادیوتراپی بیمارستان امام حسین وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا گردیدند. پس از رسم منحنی های بقاء در روش فوتوالکترون تراپی و رادیوتراپی برروی سلول های سرطانی، این منحنی ها با یکدیگر مقایسه شده و بهرهٔ فوتوالکترون تراپی نسبت به رادیوتراپی معمول و بازدهی درمان روش فوتوالکترون تراپی در محیط های زنده با استفاده از اندازه گیری دقیق اثرات این روش برروی سلول ها تعیین گردید (۱۱،۱۰). به همین منظور برنامهٔ زیر به اجرا در آمد، شش نوع از سلولهای سرطانی انسانی شامل:

سلولهای کانسر تخمدان، کانسر تیروئید، کارسینومای پستان، آدنوکارسینومای تخمدان، آدنوکارسینومای پستان، و کارسینومای سلولهای کانال پستان انتخاب شدند، نحوه انتخاب بر اساس میزان حساسیت سلولها در برابر پرتوهای رادیوتراپی (ایکس و گاما) صورت پذیرفت. بدین معنی که چون شمارش سلولهای مقاوم در برابر این پرتوها عملاً بسیار مشکل است، سلولها از انواعی انتخاب شدند که حساسیت متوسطی در برابر پرتوها داشته باشند. این سلولها در دسته های ۱۰ تایی (از هر دسته ۱۰ سری) و در چهار گروه بصورت مقایسه ای بشرح زیر مورد بررسی قرار گرفتند:

گروه (۱): تابش با روش فوتوالکترون تراپی

گروه (۲): تابش با روش رادیوتراپی معمولی

گروه (۳): استفاده از ماده موثر بتنهایی (ماده موثر، ماده دارویی مخصوص فوتوالکترون تراپی است)

گروه (۴): گروه شاهد، یعنی بدون اعمال هیچگونه روش درمانی

میزان یا مقدار پرتو تابشی ۴۰۰ سانتی گری بود که تقریبا یک دهم میزان تابش در رادیوتراپی معمولی است. تمام گروهها بلافاصله پس از تابش، ۲ ساعت، ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت پس از تابش در حجم های مساوی شمارش شدند. از هر گروه ده محیط کشت تهیه شده بود و هر کدام از آزمونها ده بار تکرار می گردید و نهایتاً میانگین شمارش ده محیط کشت از هر یک از گروه ها بعنوان شمارش نهایی آن گروه ثبت گردیده و برای رسم منحنی از آن استفاده می شد.

طبق تعریف بهرهٔ فوتوالکترون تراپی برای محیط های کشت سلولی عبارتست از:

$$Ph.B = \frac{\text{تعداد سلولهای کشته شده در یک محیط کشت معین با دز معین با روش فوتوالکترون تراپی}}{\text{تعداد سلولهای کشته شده در همان محیط کشت و با همان دز با روش تابش معمولی}}$$

انرژی پرتو KVp ۲۵۰ ایکس و حداکثر دز اعمال شده معادل ۴۰۰ سانتی گری تنظیم گردید (۱۱ -۷).

بدین ترتیب برای شش نوع از سلول ها که منحنی بقای مشابهی داشتند، مقدار Ph.B از این طریق به دست آمد:

به طور متوسط ۱۸۰۰۰۰۰ سلول در یک واحد حجمی معین در محیط های کشت قبل از آزمایش و شاهد که همهٔ آنها در شرایط یکسان نگهداری می شدند، بطور متوسط ۴۰۰۰۰۰ سلول بدون اعمال هیچگونه عامل خارجی کشته شدند و در واقع آزمونهای تابش با روش فوتوالکترون تراپی، تابش به تنهایی و مادهٔ مؤثر به تنهایی بر روی ۱۴۰۰۰۰۰ سلول انجام می پذیرفت (۱۱) از این تعداد سلول در روش فوتوالکترون تراپی بطور متوسط در حدود ۱۲۰۰۰ سلول زنده مانده بودند. به عبارت دیگر ۱۳۸۸۰۰۰ سلول کشته

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

شـده بودنـد (۱۱). تعـداد سـلول هـای کشـته شده با تابش معمولـی و بـا همان مقدار دز پرتو در کلیهٔ شمارش ها کمتر از ۹۰۰۰ سلول بودند (۱۲-۱۱).

