مقایسه روش پرتو درمانی هدفمند با به کارگیری دی‌اکسی یوریدین نشان دار شده با ید ـ ۱۲۵ با روش پرتو درمانی خارجی، در درمان گلیوما در شرایط In vitro

*دکتر علی نشاسته‌ریز I
منیر شهیدی II
دکتر علی‌اکبر شرفی III

چکیده

بیش از ۵۰٪ تومورهای سیستم اعصاب مرکزی را گلیوما تشکیل می‌دهد، با وجود پیشرفت روشهای جراحی، پرتو درمانی و شیمی درمانی در افزایش بقای بیماران پیشرفتی حاصل نشده است. روش پرتودرمانی هدفمند(کیلوبکرل در میلی‌لیتر) با استفاده از دی‌اکسی یوریدین نشاندار شده با ^{125}I($^{125}IUdR$) به عنوان یکی از روشهای جدید در پرتودرمانی جهت درمان گلیوما مطرح می‌باشد.$^{125}IUdR$ یک آنالوگ تیمین است و در سلولهایی که در موقعیت سنتز DNA هستند بطور انتخابی جایگزین تیمین می‌شود در نتیجه DNA توسط الکترونهای اوژه تابش شده از ^{125}I تحت تابش قرار می‌گیرد. در این مطالعه از آزمون بررسی تشکیل کلونی جهت مقایسه ۲ روش پرتو درمانی هدفمند و پرتو درمانی با منبع خارجی (ERT) روی رده سلولی $A_{۱۷۲}$ با منشا گلیوما استفاده شد. آزمایشها در ۲ فاز متفاوت نمایی و ثابت از کشت سلولی به روش تک لایه‌ای انجام گردید. مقایسه منحنیهای بقا در ۲ روش نمایانگر شانه منحنی، مقاومت تشعشعی و قابلیت ترمیم بالای آسیبهای تشعشعی در پرتو درمانی با گامای کبالت ۶۰ و عدم وجود شانه ابتدایی منحنی بقا در روش TR می‌باشد. در فاز ثابت به دلیل وجود سلولهای خارج از چرخه سلولی و عدم سنتز DNA نوعی حالت اشباع نسبت به غلظتهای رادیو اکتیویته بیشتر از (کیلوبکرل در میلی‌لیتر) ۴۰ ایجاد شد که این روش به دلیل وجود سلولهای فاز G_0 محدودیت دارد. اگر بتوان با وارد کردن تدریجی $^{125}IUdR$ به محیط بر ناهمگونی سلولها در سیکل سلولی غلبه یافت، روش TR می‌تواند در درمان گلیوما موثر باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱ – پرتودرمانی هدفمند ۲ – یدودی‌اکسی یوریدین ۳ – گلیوما

مقدمه

بیش از ۵۰٪ از تومورهای بدخیم سیستم اعصاب مرکزی را گلیوما تشکیل می‌دهد(۱). اگر چه به نقاط دور متاستاز نمی‌دهد، اما تجمعهای کوچک از بافت نئوپلاسمی گلیال در بین پارانشیم طبیعی مغزی مشاهده شده است. همچنین به علت مرز نامشخص بافت تومورال با سلولهای سالم مغزی برداشتن کامل آنها با جراحی امکان‌پذیر نیست(۲). تومور گلیوما به داروهای سیتوتوکسیک مقاوم است(۳) و استفاده از پرتو درمانی با منبع خارجی هم به دلیل قابلیت محدود تحمل سلولهای سالم مغزی نسبت به تشعشع، محدودیت دارد(۴). روش TR به عنوان یکی از روشهای جدید در پرتو درمانی جهت درمان گلیوما مطرح است(۵).

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه خانم منیر شهیدی جهت دریافت مدرک کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی به راهنمایی آقای دکتر علی نشاسته‌ریز و مشاوره دکتر علی‌اکبر شرفی، سال ۱۳۸۰. همچنین این مقاله در پنجمین کنگره فیزیک پزشکی در دانشگاه تربیت مدرس تهران در اردیبهشت سال ۱۳۸۱ ارائه شده است و در اجرای آن از حمایت مالی معاونت پشتیبانی دانشگاه علوم پزشکی ایران استفاده شده است(کد:۲۹۳).

