



مروری بر رادیوداروهای تشخیصی در سرطان پروستات

دکتر مونا مسیب‌نیا

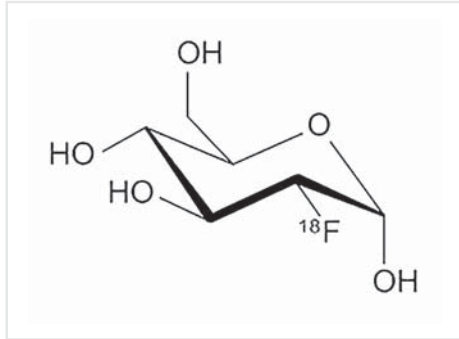
گروه داروسازی هسته‌ای، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

تصویربرداری مولکولی به‌طور فزاینده‌ای در تعیین محل و مرحله بیماری و همچنین برای تشخیص عود سرطان پروستات به کار برده می‌شوند. به عبارت دیگر، تصویربرداری نقش مهمی در تشخیص زودرس و شروع درمان به موقع و موفق سرطان پروستات دارد.

■ روش‌های تصویربرداری مولکولی در سرطان پروستات عبارتند از:

* روش ³TRUS: نوعی روش سونوگرافی است که از طریق ارسال یک‌سری امواج اولتراسونیک از دیواره رکتوم به سمت غده پروستات به‌طور گسترده به‌عنوان راهنمای نمونه برداری از غده پروستات به کار می‌رود.
* روش ⁴MRI: در اغلب موارد برای ارزیابی شدت

سرطان پروستات یکی از سرطان‌های شایع در دنیا است که بعد از سرطان ریه، دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در ایالات متحده آمریکا می‌باشد. به‌طور تقریبی، سالانه ۲۳۳،۰۰۰ نفر به این سرطان مبتلا شده که ۳۰،۰۰۰ نفر از آن‌ها فوت می‌کنند. این در حالی است که در صورت تشخیص زود هنگام آن، یعنی زمانی که هنوز به سایر بافت‌ها متاستاز نداده و تنها غده پروستات را درگیر کرده باشد؛ شانس پنج سال زنده ماندن افراد، نزدیک ۱۰۰ درصد است. هزینه‌های جهانی مربوط به کنترل سرطان پروستات در حدود ۲۰ - ۱۵ میلیارد دلار تخمین زده می‌شود که فقط نیمی از آن در ایالات متحده آمریکا خرج می‌گردد در کنار آزمون‌های آزمایشگاهی نظیر: اندازه‌گیری سطح خونی ¹PAP، ²PSA و ... روش‌های



شکل ۱ - ساختار شیمیایی رادیوداروی ^{18}F FDG

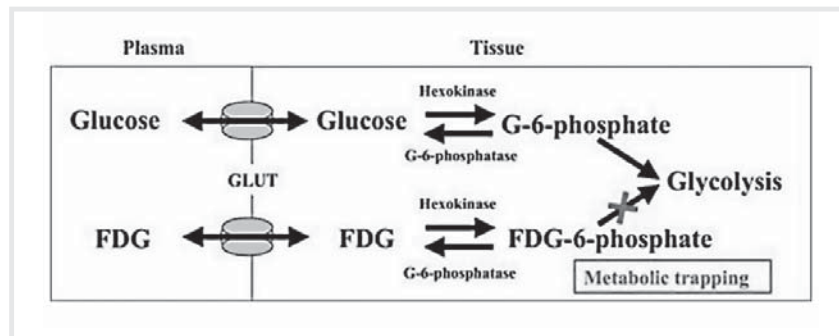
سلول‌های مغزی، چربی قهوه‌ای، کلیوی و اکثر تومورهای سرطانی برداشت می‌شود و به دنبال ورود به سلول درون آن احتباس می‌یابد (شکل ۲) و همین امر امکان تصویربرداری از بافت هدف را فراهم می‌کند. علت تجمع بالای ^{18}F FDG به‌عنوان مارکر متابولیسم گلوکز در تومورها، افزایش بیان ناقل گلوکز (GLUT) و آنزیم هگزوکیناز و البته، کاهش بیان آنزیم فسفاتاز در این نوع سلول‌ها است.

