

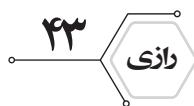
مرواری بر رادیوداروهای مورد استفاده در نقشه‌برداری از گرهات لنفاوی نکهبان

ملیحه حاجی رمضانعلی

گروه داروسازی هسته‌ای دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

در مسیرهای لنفاوی با اندازه و شکل‌های متنوعی قرار دارند و شامل تعداد بالایی از لنفوسيت‌ها و ماکروفاژها هستند که نقش آن‌ها مبارزه در مقابل میکرواورگانیسم‌های مهاجم است. گرهات لنفاوی با فیلتر کردن ذرات بالقوه خطرناک از لف، از پخش شدن میکرواورگانیسم‌ها و توکسین‌ها که وارد مایع میان بافتی شده‌اند، به داخل جریان خون جلوگیری می‌کنند. همچنین، گرهات لنفاوی باکتری‌ها، توکسین‌ها و مواد ذره‌ای را توسط فاگوسیتوz ماکروفاژها تخریب می‌کنند.

■ **مقدمه**
سیستم لنفاوی زیرمجموعه‌ای از سیستم گردش خون شامل یک شبکه پیچیده از عروق، بافت‌ها و اعضا است. این سیستم با جمع کردن مایع اضافی از فضای بین سلولی و مواد ویژه از بافت‌ها و وارد کردن آن‌ها به جریان خون به حفظ تعادل مایعات در بدن کمک می‌کند. برداشت چربی رژیم غذایی و دفاع از بدن در مقابل تهاجم عوامل بیماری‌زا از طریق تولید سلول‌های مقابله‌کننده با بیماری‌ها به نام لنفوسيت‌ها از دیگر وظایف این سیستم در بدن است. گرهات لنفاوی



پایه ردیاب‌های رادیواکتیو نشرکننده پرتو گاما به صورت جداگانه یا در ترکیب با یکدیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند.

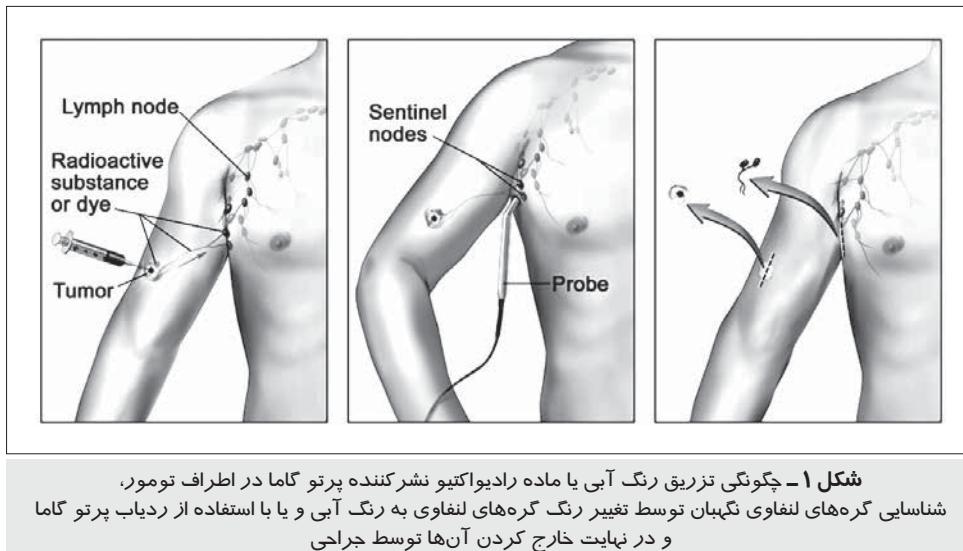
در روش بر پایه رنگ از رنگ‌های آبی مانند Isosulfan blue، Methylene blue (MB) Indigo carmine و Patent blue V (PBV) (IDC) استفاده می‌شود. در این روش رنگ در اطراف تومور به صورت زیرجلدی تزریق شده و سپس در ناحیه‌ای که نزدیک‌ترین غدد لنفاوی به تومور قرار دارند، شکافی توسط جراح ایجاد می‌شود و گرههای لنفاوی که رنگ آبی را جذب کرده‌اند، خارج شده و برای بررسی‌های بعدی به آزمایشگاه آسیب‌شناسی فرستاده می‌شوند. مزایای این روش در مقایسه با روش استفاده از ردیاب‌های رادیواکتیو شامل ساده‌تر بودن روش انجام، هزینه پایین‌تر و عدم نیاز به امکانات ویژه است.

