

جلسه دوم



دانشجویان رادیولوژی ورودی ۸۹
دانشگاه علوم پزشکی تهران

چه روشهایی برای درمان کانسر وجود دارد؟

یکی از ویژگیهای سرطان انتقال وراثتی است. این روشها هرکدام مزایا و معایب خود را دارند. یکی از متداولترین روشها استفاده از تشعشع خارجی است که منبع متفاوت است مثلا کبالت که گاما تولید میکند یا مولد اشعه ایکس باشد مثل لامپ اشعه ایکس که انرژیایی که تولید میکند قویتر هستند و تا 24Mev امکان تولید وجود دارد. در تمام این روشها نکته ای وجود دارد و علت تعدد است. که هم بافت توموری و هم بافت نرمال داریم و این انرژی بافت نرمال را هم تحت تاثیر قرار میدهد. از آنجا که هر سلول وظیفه ای دارد در صورت صدمه دیدن سلول کار آن هم مختل و از بین میرود و گاهی اوقات اگر درمان نمیکردیم بهتر بود چون علاوه بر از بین رفتن تومور تعداد زیادی سلول نرمال نیز از بین رفت و این به علت شکل تومور است. مثلا تومور GBM به صورت پنجه ای روی مغز می افتد و چون میدان تابش ما مستطیل شکل است در صورت تابش بافت نرمال بین آنها نیز از بین میرود. ما هر انرژی ای را نمیتوانیم به بیمار بدهیم و در صورتیکه انرژی کاهش یابد دوز هم کاهش می یابد به همین دلیل اشعه تراپی موفق نیست مثلا در تومور مغزی باید 60گری یا 6000سانتی گری (گری: ژول بر کیلوگرم) انرژی بدهیم که این انرژی خیلی زیاد است و تمامبافتها را درجا منهدم کرده و بیمار توان بقا را از دست خواهد داد. پس این انرژی را به ماکزیم 2گری می شکنند. این انرژی تا جایی است که بافت نرمال قابلیت ترمیم خود را از دست نمیدهد پس در مدت طولانی این انرژی را میدهند. هدف: ما چه میدانی را بسازیم تا بیشترین شباهت را به شکل تومور داشته باشد.

پس ما باید روشی داشته باشیم که میدان نزدیکترین ابعاد را به ابعاد تومور داشته باشد. روشهای اشعه خارجی: 1-کبالت 2-شتاب دهنده. در درمان با اشعه خارجی منبع میتواند اکتیویته و یا غیره باشد که این منابع خود متفاوت اند. مثلا گاما نایف (Gamma knife) یکی از این منابع و روشها است اشعه را به دسته اشعه های باریک تبدیل کرده و احتمال زدن بافتهای سالم کاهش می یابد و مثل کارد عمل میکند و بصورت کلاههایی روی سر بیمار قرار میگیرد.؟

پس اگر بتوانیم شکل تومور را بازسازی و شکل میدان را تعیین کنیم آسیب کمتر وارد میشود. IMRI منبع و سیستم همان است خروجی از تیغه های نزدیک به هم که قابلیت حرکت دارند و خروجی میتواند شبیه شکل تومور بازسازی شده باشد. ایده ای که پشت