تومور در غده پروستات از MRI بهره می‌گیرند. * روش $^5\text{CT-Scan}$: در بیماران که سطح PSA خونشان بالا است به منظور ارزیابی امکان لنفادنوپاتی یا متاستاز به کبد یا ریه از CT-Scan استفاده می‌شود.

* روش تصویربرداری هسته‌ای (^6PET ، $^7\text{SPECT}$): این روش تصویربرداری به‌علت صحت پیشگویی بالا و حساسیت زیاد و ارائه دادن اطلاعات مربوط به عملکرد اعضا از اهمیت بالایی برخوردار است. رادیوداروهای مورد استفاده برای تشخیص تومور پروستات و نواحی متاستاز یافته بر دو پایه طراحی و سنتز شده‌اند: مارکرهای مربوط به تکثیر بی‌رویه سلولی و مارکرهای اختصاصی بیان شده در سطح تومور پروستات.

■ ^{18}F FDG

۲ - فلوئور ۱۸ - D - دئوکسی گلوکز (^{18}F FDG) نوعی آنالوگ قندی است (شکل ۱) که عمدتاً توسط سلول‌هایی با مصرف قند بالا مانند:



شکل ۲ - مسیر ورود به سلول و احتباس ^{18}F FDG درون سلول

برای ساخت غشا و متعاقباً برداشت کولین از جریان خون دارند. از طرف دیگر، به دلیل افزایش بیان آنزیم کولین کیناز در تومورهای پروستات میزان احتباس لسیتین نشاندار در غشای این سلول‌ها نیز بالا رفته و امکان تصویربرداری از نواحی تومورال پروستات فراهم می‌گردد. این رادیودارو در کشورهای اروپایی برای تشخیص سرطان پروستات مورد پذیرش قرار گرفته است. ساختار برخی از رادیوداروهای بر مبنای کولین برای تصویربرداری PET از سرطان پروستات در (شکل ۳) آورده شده است.

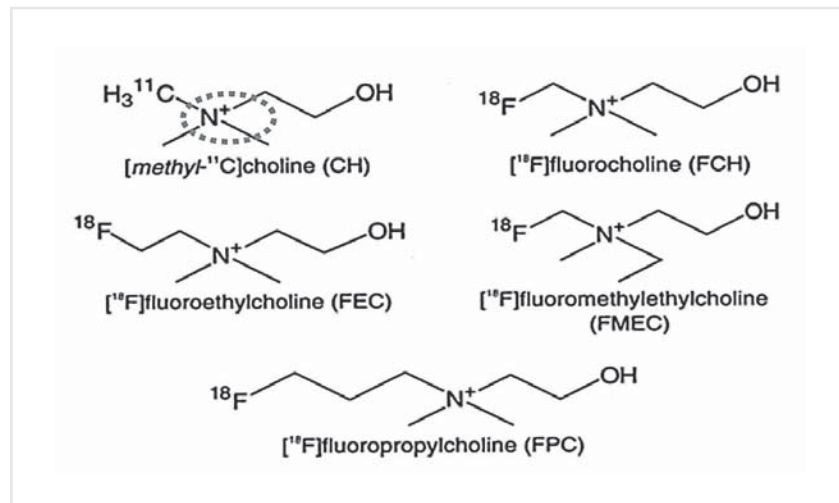
■ ^{18}F - acetate و ^{11}C - acetate

استات پيش‌ساز ساخت اسید چرب در سلول می‌باشد که در شرایط رشد بی‌رویه سلول میزان

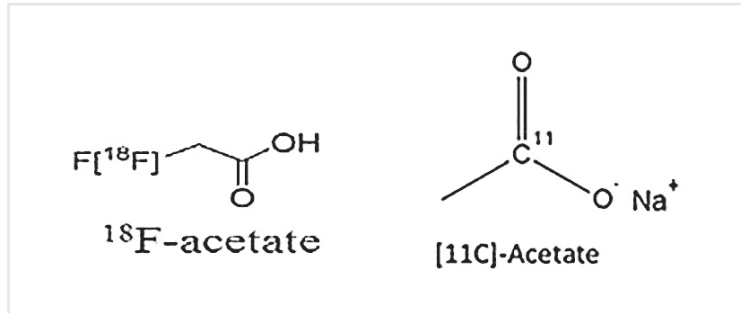
^{18}F FDG در حال حاضر پرمصرف‌ترین رادیوداروی پوزیترون‌دهنده از نظر بالینی در دنیا می‌باشد. اگرچه تصویربرداری PET با ^{18}F FDG نقش مهمی در کنترل بسیاری از سرطان‌ها دارد اما در مراحل اولیه تومورهای ناحیه لگنی (مثل تومور پروستات) به علت برداشت ناچیز آن توسط سلول‌های توموری و دفع از طریق ادرار چندان مفید نیست.

