

سایت جامع رادیولوژی

WWW.RADIOLOGYHA.COM

حساس کننده های پرتوی و داروهای زیست احیایی

- حساس کننده های پرتوی عوامل شیمیایی یا دارویی می باشند که آثار کشنده تشعشع را در صورت تجویز همراه با آن افزایش می دهند.
- اما بسیاری از آنها ارزش کاربردی در پرتودرمانی ندارند زیرا اثر افتراقی بین بافت های سالم و تومورها نشان نمی دهند.
- فقط دو نمونه از حساس کننده ها در پرتودرمانی بالینی کاربرد دارند:
 ۱. پریمیدین های هالوژن دار
 ۲. حساس کننده های سلول های هایپوکسیک

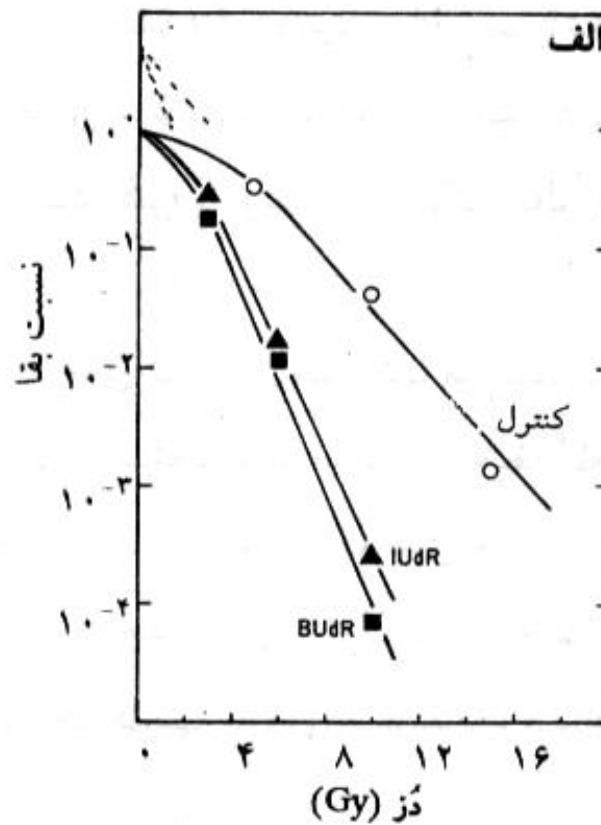
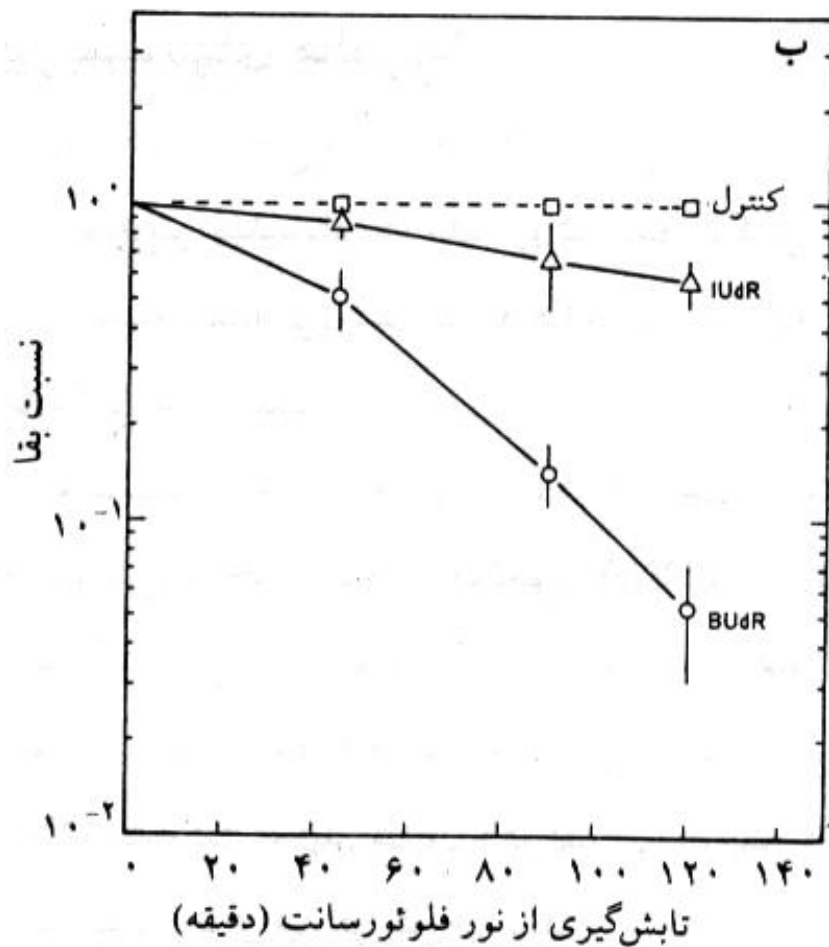
پرمیدین های هالوژندار