I) استادیار گروه رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران(*مولف مسئول).
II) کارشناس ارشد فیزیک پزشکی، بیمارستان امام خمینی، بلوار کشاورز، تهران.
III) دانشیار گروه رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

این روش درمانی بر پایه تفاوتهای بیولوژیکی بین سلولهای تومورال و بافت سالم عمل می‌کند.

در این روش علاوه بر اینکه سلولهای سالم تحت تابش قرار نمی‌گیرند، با استفاده از مواد نشان‌دار شده رادیواکتیو حداکثر انرژی تابشی در هدف حساس سلولهای تومورال (DNA) متمرکز می‌شود(٦).

در این مطالعه از ^{125}IUdR به عنوان عامل هدفمند کننده استفاده شده است.

IUdR یک آنالوگ تیمین است که وقتی در دسترس جمعیت سلولی قرار می‌گیرد در سلولهای با موقعیت سنتز DNA بطور انتخابی جایگزین تیمین شده و DNA سلولی توسط الکترونهای اوژه با برد کمتر از ۱ میکرومتر منتشره از ^{125}I تحت تابش قرار می‌گیرد.

اثرات درمانی ^{125}IUdR در تومورهای رکتوم(۷)، گلیوسارکوما(۸)، منتژیال کارسینوما(۹) و گلیوبلاستوما مولتی فورم(۱۰) در مطالعات گذشته مشاهده شده است.

با توجه به متمایز بودن سلولهای سالم مغزی و عدم قابلیت تکثیر در آنها، استفاده از ^{125}IUdR در درمان تومورهای گلیوما با میزان تقسیم سلولی بالا می‌تواند موثر باشد.

مشکل اصلی در روش TR با استفاده از ^{125}IUdR، سلولهای تومورال خارج از چرخه سلولی هستند که در فاز G_0 قرار دارند و مرحله سنتز DNA را طی نمی‌کنند.

هدف از انجام آزمایشها در ۲ فاز نمایی (Exponential) و ثابت (Plateau)، بررسی محدودیت این روش در درمان است، چون فاز ثابت نشان دهنده سلولهای خارج از چرخه سلولی و فاز نمایی نشان دهنده سلولهای در چرخه و نزدیک به عروق خونی می‌باشد.

در این مطالعه سعی بر این بوده است که روش TR و روش ERT با استفاده از منبع کبالت ٦٠ روی سلولهای گلیوما بررسی و مقایسه گردد. همچنین بیشترین میزان حساسیت این سلولها در غلظت اکتیویته‌های مختلف ^{125}IUdR سنجیده شد تا نتایج حاصل از آن راهگشای مراحل بعدی در استفاده از این روش به تنهایی و ترکیب دو روش باشد.

روش بررسی

این مطالعه روی خط سلولی A۱۷۲ با منشا گلیوما انجام شد و از محیط کشت MEN(GIBCO BRL) حاوی پنی‌سیلین/استرپتومایسین ۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر، Fungizone ۲ میکروگرم در میلی‌لیتر و ۱۰٪ سرم جنین گاوی و FBS(GIBCO BRL) استفاده شد.

شرایط نگهداری سلولها در انکوباتور دمای ۳۷°c، ۵٪ CO_2 و رطوبت ۹۵٪ بود.

آزمایشها در ۲ فاز نمایی و ثابت از کشت سلولی به صورت تک لایه‌ای انجام گردید.

برای محاسبه زمان ۲ برابر شدن جمعیت سلولی در هر حفره از ظرفهای کشت ٢٤ حفره‌ای، 10^4 سلول در میلی‌لیتر کشت داده شد و در فاصله زمانی ٢٤ ساعت بعد از کشت اولیه، شمارش سلولی در ۳ حفره انجام گردید و میانگین شمارش در هر روز به دست آمد.

شمارش سلولی تا زمان رسیدن سلولها به مرحله ثابت ادامه یافت و زمان ۲ برابر شدن جمعیت سلولی با استفاده از فرمول $PDT = \frac{T_H - T_1}{۳/۳۲(LogN_H - LogN_1)}$ محاسبه گردید.