ردیاب‌های نشرکننده پرتو گاما که امروزه به طور معمول مورد استفاده قرار می‌گیرند، کلوبیدهای (معدنی یا بر پایه آلیومین) نشان‌دارشده توسط رادیوازوتوپی مانند تکنسیم- ^{99m}Tc ^۴ هستند که برای تصویربرداری از گرههای لنفاوی پیش از عمل جراحی و تعیین محل گرههای لنفاوی در حین انجام عمل جراحی توسط یک ردیاب گاما مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در این روش، ابتدا با تزریق زیرپوستی کلوبیدهای نشان‌دارشده با ^{99m}Tc ^۴ به درون فضای میان بافتی وارد شده و از غشای مویرگ‌های لنفاوی عبور می‌کنند و درون عروق لنفاوی جریان یافته و در نهایت، توسط ماکروفازهای اولین گره لنفاوی فاگوسیت می‌شوند. در شکل (۱) فرآیند تزریق رنگ

■ نمونه‌برداری از گره لنفاوی نگهبان^۱

گره لنفاوی نگهبان (SLN)، اولین گره لنفاوی یا گروهی از گرههای لنفاوی است که لنف جمع‌آوری شده از تومور اولیه را دریافت می‌کند. در مبتلایان به سرطان اگر سرطان از تومور اولیه انتشار یابد، ثابت شده است که SLNها اعضای هدف اولیه‌ای هستند که سلول‌های سرطانی متاستازدهنده از تومور به آن‌ها می‌رسد. بنابراین، تعیین وضعیت گرههای لنفاوی ناحیه‌ای نزدیک به تومور می‌تواند در تعیین مرحله بیماری و پیش‌بینی گسترش بیماری به سایر نقاط بدن و همچنین طراحی روند درمانی بسیار مؤثر باشد. به این فرآیند نمونه‌برداری از گره لنفاوی نگهبان (SLNB)^۳ گفته می‌شود. در این فرآیند پس از شناسایی LNها، آن‌ها با روش جراحی خارج شده و برای بررسی حضور یا عدم حضور سلول‌های سرطانی در گره لنفاوی بررسی می‌شوند. اگر SLN حاوی سلول‌های سرطانی نباشد، احتمال بالای وجود دارد که سرطان به سایر نواحی بدن گسترش نیافته باشد اما بر عکس، نتیجه مثبت در آزمایش نشان می‌دهد که سرطان در SLN حضور دارد و ممکن است در سایر گرههای لنفاوی مجاور و احتمالاً در سایر اعضا وجود داشته باشد. کاربرد اصلی این روش در جراحی سرطان پستان و ملانومای بدخیم است، اگرچه این فرآیند در سایر انواع تومور مانند سرطان‌های سر و گردن، اندومتر، تیروئید، کولون، معده و تعداد دیگری از تومورها با درجات مختلفی از موفقیت قابل استفاده است. روش شناسایی SLN بر پایه تزریق یک ردیاب است که مسیر تخلیه لنفاوی از تومور اولیه را نشان می‌دهد. برای SLNB روش‌های بر پایه رنگ یا بر



شکل ۱- چگونگی تزریق رنگ آبی یا ماده رادیواکتیو نشر کننده پرتو گاما در اطراف تومور، شناسایی گره های لنفاوی نکیبان توسط تغیر رنگ گره های لنفاوی به رنگ آبی و یا با استفاده از ردیاب پرتو گاما و در نهایت خارج کردن آنها توسط جراحی

تا امکان تصویربرداری و ارزیابی در حین عمل جراحی را فراهم کند.