- اندازه ترکیبی (شعاع واندروالس) یک اتم کلر ، برم یا ید بسیار مشابه گروه متیل CH_3 می باشد.
- در نتیجه پرمیدین های هالوژندار ، ۵- یدودئوکسی یوریدین و ۵- برومو دئوکسی یوریدین بسیار شبیه تیمیدین پیش ساز DNA ، می باشد که به جای گروه متیل در آن یک هالوژن جایگزین شده است.
- مشابهت آن چنان نزدیک است که در زنجیره DNA به جای تیمیدین مشارکت می کند.

پریمیدین های هالوژندار

- این جایگزینی موجب تضعیف مولکول DNA شده و سلول ها را مستعد آسیب پذیری با اشعه گاما یا فرابنفش می نماید.
- با افزایش در صد جایگزینی بازهای تیمیدین ، میزان حساسیت پرتوی نیز افزایش می یابد.
- همانطورکه در منحنی حساس شدن سلول های هامستر به اشعه ایکس و نور فلورسانت مشاهده می شود دلیلی برای انتخاب بین آنالوگ های ید و برم برای اشعه ایکس وجود ندارد اما برای نور فلورسانت برومودئوکسی یوریدین حساس کننده مؤثرتری است.

پرمیدین های هالوژندار



پریمیدین های هالوژندار

- از آنجا که سلول های توموری با سرعت بیشتری نسبت به سلول های سالم بافت اطراف ، چرخه را طی می کنند ؛ به این ترتیب ضمن جذب داروی بیشتری در DNA سلول ها ، به حساسیت پرتوی انتخابی می انجامد.
- از آنجا که اثر افتراقی بین تومور و بافت های سالم بر مبنای جذب بیشتر پریمیدین های هالوژندار در سلول های بدخیم است ، مناسب ترین تومورها ، تومورهایی هستند که از نسبت رشد و اندکس نشاندار شدن بالایی برخوردارند.

پریمیدین های هالوژندار

- در شرایط *in vivo* کبد تمایل به دهالوژنه کردن دارو در خون دارد و بنابراین نیمه عمر دارو بسیار کوتاه است.
- یدودئوکسی یوریدین نسبت به برومودئوکسی یوریدین برتری دارد زیرا از نظر حساس کنندگی پرتوی ، یکسان هستند ولی حساس کننده نوری ضعیفتری می باشد بنابراین کمتر باعث ایجاد کهیر در بیماران می شود.

حساس کننده های سلول های هایپوکسیک

- کنترل تومور با اشعه ایکس اغلب با حضور کانونی از سلول های هایپوکسیک- که به اثر کشندگی اشعه ایکس مقاومت نشان می دهند و ممکن است به رشد مجدد تومورها منتهی شود- محدود می شود.
- برای غلبه بر این مشکل می توان از اتاقک های اکسیژن با فشار بالا و معرفی پرتوهایی با انتقال خطی انرژی بالا مانند نوترون و یون های سنگین استفاده نمود.

اکسیژن با فشار بالا

- اگر اکسیژن خالص تنفس شود به انقباض عروق و بسته شدن بعضی از عروق خونی منجر خواهد شد.
- اگر ۵% دی اکسید کربن به اکسیژن اضافه شود ، مخلوطی به نام کاربوژن تولید می شود که از این پدیده جلوگیری می کند.
- تنفس کاربوژن در فشار اتمسفری یک روش غلبه بر هایپوکسی مزمن یعنی هایپوکسی ناشی از انتشار محدود می باشد.