PDT ـ زمان ۲ برابر شدن، T_H ـ زمان شمارش نهایی، T_1 ـ زمان انتقال سلولها به ظرف کشت، N_H ـ تعداد نهایی سلول بعد از زمان T_H، N_1 ـ تعداد اولیه سلولها در T_1 بود. در این بررسی از منبع کبالت ٦٠ مدل Theratron برای تابش دهی سلولها با روش ERT استفاده شد.

فاز نمایی: در فاز نمایی افزایش تعداد سلولها به صورت نمایی است و نسبت رشد سلولی بین ۱۰۰-۹۰٪ می‌باشد.

تعداد 2×10^4 سلول برای فاز نمایی در فلاسکهای (NUNC)۲۵ سانتیمتر مکعب کشت شد و برای هر دوز تابشی یک فلاسک در نظر گرفته شد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

فاز ثابت: در فاز ثابت تمام سطح کشت از سلولها پر می‌شود و رشد سلولی کاهش یافته و نسبت رشد، بین ۱۰٪-۰ می‌باشد.

تعداد ۲×۱۰^{٤} سلول جهت فاز ثابت در فلاسکهای ۲۵ سانتیمتر مکعب کشت داده شد و مدت زمان ۱ هفته جهت پر شدن کف فلاسک از سلولها و رسیدن به حالت اشباع در نظر گرفته شد.

تابش‌دهی سلولها و بررسی تشکیل کلونی‌ها: فلاسکهای حاوی سلول جهت تابش دهی با منبع کبالت ـ ٦٠ به بخش پرتو درمانی منتقل شدند.

تابش دهی در دوزهای مشخص ۲، ٤، ٦، ۸و ۱۰ گری انجام شد.

با توجه به شدت خروجی چشمه کبالت برابر با ٦٦/٥ سانتی‌گری در دقیقه، زمان تابش‌دهی در دوزهای مشخص محاسبه گردید.

در هر دوز ۲ فلاسک یکی در فاز نمایی ودیگری در فاز ثابت تحت تابش قرار گرفتند.

بعد از تابش‌دهی، سلولها جهت آزمون تشکیل کلونی و سنجش توانایی آنها کشت داده شدند.

بطور میانگین بعد از ۱۲ تا ۱۵ روز کلونی‌ها تشکیل شده، رنگ‌آمیزی کلونی‌ها با محلول رنگ کربول فوشین ۱۰٪(MERCK) انجام شد و شمارش آنها توسط میکروسکوپ معکوس (Olympus) صورت گرفت.

با به دست آوردن درصد راندمان کشت (Plating Efficiency=PE) در سلولهای تابش دیده و کنترل، نسبت بقا (Survival Fraction=SF) محاسبه شد(رابطه ۱و ۲).

رابطه(۱) $\%PE = \frac{\text{تعداد کلونی‌های شمارش شده}}{\text{تعداد سلولهای اولیه}} \times ۱۰۰$

رابطه(۲) $SF = \frac{PE\ (\text{کنترل})}{PE\ (\text{اشعه دیده})}$

مراحل تابش‌دهی سلولها در هر دو فاز نمایی و ثابت، ۳ بار تکرار و نتایج به صورت میانگین نسبت بقا بررسی شد.

برای تابش‌دهی سلولها با $IUdR^{۱۲۵}$ تعداد $۱۰^{٤}$ سلول جهت فاز نمایی و $۱۰^{٥}$ سلول جهت فاز ثابت در هر حفره از ظرف کشت ٢٤ حفره‌ای کشت داده شد.

سلولها در انکوباتور، با ٥٪ CO_2 نگهداری شدند و در فاز ثابت زمان لازم جهت رسیدن به حالت اشباع ٤٨ ساعت در نظر گرفته شد.

در این مرحله غلظت اکتیویته‌های ۱، ٥، ۱۰، ۲۰، ٤٠، ۸۰و ۱۰۰ کیلوبکرل در یک میلی‌لیتر از $IUdR^{۱۲٥}$ وارد محیط کشت شد و به مدت زمان ٣٦ ساعت (مدت زمانی که جمعیت سلولی به ۲ برابر میزان اولیه خود می‌رسد) سلولها در انکوباتور نگهداری شدند.