■ ^{18}F - Choline و ^{11}C - Choline

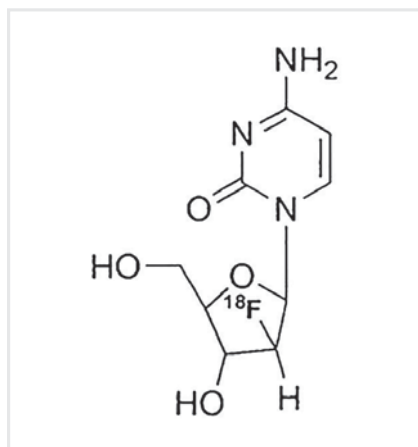
الکل کولین ترکیبی هیدروفیل از اجزای غشای سلولی است که توسط ناقل‌های کولین وارد سلول شده و تحت تأثیر آنزیم کولین کیناز به فسفاتیدیل کولین (لسیتین) تبدیل شده و در ساختار غشای سلول جای می‌گیرد. از آنجایی که تومورها حاصل رشد بی‌رویه سلولی هستند، بنابراین، نیاز بالایی



شکل ۳ - آنالوگ‌های مختلف کولین نشان‌دار شده با کربن - ۱۱ و فلوئور - ۱۸



شکل ۴ - استات نشان‌دار شده با کربن - ۱۱ و فلوئور - ۱۸



شکل ۵ - ساختار آنالوگ نوکلئوزیدی نشان‌دار با فلوئور - ۱۸۸

برداشت آن از جریان خون افزایش یافته و پس از ورود به میتوکندری، تبدیل به استیل کوآنزیم - آ می‌شود. سپس به علت افزایش بیان آنزیم استیل کوآنزیم - آ کربوکسیلاز در سلول توموری، مسیر آنابولیکی را طی کرده و به شکل اسید چرب درون تومور احتباس می‌یابد. از آنجایی که متابولیسم تومور پروستات بیشتر بر پایه مصرف اسید چرب هست تا گلیکولیز، بنابراین، استات نشان‌دار شده با کربن - ۱۱ یا فلوئور - ۱۸ رادیوداروی مناسب برای تصویربرداری سرطان پروستات محسوب می‌شود (شکل ۴).

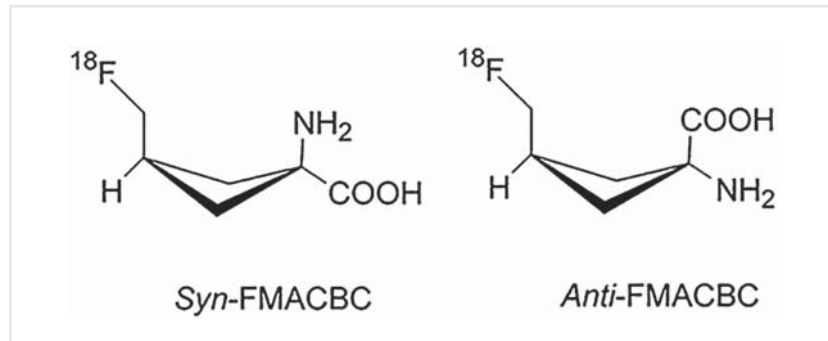
■ ¹⁸FMAU

۱ - (۲ - دئوکسی - ۲ - فلوئور - ۱۸ - ال - آرابینوفورانوزیل) - ۵ - متیل اوراسیل (¹⁸FMAU) نوعی آنالوگ نوکلئوزیدی است (شکل ۵) که تحت تأثیر آنزیم تیمیدین کیناز ۲ در سنتز DNA شرکت می‌کند و در درون سلول تجمع می‌یابد. بنابراین، با توجه به این که فعالیت آنزیم تیمیدین کیناز تحت تأثیر هورمون آندروژن بوده، این ترکیب

نشان‌دار در تومورهای پروستات وابسته به آندروژن احتباس می‌شود.