بهبود اکسیژن رسانی در تومورها

- انتقال خون پیش از پرتودرمانی می تواند موجب بهبودی کنترل موضعی معنی داری در بیماران با کارسینوما و سرویکس رحم شود.
- بنابراین سطح هموگلوبین می تواند در موقعیت پرتودرمانی مؤثر باشد.
- اکسیژندار شدن تومور با استفاده از عناصر خونی مصنوعی مانند پرفلوروکربن ها بهبود می یابد.
- مصرف دخانیات نیز می تواند باعث کاهش اکسیژن دار شدن تومور شود بنابراین ترک سیگار طی پرتودرمانی ضروری است.

حساس کننده های پرتوی سلول های هایپوکسیک

- تأکید در دستیابی به راهکاری برای جایگزین های اکسیژن است که بتواند به نواحی کم عروق تومورها انتشار یابد و اثر مورد نظر را با روش شیمیایی ایجاد نماید.
- تفاوت عمده این داروها و اکسیژن در عدم متابولیزه شدن سریع حساس کننده ها به وسیله سلول های تومور است.
- بنابراین می توانند در مسافتی طولانی تر از اکسیژن منتشر شوند و به تمام سلول های هایپوکسیک در تومور- به ویژه آنهایی که دور از دسترس جریان خون قرار دارند- برسند.

حساس کننده های پرتوی سلول های هایپوکسیک

• حساس کننده های سلول هایپوکسیک ضرورتاً باید ویژگی های خاصی داشته باشند:

۱. باید به طور انتخابی سلول های هایپوکسیک را در غلظتی حساس کنند که سمیت ایجاد شده برای بافت های سالم در حد قابل قبولی باشد.
۲. باید از نظر شیمیایی پایدار باشند و سریعاً متابولیزه نشوند.
۳. باید در آب یا چربی بسیار محلول و قادر به انتشار در فاصله قابل ملاحظه ای از توده سلولی بدون شبکه عروقی برای رسیدن به سلول های هایپوکسیک باشند که ممکن است در فاصله $200 \mu\text{m}$ از نزدیک ترین مویرگ ها در تومور واقع شده باشد.

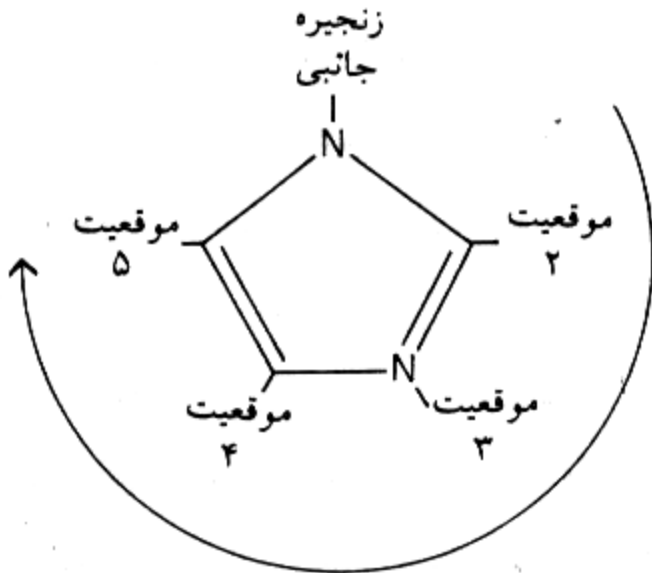
حساس کننده های پرتوی سلول های هایپوکسیک

۴. باید در دزهای نسبتاً کم روزانه در حد چند گری (چند صد راد)- که در پرتودرمانی تقطیعی متداول استفاده می شود- مؤثر باشد.

• اولین ترکیبی که ظاهراً تمام این موارد را در بر می گرفت میزونیازول بود.

میزونیدازول

- نیتروامیدازول ها ساختارهای حلقوی هستند که بسته به موقعیت گروه نیترو (NO_2) ، داروها به ۲- نیتروامیدازول و ۴- نیتروامیدازول و غیره تقسیم می شوند.