پس از طی این زمان محیط کشت حاوی ماده رادیواکتیو را از هر حفره خارج کرده و با محلول PBS(Phosphate-buffered saline)، ۳ بار عمل شستشوی محیط سلولی انجام شد تا هیچ رادیواکتیویته اضافی در محیط باقی نماند. سپس سلولها جهت آزمون تشکیل کلونی در فلاسکهای ۲۵ سانتیمتر مکعب کشت داده شدند، بعد از ۱۵ روز کلونی‌ها تشکیل شده و رنگ‌آمیزی و شمارش آنها انجام گردید.

در هر غلظت رادیواکتیویته، درصد راندمان کشت و نسبت بقا مطابق با رابطه ۲ و ۳ محاسبه شد.

مراحل تابش دهی سلولها با $IUdR^{۱۲٥}$ در هر دو فاز نمایی و ثابت ۳ بار تکرار و نتایج به صورت میانگین نسبت بقا بررسی گردید.

نتایج

نتایج بر پایه توانایی سلولها در تشکیل کلونی می‌باشد و اطلاعات از طریق شمارش کلونی‌ها به دست آمده است.

پرتو درمانی با روش ERT: منحنیهای بقا جهت هر دو فاز نمایی و ثابت با قرار دادن دوزهای تابش (Gy) روی محور افقی در مقابل نسبت بقا روی محور عمودی با مقیاس لگاریتمی رسم شد(شکل شماره ۱).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

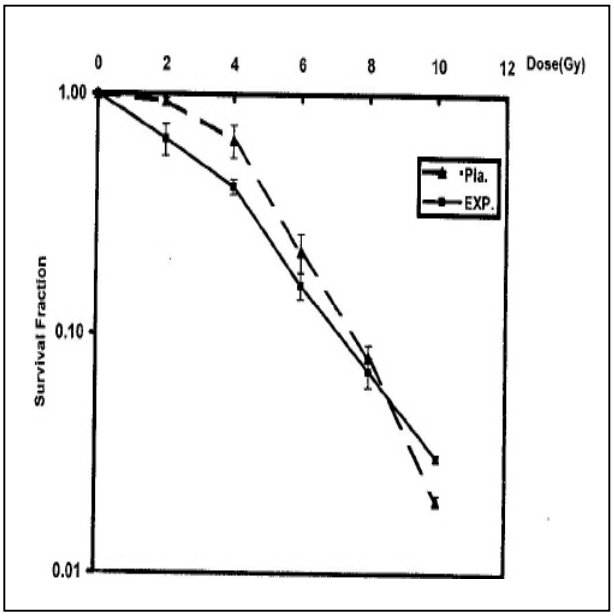
پارامتر $D_{37\%}$ یا D_0 (مقدار دوزی که جمعیت سلولی را به ۳۷٪ مقدار اولیه می‌رساند) از شیب قسمت خطی منحنی محاسبه شد(جدول شماره ۱).

از رابطه $D_0=\frac{Loge}{Slope}$ شیب خط منحنی = Slope، معادله خطی ـ توانی LQ(linear quadratic) [$SF=e^{\alpha D-BD}$] روی منحنیهای بقا در هر دو فاز منطبق شد(شکل شماره ۲) و پارامترهای الفا و بتا محاسبه گردید(جدول شماره ۱).

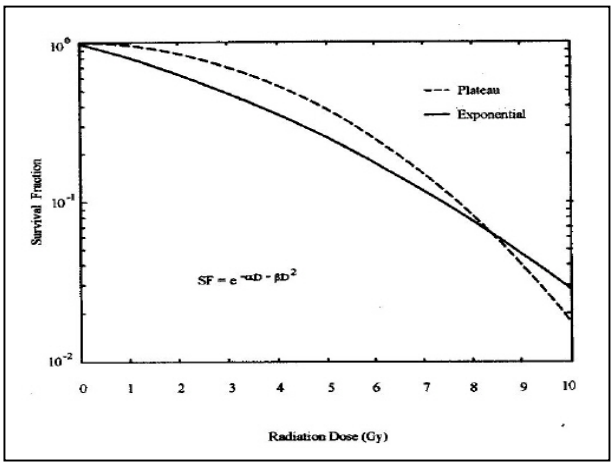
جدول شماره ۱- پارامترهای D_0، آلفا و بتا در ۲ فاز ثابت و نمایی

Cell culture phase	$D_0(Gy)$	$\alpha(Gy^{-1})$	$\beta(Gy^{-2})$
Exponential	۱/٦٥	۰/۱۸۹	۰/۰۱۷
Plateau	۲/۳۱	۰/۰۲۳	۰/۰٤۲

D_0 در فاز ثابت بزرگتر از فاز نمایی می‌باشد. در منحنیهای منطبق شده با معادله LQ، انحنای منحنی در فاز ثابت بیشتر و پارامتر β بزرگتر از فاز نمایی است.