■ ¹⁸F . FACBC

۳ - فلوئوروسیکلوبوتان - ۱ - کربوکسیلیک اسید به شکل آنتی (¹⁸F - FACBC) مشتق اسید آمینه ال -



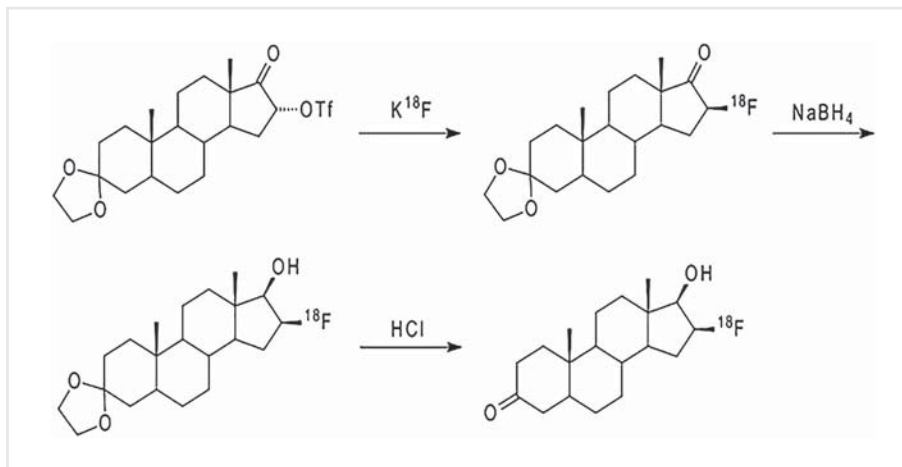
شکل ۶ - ساختار شیمیایی مشتق اسید آمینه لوسین: ^{18}F -FACBC

■ ^{18}F - FDHT

۱۶ - فلئورو - دی‌هیدروتستوسترون (^{18}F -FDHT) لیگاند گیرنده آندروژن بوده و میزان حضور گیرنده‌های آندروژن را در سطح تومور مشخص می‌کند. بنابراین، به‌طور مستقیم برای تصویربرداری از سرطان پروستات به‌کار نمی‌رود ولی نوع تومور (وابسته به آندروژن یا غیروابسته) را مشخص نموده و در ارزیابی پاسخ به درمان نیز کاربرد دارد (شکل ۷).

تومورهای پروستات به‌طور گسترده و اغلب در مراحل اولیه به بافت استخوان متاستاز می‌دهند و این در حالی است که علائم ناشی از متاستاز نظیر: دردهای شدید استخوانی، شکستگی‌ها، هیپرکلسمی و... در اواخر بیماری بروز می‌کنند. با توجه به تأثیر شگفت متاستازهای استخوانی در کیفیت زندگی مبتلایان و اهمیت تشخیص زودرس آن، در طول دهه‌های گذشته از رادیوداروهای متنوعی برای تشخیص روند انتشار تومور پروستات استفاده شده است که برخی از آن‌ها در ذیل آورده شده‌اند.

لوسین است که از طریق ناقل اسیدهای آمینه بزرگ در غشای سلول ($^{\text{LAT}}$) توسط سلول‌های توموری به میزان زیادی برداشت می‌شود. با توجه به نیاز بالای تومورها برای سنتز پروتئین، این آنالوگ اسید آمینه بدون دخالت در مسیر سنتز پروتئین درون تومور تجمع یافته و به‌علت عدم دفع ادراری برای اسکن سرطان پروستات مورد استفاده قرار می‌گیرد. به منظور تفکیک اختصاصی تر تومور پروستات از سایر انواع تومور، مارکرهای اختصاصی در سطح تومور پروستات هدف طراحی رادیوداروها قرار گرفتند. برخی از این مارکرها عبارتند از: گیرنده آندروژن، آنتی‌ژن اختصاصی غشایی پروستات، آنتی‌ژن سلول‌های بنیادی پروستات، گیرنده پپتید رهاکننده گاسترین و... که لیگاندهای متنوعی از نوع آنتی‌بادی، پروتئین، پپتید و آپتامر (توالی‌های کوتاه نوکلئیک اسیدی) علیه این مارکرهای اختصاصی سنتز و با رادیویزوتوپ‌های تشخیصی یا درمانی نشاندار شده و به منظور تصویربرداری از سرطان پروستات به‌کار گرفته شده‌اند.