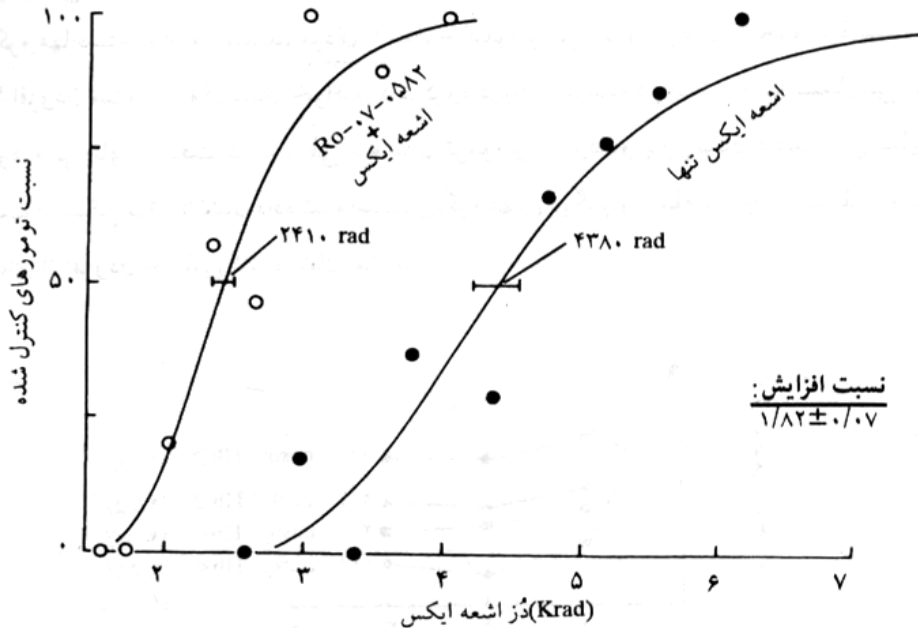


- ۲- نیتروامیدازول از الکترونخواهی بالاتری نسبت به ۵- نیتروامیدازول برخوردار است.

میزونیدازول

- میزونیدازول حساسیت زیادی را در سلول های کشت شده ایجاد می کند.
- سلول های هایپوکسیک در حضور 10 mM میزونیدازول حساسیت پرتوی نزدیک به سلول های هوادار را نشان می دهند.
- میزونیدازول بر روی تومورهای حیوانات هم اثر قابل توجهی دارد.

میزونیدازول



همانطور که ملاحظه می شود دز مورد نیاز برای کنترل نصف تومورها در حضور اشعه ایکس به تنهایی، 43.8 Gy است.

در صورتی که در دادن تشعشع ۳۰ دقیقه پس از تجویز میزونیدازول (1 mg/Kg) وزن بدن) این رقم به 24.1 Gy کاهش می یابد.

میزونیدازول

- این رقم با نسبت افزایش 1.8 مطابقت دارد.
- دزهایی از میزونیدازول که به طور بالینی قابل استفاده است به دلیل ایجاد نوروپاتی محیطی به مقادیر کمتر از اپتیمم محدود می شود.
- در صورت تداوم تجویز دارو ، نوروپاتی محیطی به سمیت سیستم عصبی مرکزی توسعه می یابد.

اتانیدازول و نیمورازول

- اتانیدازول یک ۲- نیتروامیدازول است و همانند میزونیدازول یک حساس کننده است اما از سمیت کمتری برخوردار است ، بنابراین می توان دزها را با فاکتور ۳ افزایش داد.
- نوروکسیسیته کمتر تابعی از نیمه عمر *in vivo* کوتاهتر به اضافه ضریب بخش پذیری کمتر است به گونه ای که بسختی در بافت عصبی نفوذ می کند و از سد خونی مغز رد نمی شود.

اتانیدازول و نیمورازول

• نیمورازول یک ۵- نیتروامیدازول است که به عنوان یک حساس کننده پرتوی کم اثرتر از هر یک از میزونیدازول و یا اتانیدازول می باشد.