شکل شماره ۱- منحنیهای بقا در ۲ فاز ثابت و نمایی در تابش‌دهی خارجی (میانگین ± انحراف معیار)



شکل شماره ۲- منحنیهای بقا منطبق شده با مدل خطی ـ توانی در ۲ فاز ثابت و نمایی در تابش‌دهی خارجی

پرتودرمانی به روش TR: منحنیهای بقا جهت هر دو فاز با قرار دادن غلظت اکتیویته‌های ^{125}IUdR کیلوبکرل در میلی‌لیتر روی محور افقی و نسبت بقا روی محور لگاریتمی عمودی رسم شد(شکلهای شماره ۳و ٤).

در فاز نمایی منحنی بقا منطبق بر یک تابع نمایی از غلظت می‌باشد فرمول $SF=\exp\left[\frac{-C}{C_{37\%}}\right]$، C نشان دهنده غلظت رادیواکتیویته و $C_{37\%}$ غلظت رادیواکتیویته جهت کاهش تعداد سلولهای کلونوژنیک به ۳۷٪ تعداد اولیه می‌باشد. $\frac{1}{C_{37\%}}$ مساوی شیب قسمت خطی می‌باشد(جدول شماره ۲).

در فاز ثابت منحنی بقا شامل ۲ بخش شامل بخش شیب‌دار خطی اولیه که تابع غلظت است و یک بخش ثابت خطی می‌باشد که با افزایش غلظت رادیواکتیویته نسبت بقا تغییر معنا داری پیدا نکرده و ثابت است.

$C_{37\%}$ از قسمت شیب‌دار اولیه منحنی محاسبه شد(جدول شماره ۲).

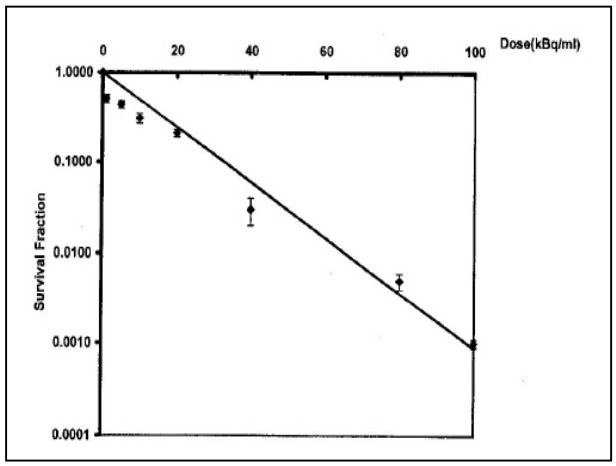
جدول شماره ۲- $C_{37\%}$ در دو فاز نمایی و ثابت

مرحله کشت سلولی	$C_{37\%}$(کیلوبکرل در میلی‌لیتر)
نمائی	۲/٦۱
ثابت	۲/۹۱

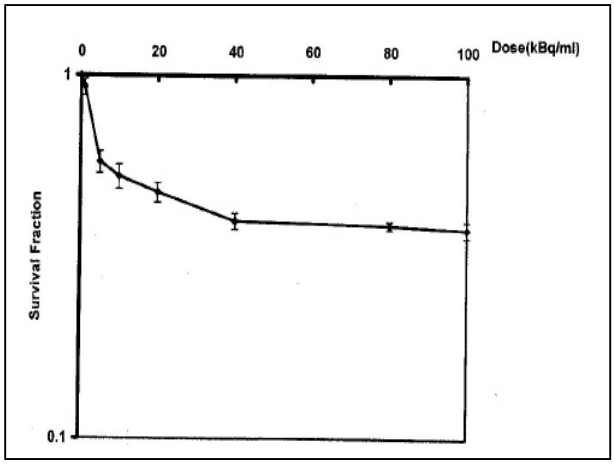
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

بیشترین کاهش در نسبت بقا در فاز ثابت و در غلظت رادیواکتیویته ۴۰ کیلوبکرل در میلی‌لیتر مشاهده شد. پارامترهای آلفا و بتا از معادله خطی ـ توانی LQ محاسبه گردید.