عوامل متعددی مانند اندازه، شکل، بار سطحی، آب دوستی و آب گریزی سطح و وزن مولکولی ذرات نشان دار شده با ^{99m}Tc روی میزان و نحوه برداشت این ذرات توسط گره های لنفاوی مؤثر هستند که در میان آنها اندازه ذرات مهم ترین عامل تعیین کننده رفتار ذرات پس از تزریق زیرجلدی است. ذراتی که کوچکتر از چند نانومتر هستند اغلب به غشای مویرگ خونی نفوذ می کنند در حالی که ذرات بزرگتر (تا 100 nm) می توانند به درون مویرگ های لنفاوی وارد شوند و به درون گره های لنفاوی انتقال یابند. ذرات بزرگتر در فضای میان بافتی برای مدت طولانی به دام می افتد. به نظر می رسد اندازه بهینه ذرات برای تصویربرداری لنفاوی تقریباً 50 تا 70 نانومتر است اما محدوده

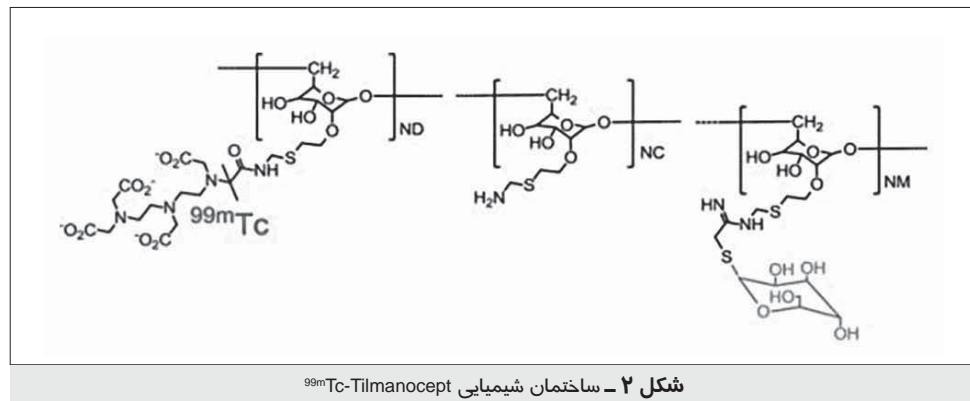
یا کلوییدهای نشان دار شده با رادیوایزوتوپ نشر کننده گاما و شناسایی SLN نشان داده شده است. به طور ایدهآل یک عامل تصویربرداری SLN باید به سرعت از ناحیه تزریق پاک شود تا امکان تشخیص آسان گره های لنفاوی را که در نزدیکی محل تزریق هستند، فراهم کند. همچنین برداشت رادیواکتیویته در SLN باید گزینشی و به اندازه کافی زیاد باشد تا امکان انجام روش های مختلف تشخیصی شامل تصویربرداری از گره های لنفاوی پیش از جراحی و تعیین محل گره های لنفاوی در زمان انجام عمل جراحی فراهم شود. برای اجتناب از اشباع فرآیند فاگوسیتوز ذرات نشان دار توسط گره های لنفاوی، اکتیویته ویژه بالا برای کلوییدهای نشان دار شده ضروری است. نیمه عمر رادیوایزوتوپی که برای نشان دار سازی ذرات به کار برده می شود، نیز باید به اندازه کافی طولانی باشد

جدول ۱ - کلوییدهای نشان دار شده با ^{99m}Tc مورد استفاده در نمونهبرداری از گره لنفاوی نگهبان (SLNB)