• نیتروامیدازول ها به ترتیب زیر توسعه یافته اند:

۱. مترونیدازول

۲. میزونیدازول: فعالیت ، سمی ، دارای منفعت

۳. اتانیدازول: سمیت کمتر ، بدون منفعت

۴. نیمورازول: فعالیت کمتر ، سمیت بسیار کمتر ، مفید برای سرطان سر و گردن

نیکوتینامید و تنفس کاربوژن

- حساس کننده های پرتوی سلول هایپوکسیک ، مانند نیتروامیدازول ها ، در ابتدا برای فائق آمدن به سلول های هایپوکسیک مزمن ، یعنی هایپوکسی ناشی از انتشار و محدود در نتیجه عدم توانایی اکسیژن برای نفوذ در مسافتی بیش از $100\ \mu\text{m}$ از بافت تنفس کننده ، طراحی شد.
- شکل دیگری از هایپوکسی به نام هایپوکسی حاد وجود دارد ، یعنی ، در بعضی مناطق با بسته شدن عروق خونی هایپوکسی موضعی ایجاد می شود.

نیکوتینامید و تنفس کاربوژن

- نیکوتینامید ، یک آنالوگ ویتامین B_3 ، از تغییرات زودگذر در جریان خون تومور که به توسعه هایپوکسی حاد ، حداقل در تومورهای موش منجر می شود ، جلوگیری می کند.
- ترکیبی از نیکوتینامید برای برطرف کردن مشکل هایپوکسی حاد و تنفس کاربوژن برای فائق آمدن به هایپوکسی مزمن اساس کارآزمایی های ARCON می باشد.

سیتوتوکسین های هایپوکسیک

- داروهای زیست احیایی ترکیباتی می باشند که در داخل سلول برای تشکیل عوامل سمی احیا می شوند.
- احیای زیستی تحت شرایط هایپوکسی صورت می پذیرد ؛ این توجیهی برای جذب انتخابی تومورهای توپر است.
- در این گروه سه دسته از عوامل شناخته شده اند:
 ۱. آنتی بیوتیک های کینون مثل میتومايسين C ، تمایز هایپوکسیک- هوادار برای این ترکیبات نسبتاً کم است.

سیتوتوکسین های هایپوکسیک

۲. ترکیبات نیتروآروماتیک: سمیت برای بافت سالم مانع کارآزمایی بالینی برای این گروه از ترکیبات شد.

۳. بنزوتریازین دی-ان-ان-اکسیدها مثل تیراپازامین که از سمیت انتخابی بالایی علیه سلول های هایپوکسیک هم در شرایط *in vivo* و هم *in vitro* برخوردار است.

هایپرترمی (روش های گرمادهی)

- روش های گرمادهی موضعی عبارتند از:

- دیاترمی موج کوتاه

- جریان های القایی رادیوفرکانس

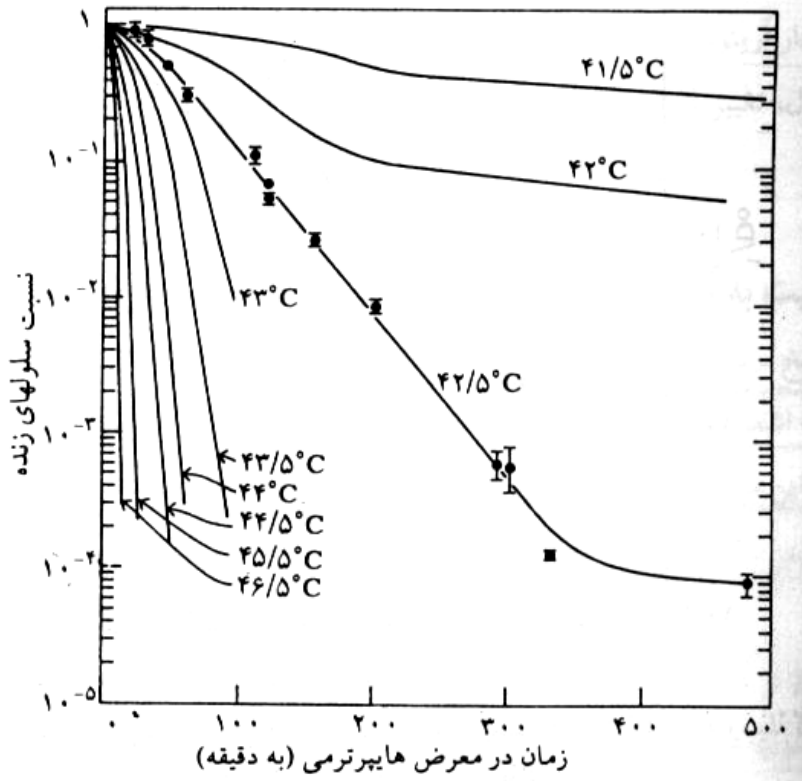
- میکروویو

- اولتراسوند

- بیشتر کارهای انجام شده با سلول های کشت شده در *in vitro* و آزمایش های اولیه با حیوانات مستلزم گرمادهی با حمام آب گرم بوده است.

پاسخ سلولی به گرما

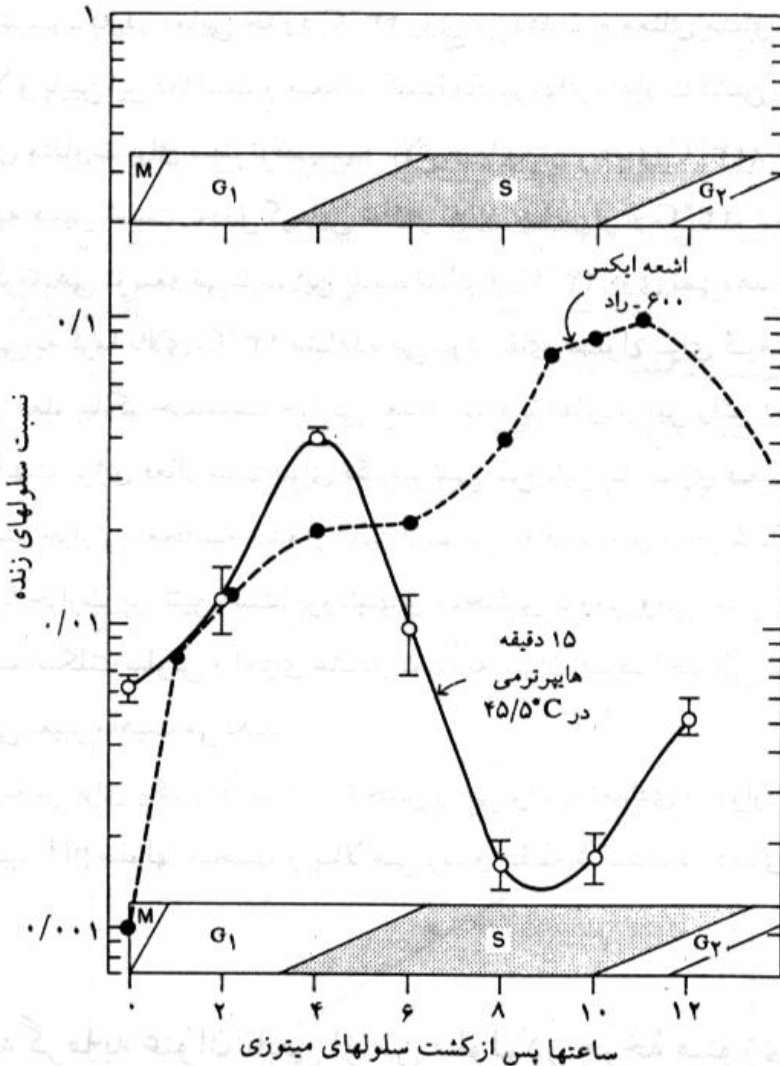
منحنی های بقا سلول برای گرما مشابه منحنی های حاصل از اشعه ایکس می باشد (یعنی یک شانه اولیه و متعاقب آن شیب نمایی وجود دارد)، جز آنکه در معرض قرار گرفتن به دماهای مختلف جایگزین دز جذبی اشعه ایکس می شود.