بنابرایـن بهرهٔ فوتوالکترون تراپی برای محیط های زنده در شرایط In vitro معادل:

$$Ph.B = \frac{۱۳۸۸۰۰}{۹۰۰۰} = ۱۵۴ / ۲۲$$

و در صد آن عبارتست از:

٪Ph.B=۱۵۴۰۲۲×۱۰۰=۱۵۴۲۲

بـا توجـه بـه ایـنکه این طرح از نوع توصیفی بوده و اثر فوتوالکترون تراپی با یک معیار کمی اندازه گیری شده نیازی به تجزیه و تحلیل آماری وجود نداشت.

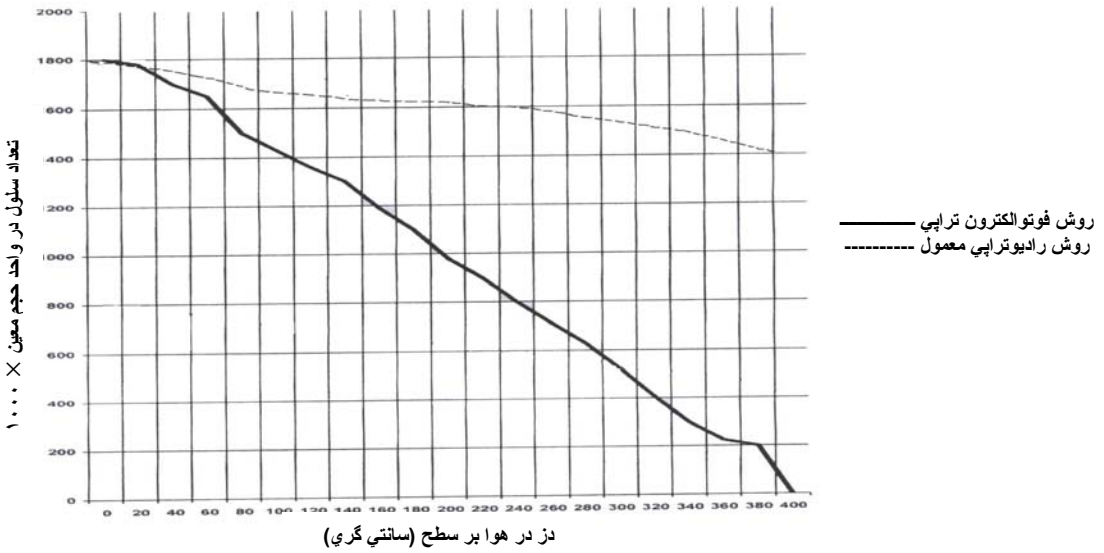
یافته ها

از سلولهای گروه (۱) که با روش فوتوالکترون تراپی تابش دیده بودند کمتر از ۱٪ از سلولها زنده مانده بودند (۹۹٪ کشته).

از سـلولهای گـروه (۲) کـه بـا روش رادیوتراپی معمول تـابش دیـده بودند فقط همان درصدی از سلولها کشته شده بودند که بدون اعمال هیچگونه روش درمانی نیز مرده بودند (گـروه شـاهد کـه ۲۲٪ از سـلول هـا مرده بودند. سلولها در محیط کشت بمرور کشته می شوند).