نام کلویید نشان دار شده با ^{99m}TC	میانگین اندازه ذرات (nm)
^{99m}Tc -Sulfur colloid	۵۰-۸۰۰
^{99m}Tc -Tin colloid	۳۰-۲۵۰
^{99m}Tc -Calcium phytate	۱۵۰-۲۰۰
^{99m}Tc -Tilmanocept	۷
^{99m}Tc -Albumin nanocolloid	۵-۸۰
^{99m}Tc -Antimony trisulfide colloid	۳-۳۰
^{99m}Tc -Colloidal rhenium sulfide	۸-۶۸
^{99m}Tc -Dextran	۱۰-۴۰۰

آنها که در بالین مورد استفاده هستند، در جدول (۱) آورده شده است.
از میان رادیوکلوییدهای بیان شده در جدول (۱)، ^{99m}Tc -Sulfur colloid و ^{99m}Tc -Tilmanocept توسط FDA برای به کار گیری دریمیاران مبتلا به سرطان پستان و ملانوما تأیید شده‌اند.

۱۰-۱۰۰ nm هم قابل قبول است. اولین روش‌های تصویربرداری از گرههای لنفاوی توسط کلوییدهای طلا (^{198}Au) با اندازه ذرات SLN ۹-۱۵ nm انجام شدند. امروزه برای تشخیص نوع زیادی در جنس و اندازه کلوییدهای نشان دار شده با ^{99m}Tc در جهان وجود دارد که تعدادی از



زیرنویس

1. Sentinel lymph node mapping
2. Sentinel lymph node
3. Sentinel lymph node biopsy
4. Technetium-99m
5. Diethylenetriaminepentaacetic acid

منابع

1. Giannarile F. Alazraki N. Aarsvold JN. Audisio RA. Glass E. Grant SF. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013; 40(12): 1932–1947.
2. International atomic energy agency. Radiopharmaceuticals for Sentinel Lymph Node Detection: Status and Trends. IAEA Radioisot Radiopharm Ser. 2015; 6(6).
3. Li J. Chen X. Qi M. Li Y. Sentinel lymph node biopsy mapped with methylene blue dye alone in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2018; 13(9): e0204364.
4. Zalewski K. Benke M. Mirocha B. Radziszewski J. Chechlińska M. Kowalewska M. Technetium-99m-based Radiopharmaceuticals in Sentinel Lymph Node Biopsy: Gynecologic Oncology Perspective. Curr Pharm Des 2018; 24(15): 1652–1675.

■ رדיاب‌های SLNB بر پایه گیرنده

جذب میکرواور گانیسم‌های مهاجم، درات خارجی و اجسام آپوپتویک توسط گیرنده‌های شناسایی کننده الگوهای اختصاصی در سطح ماکروفازها آغاز می‌شود که می‌توانند از میان ترکیب‌های متعدد باکتریایی (گیرنده مانوز، گیرنده گلوکان) و چربی‌های باکتریایی (گیرنده‌های لیپوپلی‌ساکاریدها) و همچنین سایر ساختارهایی که در سطح پاتوژن‌ها یافت می‌شوند تمایز ایجاد کنند. در سال‌های اخیر گیرنده‌های مانوز سلولی به عنوان هدف در ماکروفازها گره لنفاوی نشان دار شده با یک عامل رادیواکتیو مورد استفاده قرار گرفته‌اند. ^{99m}Tc -Tilmanocept ^{99m}Tc- Tc -seek دارای یک بدنه دکسترانی است که به آن چندین مولکول دی‌اتیلن‌تری‌آمین‌پنتااستیک‌اسید (DTPA)^۵ به عنوان شلالاتور و مانوز برای اتصال به گیرنده CD-206 در سطح ماکروفازها گره لنفاوی متصل شده است (شکل ۲). این ترکیب نتایج عالی در SLNB در حیوانات و انسان‌ها نشان داده است و انتظار می‌رود که به تدریج توسط جامعه پزشکی هسته‌ای مورد تأیید و استفاده قرار گیرد.