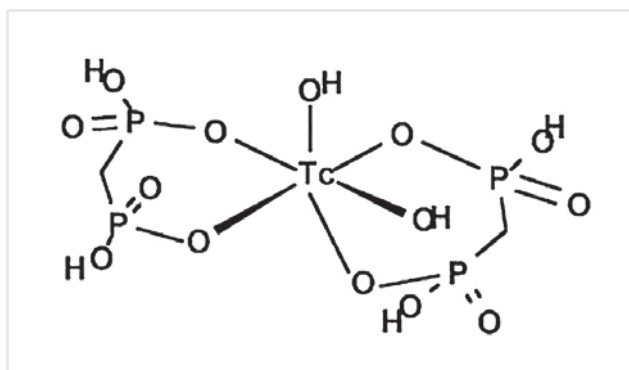


شکل ۷ - ساختار شیمیایی ۱۶ - فلئور و (فلئور ۱۸) - دی‌هیدروتستوسترو

بخش بار مثبت (یون کلسیم) کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ در سطح نواحی ضایعات استخوانی نظیر تومور می‌شود و با برقراری پیوند الکتروستاتیکی در منطقه تومور تجمع یافته و آن را قابل شناسایی می‌کند.

■ ^{99m}Tc - MDP

متیلن دی‌فسفونات نشاندار شده با تکنسیوم - ^{99m}Tc - MDP جزء رادیوداروهای استخوانی محسوب می‌شود (شکل ۸) که به دلیل داشتن گروه‌های فسفات در ساختار شیمیایی خود، جذب



شکل ۸ - ساختار شیمیایی کمپلکس ^{99m}Tc -MDP

Na¹⁸F

نمک سدیم فلوئوراید - ۱۸ (Na¹⁸F) رادیوداروی جدید برای تشخیص متاستازهای استخوانی با حساسیت و رزولوشن بالاتر نسبت به ^{99m}Tc - MDP است که پس از گذشت چند ساعت از تزریق، یون فلوئوراید - ۱۸ جایگزین یون هیدروکساید در کریستال هیدروکسی آپاتیت شده و با ساطع کردن پوزیترون (β^+) محل ضایعه را قابل رؤیت می‌سازد.

به تازگی کمپلکس‌های نشاندار شده با گالیوم - ۶۸ (⁶⁸Ga) نیز برای اسکن متاستازهای استخوانی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

اسکن هسته‌ای از تومور پروستات و نواحی متاستاز یافته با استفاده از رادیوداروها کلیه اطلاعات مفید مورد نیاز برای تشخیص و شروع درمان مناسب را فراهم کرده و شانس زنده ماندن مبتلایان را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد.

زیرنویس

1. prostate - specific acid phosphatase
2. Prostate - specific antigen
3. Transrectal ultrasound
4. Magnetic resonance imaging
5. Computed tomography scan
6. Positron emission tomography
7. Single - photon emission computed tomography
8. Large amino acid transporter

منابع

1. Koo PJ, Kwak JJ, Pokharel S, Choyke PL. Novel Imaging of Prostate Cancer with MRI, MRI/US, and PET. *Curr Oncol Rep* 2015; 17: 56.
2. Fox JJ, Schöder H, Larson SM. Molecular Imaging of Prostate Cancer. *Curr Opin Urol* 2012; 22(4): 320-327.
3. Nanni C, Schiavina R, Boschi S. Comparison of 18F - FACBC and 11C - choline PET/CT in patients with radically treated prostate cancer and biochemical relapse: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(Suppl 1): S11-S17.
4. Conti M. New prospects for PET in prostate cancer imaging: a physicist's viewpoint. *Conti EJNMMI Physics* 2014; 1: 11.