تمام اینها میباشد رسیدن ماکزیمم اشعه به تومور و مینیمم اشعه به بافت سالم است. مثلا تومور پروستات که پشت آن رکتوم و جلوی آن مثانه است، در صورتیکه میدان هم درست شده باشد باز این اجزا دوز را دریافت خواهند کرد. پس باید از چه انرژی زاویه و بیمی استفاده کنیم تا بیشترین انرژی به ساختار مورد نظر برسد. این کار با شتاب دهنده امکان پذیر است اما با کبات امکان پذیر نیست. چون انرژی پایین بوده و پوست و ساختارهای زیر پوست آسیب جدی می بیند اما در شتاب دهنده چون انرژی بالاست بیشترین صدمات در عمق است پس باید **planning** کنیم که تومور در چند فیلد و چه زاویه ای درمان شود و هر فیلد چه دوزی را بدهد. در **planning** های امروزه نرم افزارهای گرانی وجود دارد به اینصورت که بیمار **CT** یا **MRI** شده و این تصویر به نرم افزار منتقل شده و نرم افزار تصویر را نمایش داده و تارگت را برایش مشخص می کنیم که رادیوتراپیست میزان دوز را تعیین میکند. مثلا 4000گری و بعد میتوانیم در فیلدهای مختلف مثلا از سه جهت میتوانیم بزنیم. پس مثلا سه فیلد تعریف کرده و تومور را در نرم افزار میزند و ما میتوانیم متوجه شویم که در مسیر دوز چه قدر است و سایر ارگانها چه مقدار دوز را دریافت خواهند کرد. این اطلاعات به دستگاه داده شده و دستگاه بر اساس آن تشعشع میدهد اما باز هم درام خیلی موفق نیست چون کافی است **PLANNER** تارگت را اشتباه تعیین کند و موقعیت و بوردر هدف را خوب تشخیص ندهد مثلا بغل تومور را بزنیم. یکی از دلایل این است که در تعیین تارگت باید حتما یک رادیولوژیست عمل کند و فیزیست ها این عمل را انجام میدهند. از اول تا آخر درمان میدان نباید یک اندازه باشد چون پس از چند جلسه تومور چروکیده میشود پس دوباره باید مراحل فوق یعنی **CT** و... انجام شود. پس چه قدر میشود در درمان اشکال ایجاد شود. در حالیکه ما میگوییم همیشه بهترین دستگاه بهترین درمان است. پس ما در کنار تراپی باید یک سیستم **imaging** قوی داشته باشیم چون بدون **imaging** دستگاه تراپی کور است البته دستگاههای فلوروسکوپی و **MRI** و پکس وجود دارند که به سیستم درمانی متصل اند. البته کبات به علت آلودگی و انرژی پایین و نیمه عمری که دارد دیگر در دنیا مورد استفاده قرار نمیگیرد. البته در ایران هنوز هست. که به علت نیمه عمر پس از مدتی مدت خوابیدن زیر دستگاه دو برابر شده و صدمات وارده توسط منبع صدمه هست اما قابل ترمیم. کارهایی که برای ماکزیمم اشعه به تومور: تراپی که از سورس اکتیویته (سزیم و...) و توسط یک سری کاتاتر در ناحیه ای که تومور قرار گرفته میبرند یا توسط سوزنهایی که در فواصل مختلف در تومور می کارند اما انرژی سوزنها گاهی به بیرون سرایت کرده و

سلولهای نرمال آسیب میبینند اما احتمال عفونت هست چون در جراحی و سوزن گذاشتن احتمال عفونت بالاست، از معایب این روش است اما روش **targeting radiotherapy** که اگر به ثمر برسد بسیار سودمند است، اصول این روش چنین است که ما کاری بکنیم که بافت نرمال از دریافت هر صدمه ای مبرا باشد و انرژی ما باید در تومور متمرکز شود پس اشعه خارجی را باید کنار بگذاریم پس باید ماده رادیواکتیو را توسط یک حامل داخل تومور بفرستیم. در این جهت اگر قرار بر موفقیت باشد دو نکته مهم است: 1- حامل که چه ویژگی داشته باشد 2- نوع انرژی و رادیواکتیو مهم است. چرا این رادیواکتیو را ببرد و رادیواکتیو باید چه ویژگی داشته باشد. ما انواع مختلفی رادیواکتیو داریم مثلا موادی که مولد پرتوی β هستند مثل ^{131}I یا ^{123}I و ^{125}I که اوژر تولید میکنند.

اوژر: واقعه ای که در هسته اتفاق می افتد و تبدیل داخلی گفته میشود که انرژی بالایی در هسته تولید شده و این انرژی بالا آبشاری از الکترونها به بیرون پرتاب کرده الکترونها را اوژر انرژی بالا و طول موجهای کوتاهی دارند اما در β طول طولانی تر است پس انتقال انرژی پایین تر است و در صورت استفاده هر کدام شرایط متفاوت است اما ناقل، مثلا ناقلی به نام $Iudr$ و $Brdr$ و $Cldr$ و Fdr داریم که شبیه تمین هستند یعنی در صورت ورود به سلول و در صورتی که سلول در زمان سنتز است این عنصر در رقابت با تمین اصلی می نشیند البته تمین اصلی هم ممکن است بنشیند و با افزایش غلظت آن (بالا تر از تمین) طبیعی شانس نشستن آن افزایش می یابد. این از جداره سلولی عبور کرده و داخل هسته میرود و هنگام سنتز جای تمین می نشیند اگر به جای $Iudr$ ، ^{125}I که رادیواکتیو است بگذاریم که در صورت ورود به جای تمین نشست و اوژر رها میکند این انرژی شاخه DNA را شکسته و قابلیت تقسیم سلولی را میگیرد.