سـلولهای گـروه (۳) نـیز مانـند گروه۲ و گروه ۴ (گروه شـاهد) وتقریـباً با همان نسبت زنده مانده بودند، در واقع در صـد مـرگ سلولهای گروه ۲ و ۳ و ۴ در حدود ۲۲٪ و بسیار بهـم نـزدیک بودند. منحنی شماره یک منحنی های بقای هر دو روش فوتوالکـترون تراپـی و رادیوتراپـی معمـول در کـنار یکدیگـر هسـتند کـه بـا اسـتفاده از نتایج شمارش سلولهای کشته شده ترسیم گردیده اند (منحنی ۱)

همانگونه که مشاهده می شود اختلاف بین در صد سلولهای کشته شده در روش فوتوالکترون تراپی با گروه های دیگر بخصوص رادیوتراپی معمول بسیار زیاد است، در نتیجه اساساً نیازی به تحلیل های آماری دیده نمی شود، در واقع نتیجه بقدری روشن بود که هر گونه تردیدی را مرتفع می نمود.



منحنی شماره ۱ـ منحنی بقای شش نوع از سلولهای سرطانی انسانی با روش فوتوالکترون تراپی(پرتو ایکس ۲۵۰ کیلو ولت پیک) و روش رادیوتراپی معمول.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

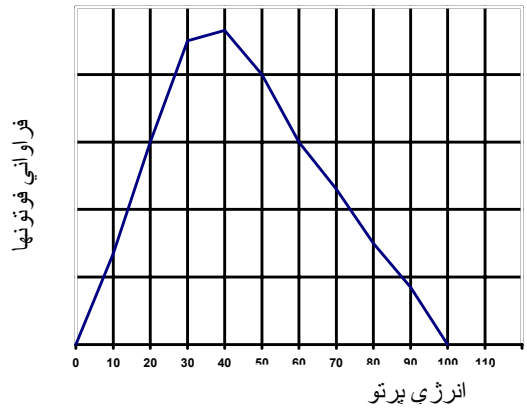
بحث

در خلال سال های ۱۹۹۱ تا ۲۰۰۰ میلادی گروه دکتر میسا[1] در دانشگاه کالیفرنیا، تحقیقاتی در زمینهٔ افزایش دز جذبی فوتون های ایکس تشخیصی در قسمت هایی از بدن بیماران که مادهٔ کنتراست با عدد اتمی بالا تجمع یافته نسبت به بافت معمولی انجام دادند. با اندازه گیری ها به وسیله دزیمتر TLD به این نتیجه رسیدند که میزان دز جذبی در اندام هایی که مواد کنتراست تجمع یافته اند، چندین برابر بافت های دیگر است. آزمایشات این گروه با کمک دستگاه های C.T که اشعهٔ ایکس مورد استفاده در آنها تقریباً ۱۰۰ KVp است، انجام پذیرفت. نتایج این تحقیقات در نشریهٔ Phys.Med.Bio چاپ انگلستان در سال ۲۰۰۰ منتشر گردید (۶). این تحقیقات نهایتاً با پیشنهاد استفادهٔ درمانی از این پدیده خاتمه یافت ولی عملاً این پیشنهاد اجرا نگردید. حداکثر بازدهی بدست آمده در تحقیقات این گروه معادل ۳ بود. یعنی دز جذبی در نواحی تجمع مادهٔ کنتراست سه برابر بافت نرم معمولی اندازه گیری شده بود. در مراحل اجرایی آزمون های محیط کشت، ما نیز از پرتو ایکس ۱۱۰ KVp استفاده نمودیم و عملاً به بازدهی ۲/۵ رسیدیم.

علت این پدیده این است که پرتو ایکس ماهیتا ناهمگن است و در یک منحنی طیف پیوسته (منحنی ۲) که تغییرات فراوانی را در انرژی های مختلف فوتون ها نشان می دهد، حداکثر فوتون های یک دستهٔ پرتو اشعهٔ ایکس در محدوده ای از انرژی است که کمتر از نصف انرژی ماگزیمم است (انرژی فراوانی ماگزیمم)، این محدوده در حدود ۲۵ تا ۳۵ درصد انرژی ماگزیمم است.

بدین ترتیب اکثر فوتون ها که در این محدوده از انرژی هستند هنگام برخورد فوتوالکتریک دارای انرژیی هستند که فاصلهٔ انرژی آنها با انرژی بستگی الکترون های وابستهٔ اتم های مادهٔ کنتراست، زیاد است و یا اینکه قادر به کندن الکترون وابسته نیستند. مادهٔ مؤثر مواد کنتراست در اغلب موارد ید با عدد اتمی ۵۳ است. انرژی بستگی لایهٔ K در این اتمها در حدود ۳۵ kev است، در نتیجه عملاً این فوتون ها قادر به کندن آنها نیستند.