مقادیر β $P>0/05$ معنی‌دار نبود و تنها مقادیر پارامتر آلفا نسبت معنی‌داری را نشان داد.



شکل شماره ۳- منحنی بقا در فاز نمایی در روش Targeted Radiotherapy(میانگین±انحراف معیار)



شکل شماره ۴- منحنی بقا در فاز ثابت در روش Targeted Radiotherapy(میانگین±انحراف معیار)

بحث

جهت بررسی پاسخ سلولهای تومورال به تشعشع، پارامترهای منحنیهای بقا مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج به دست آمده در روش پرتو درمانی با منبع خارجی بزرگتر بودن پارامتر D_0 در فاز ثابت را نسبت به فاز نمایی نشان داد بدین معنی که در فاز ثابت مقاومت سلولها نسبت به تشعشع بیشتر و حساسیت رادیویی آنها کمتر می‌باشد.

سلولهای خارج از چرخه که در فاز G_0 هستند باعث مقاومت بیشتر سلولها در فاز ثابت می‌گردند.

پاسخ تشعشعی بیشتر یا کمتر وابسته به تأثیر ترمیم بعد از تابش‌دهی است و در واقع مقاومت تشعشعی نمایانگر قابلیت ترمیم بالا در سلولها می‌باشد که با شانه اولیه منحنی بقا در ارتباط است.

در فاز نمایی زمانی که سلولها بسرعت تقسیم می‌شوند، ترمیم آسیبهای کشنده Potentially lethal Dose=PLD و آسیبهای تحت کشنده Sub lethal Dose=SLD به نسبت کمتری صورت می‌گیرد و شانه اولیه منحنی کوچک است.

عدم تقسیم سلولی در سلولهای خارج از چرخه در فاز ثابت باعث ترمیم آسیبهای PLD و وسعت شانه منحنی بقا می‌شود(۱۱).

در منحنیهای بقای رسم شده در روش TR شانه اولیه منحنی بقا مشاهده نشد.

عدم وجود شانه در هر دو فاز ثابت و نمایی نشان دهنده عدم مقاومت سلولهای تومورال گلیوما نسبت به غلظت اکتیویته‌های مختلف ^{125}IUdR می‌باشد.

در مقایسه منحنیهای بقا در ۲ روش TR و ERT، قسمت ابتدای منحنی که تعیین کننده مقاومت سلولها نسبت به تشعشع می‌باشد حائز اهمیت است.

در روش تشعشع خارجی شانه منحنی بقا در ۲ فاز به وضوح مشاهده می‌شود، در صورتی که در روش TR شانه اولیه منحنی حتی در فاز ثابت که مقاومت تشعشعی سلولها بیشتر است، مشاهده نمی‌شود.

با توجه به اینکه مدل خطی ـ توانی LQ شامل ۲ قسمت خطی [$\exp(-\alpha D)$] و توانی [$\exp(-\beta D)$] می‌باشد، پارامتر آلفا ضریب دوزی است که باعث ایجاد شکست دو رشته‌ای در DNA توسط یک برخورد مستقل می‌شود و آسیب غیرقابل ترمیم ایجاد می‌کند، در صورتی که پارامتر β

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

ضریب مجذور دوزی است که باعث ایجاد شکستهای دو رشته‌ای در DNA توسط ۲ برخورد مستقل می‌گردد. زمانی که قدرت ترمیم پایین است مقدار پارامتر آلفا افزایش و پارامتر بتا کاهش می‌یابد(۱۲).

در روش TR معنادار نبودن پارامتر β موجب حذف قسمت توانی و درجه دوم منحنی شده و بزرگ بودن پارامتر آلفا نمایانگر عدم ترمیم آسیبهای ایجاد شده می‌باشد که طی آن مرگ سلول در اثر یک برخورد مستقل صورت می‌گیرد.