پاسخ سلولی به گرما

- مقدار انرژی لازم برای غیر فعال نمودن سلول برای گرما هزاران برابر بیشتر از اشعه ایکس است.
- این امر منعکس کننده مکانیزم های متفاوت دخیل در مرگ سلول در اثر حرارت و اشعه ایکس می باشد.

حساسیت به گرما به عنوان تابعی از سن سلول در چرخه میتوزی



- تابع پاسخ-سن برای گرما مکمل اشعه ایکس است.

- مقاوم ترین مرحله چرخه سلول به اشعه ایکس ، مرحله انتهایی سنتز DNA (انتهای S) ، حساس ترین به درمان هایپرترمی است.

اثر pH و کمبود مواد غذایی

- ظاهراً سلول ها در pH اسیدی به اثر کشنده حرارت حساس ترند.
- بنابراین سلول ها در تومورهای بی بهره از مواد غذایی در pH اسیدی به دلیل موقعیت دور از دسترس مویرگ خونی اختصاصاً به گرما حساس می باشند.
- احتمال دارد این سلول ها به دلیل محیط خود خارج از چرخه بوده و احتمالاً هیپوکسیک باشند.
- یک عامل مهم ، تمایل قسمت هایی از تومور با شبکه عروقی ضعیف به افزایش دما است ، زیرا به این ترتیب اثر خنک کنندگی جریان خون کاهش می یابد.

هایپوکسی و هایپرترمی

- سلول های هایپوکسیک حادی که با گرما تیمار شدند ، حساسیتی مشابه سلول های هوادار نشان دادند.
- سلول های مشمول هایپوکسی مزمن حساسیت نسبتاً بیشتری به گرما نشان می دهند.
- این افزایش احتمالاً ناشی از هایپوکسی به خودی خود نیست بلکه احتمالاً نتیجه کاهش pH و کمبود مواد غذایی که سلول ها در نتیجه هایپوکسی طولانی متحمل شده اند- می باشد.

پاسخ بافت های سازمان یافته به گرما

- پس از تابش گيري ، سلول ها فقط در تلاش برای تکمیل میتوز بعدی می میرند (بجز در موارد بسیار غیر متداول)؛ اما سلول های گرما دیده با اپوپتوز می میرند به گونه ای که آسیب گرمایی زود بیان می شود.
- به علاوه ، گرما بر سلول های تمایز یافته بخوبی سلول های در حال تقسیم تأثیر می گذارد.

اندرکنش بین گرما و تشعشع

• اثر بیولوژیکی ترکیب گرما و تشعشع ناشی از عوامل زیر است:

۱. مستقل است زیرا آثار سیتوتوکسیک جمعی گرما و تشعشع ، با الگوهای حساسیت مکمل یکدیگر در طول چرخه سلول و حساسیت بیشتر به گرمای سلول های محروم از مواد غذایی در pH پایین روی می دهد.
۲. اندرکنش بین گرما و تشعشع ، به شکل حساس کنندگی سیتوتوکسیسیتة تشعشع با گرما ، ناشی از مهار ترمیم آسیب ایجاد شده با تشعشع می باشد.

اندرکنش بین گرما و تشعشع

- بین درمان هایپرترمی و تشعشع ، به احتمال زیاد اندرکنش مستقل است و آثار سیتوتوکسیک جمععی می باشد.
- البته ممکن است هر دو همزمان روی دهد که در این مورد ترکیب هایپرترمی و اشعه ایکس به سیتوتوکسیسیتة بیشتر از آنچه که برای اضافه شدن آثار سیتوتوکسیک هر یک از عوامل به تنهایی به حساب می آید منجر شود ؛ یعنی ، اندرکنش بین دو روش درمان ”هم افزایی“ یا بیش از اثر جمععی است.

اندرکنش بین گرما و تشعشع

- گرما مانع ترمیم پارگی های تک رشته DNA و ناهنجاری های کروموزومی ناشی از تشعشع می شود.
- این عدم توانایی ترمیم آسیب مولکولی به عدم توانایی ترمیم آسیب زیر کشنده و قابل کشنده ایجاد شده با تشعشع منجر می شود.
- در صورتی که هایپرترمی طی فواصل زمانی بین دو دز اشعه ایکس اعمال شود ، ترمیم آسیب زیر کشنده روی نمی دهد.