از طرف دیگر با توجه به اینکه انرژی بستگی لایه های خارجی تر با توان دوم کاهش می یابند لذا انرژی آنها خیلی کمتر از انرژی فوتون های ماگزیمم فراوانی بوده، در نتیجه احتمال برخورد آنها بسیار کاهش می یابد.



منحنی شماره ۲- منحنی فراوانی فوتون های ایکس نسبت به انرژی

نتیجه گیری

با توجه به یافته های این تحقیق در شرایط In vitro که نشان می داد تعداد سلول های سرطانی کشته شده در روش فوتوالکترون تراپی بالغ بر ۱۵۰ برابر بیشتر از سلول های کشته شده در تابش رادیوتراپی معمول بود، می توان نتیجه گیری نمود که سیستم و روش فوتوالکترون تراپی نسبت به تابش رادیوتراپی در شرایط کاملاً یکسان بهره ای بیش از پانزده هزار درصد را فراهم می نماید و در واقع میزان آسیب سلول های هدف (سلولهای تومورال) دراین روش ۱۵۰ برابر یا پانزده هزاردرصد بیشتر از رادیوتراپی درشرایط یکسان است.

همین پارامتر را می توانیم بعنوان بازدهی درمان نیز تعبیر نماییم زیرا در واقع مفهوم آن معادل مفهوم کلی بازدهی است.

بنابراین فوتوالکترون تراپی یک سیستم و روش بسیار مهم و با ارزش برای درمان تومور های سرطانی می باشد.

1. Mesa

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

References

1. Khan M Faiz. *The physics of Radiation Therapy*. 5th edition. USA: Williams & Wilkins, 2004: 80 – 150
2. Hall JE. *Radiobiology for radiologist*. 4th edition. USA: Williams & Wilkins, 2005: 56-68, 97-109
3. Mello S, Callisen R. Radiation dose enhancement in tumors with iodine. *Medical Physics J* 2005; 33: 75-82
4. Martin H. *Medical Physics*. 6th edition. London: Macmilan LTD, 2004: 233-245

۵- منفرد م ا، نجم آبادی ف. اصول محاسبات و مبانی فیزیک رادیوتراپی، چاپ اول، تهران: انتشارات جهاد دانشگاهی، ۱۳۷۲، صفحات ۷۷-۶۷

6. Mesa AV, Norman A, Solberg TD. Dose distributions using kilovoltage X-rays. UK Phys. *Med. Bio J* 1999 May; 44: 29-35
7. Demarco JJ, Smathers JB. Dose enhancement from iodine contrast ayents. UK Phys Med Bio J 1999 Oct; 49: 18 – 26
8. Cameron R John. *Medical Physics*. 6th edition. USA: Wilex & Sons, 2003: 527-550
9. Iwamoto KS, Kagan AR, Wollin M. The CT scanner as a therapy machine. USA: *Radiotherapy and oncology Journal* 2005 June; 209-219
10. Kwan DK. Relative biological effectiveness of I125 in the induction in human peripheral blood. *Oncology J* 2005; 10: 163-166

۱۱-نواب پور م، مفید ب. مطالعهٔ آثار فوتوالکترون تراپی بر روی شش نوع از سلول های سرطانی انسانی و حیوانات آزمایشگاهی، طرح تحقیقاتی، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بهار ۱۳۸۲

۱۲-نواب پور م، مفید ب.″ معرفی سیستم جدید درمان تومورهای توده ای سرطانی(فوتوالکترون تراپی) ″ نشریه علوم پیراپزشکی، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۲، ۲۱۹-۲۱۱

۱۳-نواب پور م. طراحی وساخت سیستم فوتوالکترون تراپی، پروژه تحقیقاتی، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بهار ۱۳۸۰

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]