روش TR با استفاده از ^{125}IUdR انجام می‌شود و وابسته به سیکل سلولهای تومورال می‌باشد و اتصال این عامل به DNA به فاز S و سنتز DNA بستگی دارد. وقتی ^{125}IUdR در DNA سلولی جایگزین می‌شود بیشترین آسیب را وارد کرده و مکانیسم کشتار سلولی با صدمات تشعشعی DNA ارتباط پیدا خواهد کرد(۱۳).

در فاز نمایی شکل منحنی بقا به صورت نمایی بوده و اتصال ^{125}IUdR به DNA بطور مستقیم با غلظت اکتیویته در سلول متناسب می‌باشد.

در فاز نمایی تعداد سلولهای کمتری خارج از چرخه سلولی هستند، بنابراین با سپری شدن یک زمان دو برابر شدن، اغلب سلولها ^{125}IUdR را از محیط برداشت می‌کنند(۱٤).

در فاز ثابت در سلولهایی که در چرخه سلولی شرکت داشته و ^{125}IUdR را از محیط برداشت می‌کنند، کاهش بقا متناسب با غلظت اکتیویته صورت می‌گیرد، اما وجود سلولهای خارج از چرخه سلولی و عدم سنتز DNA در طول مدت تشعشع سلولها با ^{125}IUdR باعث کاهش تأثیر عامل هدفمند کننده و کاهش کشتار سلولی می‌شود.

محدودیت روش TR با استفاده از ^{125}IUdR با توجه به نتایج آزمایشها در فاز ثابت روشن می‌شود زیرا این فاز با توجه به سلولهایی که در فاز G_0 هستند به مدل تومورال نزدیکتر می‌باشد.

وارد کردن تدریجی ^{125}IUdR در محیط می‌تواند باعث افزایش اتصال این عامل هدفمند کننده به DNA شود، همچنین افزایش زمان تشعشع سلولها با ^{125}IUdR می‌تواند سبب افزایش تعداد سلولهای نشان‌دار شده با عامل هدفمند کننده گردد.

در درمان گلیوما، بهترین روش برای استفاده مؤثر از ^{125}IUdR، کاربرد پمپهای اسمزی و کاشت پلیمرهای مناسب بعد از عمل جراحی و برداشتن تومور می‌باشد.

این روش موجب رها سازی تدریجی ^{125}IUdR(به صورت لوکالیزه در محل تومور) در جهت از بین بردن باقیمانده سلولهای تومورال که مرز مشخصی با سلولهای سالم مغزی ندارند، می‌شود(۱۵).

در درمان لوکالیزه گلیوما، به علت آنکه سلولهای سالم مغزی متمایز هستند و تقسیم سلولی در آنها صورت نمی‌گیرد، ^{125}IUdR فقط توسط سلولهای تومورال برداشت می‌شود و نسبتی از ^{125}IUdR که از سیستم اعصاب مرکزی خارج و وارد سیستم گردش خون عمومی می‌شود به سرعت تجزیه شده و در دسترس جمعیت سلولی سالم در خارج از سیستم عصبی قرار نمی‌گیرد.

در واقع اگر بتوان بر محدودیت استفاده از ^{125}IUdR که به دلیل ناهمگونی در سیکل سلولی ایجاد می‌شود غلبه کرد، می‌توان به کاربرد موثر این روش در درمان گلیوما امیدوار بود.

تقدیر و تشکر

از مساعدتهای همه جانبه جناب آقای دکتر عیسی نورمحمدی سرپرست محترم مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی و کارشناسان محترم این مرکز صمیمانه تشکر می‌شود.

منابع

1- Wrensch R., Bondy L., Central Nervous system Tumors, 2 nd ed., USA, Churchil Livingstone, 2000, PP: 309-318.

2- Kreth FW., Warnke PC., Surgical resection and radiation therapy in the treatment of glioma, J Neurosurg, 1993, 78: 762-766.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

3- Feun LG., Savaraj N., Drug resistance in brain tumors, J Neuro oncol, 1994, 20: 165-176.

4- Barker FG., Prados, Chang SM., Radiation response and survival time in patients with glioma, J Neurosurg, 1996, 84(3): 442-448.

5- Kassis AI., Wen patricky 5-[125I] Iodo-2'-Deoxyuridine in the radiotherapy of brain tumors in rats, J Nucl, 1998, 39: 1148-54.