در سلول دو مرگ داریم: 1- شدت صدمه باعث توقف فعالیت های حیاتی سلول شود 2- صدمه باعث توقف تولید مثل سلول شود. انتخاب انرژی اینجا مهم است. رنج ید کوتاه است و از خود سلول تجاوز نمیکند اما به جای آن اگر ید ^{131}I گذاشتیم رنج آن بلند است و تا چند رده سلولهای اطراف را میزند. پس اینکه ید ^{125}I یا ^{131}I بزنیم به ویژگی تومور مرتبط است که معمولا بهترین انتخاب ^{125}I و ^{123}I است که نیمه عمر آن نسبت به ^{125}I بالاست. 60 روز در برابر 14 ساعت دیگر سیستم **planning** لازم نداریم هزینه و صدمه بسیار پایینتر و 70 درصد صدمه به تومور بیش از حالت های

دیگر است اما چرا این کار به آن صورت انجام نمیشود: ما در این روش مزایای زیادی داریم اما مشکل اساسی هنگامی که ماده را داخل بدن تزریق کردیم به علت پدیده باز جریان خون ماده رادیواکتیو در داخل بافت نرمال و هم بافت توموری قرار میگیرد مثلاً بافت پوششی و یا مغز استخوان که بسیار حساس هستند پس کاربرد آن را باید طوری محدود کنیم که در جایی برود که سنتز اتفاق می افتد مثلاً در تومور مغزی بافت نرمال برداشت چندانی ندارد و سنتز چندانی ندارد اما پس از عبور از سد خونی مغزی یاز میتواند وارد جریان خون شود. مشکل اساسی خروج و جراحی تومور در این است که بوردر تومور را نمیتوان تشخیص داد حتی با سیستم های امروزی جراح 3-1 سانتی متر بیشتر از بافت تومور را برمیدارد اما هنوز هم مطمئن نیستیم که بافت تومور را برداشته ایم. به همین علت پشت سر آن درمانهایی مثل رادیوتراپی انجام میدهند. کافیت یک یا دو سلول باقی بماند در عرض یک ماه توموری ایجاد میکند که نسبت به تومور پرایمر بسیار بسیار مهاجم تر است. پس جراح تومور را برداشته که باعث ایجاد یک حفره خالی میشود حالا ماده را داخل حفره تقسیم میثویم حالا سلولهایی از تومور که فعال اند ماده را برداشت کرده و از بین میروند اما مشکل این است که اساساً سلولهای ما در فاز G0 اند یعنی زنده هستند ولی تقسیم میشوند. هیچ سلولی پس از ورود به به مرحله اینترفاز تمامش میکند یا خودکشی میکند اما توقف نمیکند پس از ورود ماده شانس به این است که چندتا از سلولها در فاز تقسیم باشد و در صورتیکه نباشد درمانی اتفاق نمی افتد. اگر بتوانیم برای فاصله طولانی تری این ماده را در اختیار سلول قرار دهیم شانس درمان افزایش پیدا میکند. پس باید روشی پیدا کنیم که امکان در اختیار گذاشتن دارد را در زمانهای بعدی بدهد مثل کیسولهایی با روکش پلیمر که به روش اسمزی ماده خود را به بیرون نیک میکند پس در عرض چند روز یا چند هفته میتوان ماده رادیواکتیو را بیرون فرستاد یا استفاده از پمپ های اسمزی؟ وارد دارند که در زیر پوست قرار گرفته و یک کاتاتر که داخل حفره قرار میگیرد و تغییرات اسمزی زیر پوست ماده را به داخل حفره پمپ میکند این دو روش در آزمایشگاه انجام شده است. این روش در تصویر برداری هم مفید است ترکیب را زده و در سلولها برود؟ و میتوان تصویر تومور را گرفت و بوردر آنرا تعیین کرد که این آزمایش روی انسان انجام شده است. روشهای دیگری هم داریم مثل ژن درمانی که دستکاری ژنی میکنیم ژنهایی داریم که متولی ترمیم سلولی هستند پس بلافاصله صدمه توسط سلول جبران میشود پس اگر بتوانیم کاری کنیم که ژن ترمیم وارد سلول نشود صدمه (دوز) بعدی مرگ آور است این یعنی پایین آمدن

دوز و آسیب کمتر سلولهای اطراف در واقع با موادی ژن ترمیم مهار شده پس از مها میتوانیم وارد مرحله بعدی شویم یا تغییراتی در ژنها ایجاد کنیم که علیه هم وارد جنگ شده و دچار مرگ برنامه ریزی تند شوند و خود سلول برای خود دستور مرگ صادر کند.

این ایده ژن درمانی از مکزیک گرفته شده که مزرعه ذرت زیادی دارند و موشهای صحرائی مشکل سازند در واقع موشهای صحرائی را گرفته مقعد آنها را می دوزند. این موشها عصبانی شده و به هم نوعانشان حمله کرده و هریک دو موش را میکشد و پس از مدتی به علت عدم دفع میمیرد. سپس اساتید ژنتیک این ایده را از مکزیکی ها گرفتند و بر آن شدند تا تغییراتی در ژن ایجاد کنند که نتیجه ای شبیه بالا ایجاد شود. روش دیگر hyper thermia است که با دادن حرارت به بافت توموری تومور را از بین میبریم چون تومورها حساسیت زیادی به حرارت دارند.