6- Xue LY., Butler NJ., Bystander effect produced by radiolabeled tumors cells in vivo, Proc Natl Acod Sci USA, 2002 oct, PP: 4.

7- Daghighian F., Humm JL., Pharmacokinetics and dosimetry of iodine – 125 – IUdR in the treatment of colorectal cancer metastatic to liver, J Nucl Med, 1996, 37: 29-32.

8- Kassis AI., Toxicity and therapeutic effects of low – energy electron, Nucl Instrum meth phys res, 1994, 87: 279-284.

9- Kassis AI., Adelstein SI., Preclinical animal studies with radiolabelled IUdR, J Nucl Med, 1996, 37: 343-352.

10- Neshasteh-Riz A., Mairs RJ., Differential cytotoxicity of ^{123}IUdR, ^{125}IUdR and ^{131}IUdR to human glioma cells in monolayer or spheriod culture: effect of proliferative heterogeneity and radiation cross fire, Br J Cancer, 1998, 77(3): 385-390.

11- Ward JF., The yield of DNA double – strand breaks produced intracellulary by ionizing radiation, Int J radiat Biol, 1990, 57: 1441-50.

12- Fertil B., Malaise EP., Inherent radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy, Int J Radiat oncol Biol phys, 1981, 7: 621-629.

13- Kassis AI., Fayad F., Radiotoxicty of ^{125}I in mammalian cells, Radiat Res, 1987, 111: 305-318.

14- Neshasteh-Riz A., Angerson WJ., Incorporation of iododeoxyuridine in multicellular spheroids: implications for DNA-targeted radiotherapy using Auger electron emitter, Br J Cancer, 1997, 75: 493-499.

15- Mairs RJ., Neshasteh-Riz A., Comparison of different methods of intracerebral administration of radiodo-dexyuridine for gliom therapy using a rat model, Br J Cancer, 2000, 82: 74-80.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

EXPERIMENTAL COMPARATIVE INVITRO STUDY OF TARGETED RADIOTHERAPY USING ^{125}IUdR AND EXTERNAL BEAM RADIATION IN TREATMENT OF GLIOMA

*A. Neshasteh Riz, Ph.D [I] M. Shahidi, MSc [II] A.A. Sharafi, Ph.D [III]

ABSTRACT

Gliomas comprise about 50% of all primary central nervous system tumors that have defied treatment. Despite of improvement in treatment with surgery, radiotherapy and chemotherapy, the prognosis for these patients remains poor. Efforts to improve the treatment of malignant glioma have included Targeted Radiotherapy with [^{125}I]-Iododeoxyuridine. ^{125}IUdR, a thymidine analogue, is preferentially incorporated into the DNA of tumor cells, and the Auger electrons emitter [^{125}I] is highly toxic to dividing cells. We have achieved comparative study of Targeted Radiotherapy and external beam therapy in treatment of glioma. Clonogenic assays formed basis of experiments to the human glioma cell line "A172" cultured as monolayers in the exponential and the plateau phase. In external beam radiation, the survival curves were exhibited a distinct shoulder, in comparison with, lack of shoulder (absence of repair) in Targeted Radiotherapy. In the treatment of cells in the plateau, the effectiveness of ^{125}IUdR was attenuated by the presence of non-cycling cells. These finding suggest that Targeted Radiotherapy may be a useful method for treatment of glioma, in case we overcome non-cyling malignant cells.

Key Words: 1) Targeted Radiotherapy 2) Iododeoxyuridine 3) Gliomas

This article is the summary of the thesis of M.Shahidi,MSc under supervision of A. Neshasteh Riz,Ph.D and consultation with A.A. Sharafi,Ph.D, 2001. Also is presented in 5 th congress of Medical physics in Tarbiat Modares University, Tehran, 2002. This study is conducted under financial support of under secretary research of Iran University of Medical Sciences and Health Services, (No:293)

***I*)** *Ph.D, Assistant professor of Department of Radiology, Faculty of paramedicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(*Corresponding author).*

***II*)** *MSc in Medical physics, Emam Khomeini Hospital, Keshavarz burd, Tehran, Iran.*

***III*)** *Ph.D Associate professor of department of Radiology, faculty of paramedicine, Head of undersecretary research of Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]