مروری بر رادیوداروهای مورد استفاده در نقشه‌برداری از گره‌های لنفاوی نگهبان

ملیحه حاجی رمضانعلی
گروه داروسازی هسته‌ای دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ 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 لنفوسیت‌ها از دیگر وظایف این سیستم در بدن است. گره‌های لنفاوی در مسیرهای لنفاوی با اندازه و شکل‌های متنوعی قرار دارند و شامل تعداد بالایی از لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها هستند که نقش آن‌ها مبارزه در مقابل میکرواورگانیسم‌های مهاجم است. گره‌های لنفاوی با فیلتر کردن ذرات بالقوه خطرناک از لنف، از پخش شدن میکرواورگانیسم‌ها و توکسین‌ها که وارد مایع میان بافتی شده‌اند، به داخل جریان خون جلوگیری می‌کنند. هم‌چنین، گره‌های لنفاوی باکتری‌ها، توکسین‌ها و مواد ذره‌ای را توسط فاگوسیتوز ماکروفاژها تخریب می‌کنند.

■ نمونه‌برداری از گره لنفاوی نگهبان[1]

گره لنفاوی نگهبان (SLN)[2]، 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)[3] گفته می‌شود. در این فرآیند پس از شناسایی SLNها، 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 بالایی وجود دارد که سرطان به سایر نواحی بدن گسترش نیافته باشد اما برعکس، 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.

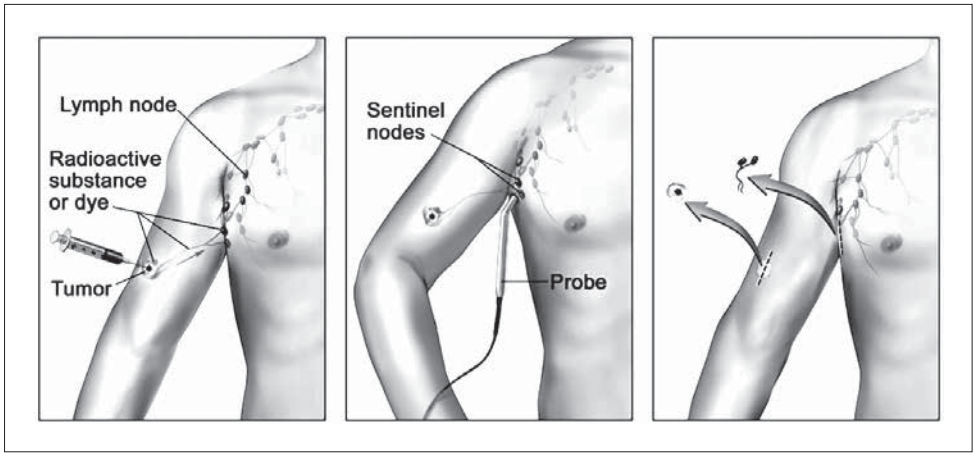
کاربرد اصلی این روش در جراحی سرطان پستان و ملانومای بدخیم است، اگرچه این فرآیند در سایر انواع تومور مانند سرطان‌های سر و گردن، اندومتر، تیرویید، کولون، معده و تعداد دیگری از تومورها با درجات مختلفی از موفقیت قابل استفاده است.

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 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) Patent blue V (PBV) و Indigo carmine (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 به‌طور معمول مورد استفاده قرار می‌گیرند، کلوییدهای (معدنی یا بر پایه آلبومین) نشان‌دارشده توسط رادیوایزوتوپی مانند تکنسیم ـ ۹۹m (^{99m}Tc)[4] 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 کلوییدهای نشان‌دارشده با ^{99m}Tc به درون فضای میان بافتی وارد شده و از غشای مویرگ‌های لنفاوی عبور می‌کنند و درون عروق لنفاوی جریان یافته و در نهایت، توسط ماکروفاژهای اولین گره لنفاوی فاگوسیت می‌شوند. در شکل (۱) فرآیند تزریق رنگ



شکل ۱ ـ چگونگی تزریق رنگ آبی یا ماده رادیواکتیو نشرکننده پرتو گاما در اطراف تومور، شناسایی گره‌های لنفاوی نگهبان توسط تغییر رنگ گره‌های لنفاوی به رنگ آبی و یا با استفاده از ردیاب پرتو گاما و در نهایت خارج کردن آن‌ها توسط جراحی

یا کلوییدهای نشاندارشده با رادیوایزوتوپ نشرکننده گاما و شناسایی SLN نشان داده شده است.

به‌طور ایده‌آل یک عامل تصویربرداری SLN باید به سرعت از ناحیه تزریق پاک شود تا امکان تشخیص آسان گره‌های 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 روش‌های مختلف تشخیصی شامل تصویربرداری از گره‌های لنفاوی پیش از جراحی و تعیین محل گره‌های لنفاوی در زمان انجام عمل جراحی فراهم شود. برای اجتناب از اشباع فرآیند فاگوسیتوز ذرات نشان‌دار توسط گره‌های لنفاوی، اکتیویته ویژه بالا برای کلوییدهای نشان‌دارشده ضروری است. نیمه عمر رادیوایزوتوپی که برای نشان‌دارسازی ذرات به‌کار برده می‌شود، نیز باید به اندازه کافی طولانی باشد تا امکان تصویربرداری و ارزیابی در حین عمل جراحی را فراهم کند.

عوامل متعددی مانند اندازه، شکل، بار سطحی، آب‌دوستی و آب‌گریزی سطح و وزن مولکولی ذرات نشان‌دار شده با ^{99m}Tc روی میزان و نحوه برداشت این ذرات توسط گره‌های لنفاوی مؤثر هستند که در میان آن‌ها اندازه ذرات مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده رفتار ذرات پس از تزریق زیرجلدی است. ذراتی که کوچک‌تر از چند نانومتر هستند اغلب به غشای مویرگ خونی نفوذ می‌کنند در حالی که ذرات بزرگ‌تر (تا ۱۰۰nm) می‌توانند به درون مویرگ‌های لنفاوی وارد شوند و به درون گره‌های لنفاوی انتقال یابند. ذرات بزرگ‌تر در فضای میان بافتی برای مدت طولانی به دام می‌افتند. به نظر می‌رسد اندازه بهینه ذرات برای تصویربرداری لنفاوی تقریباً ۵۰ تا ۷۰ نانومتر است اما محدوده

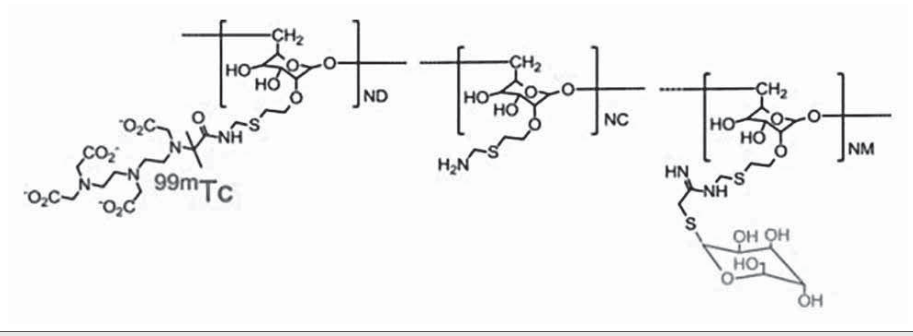
جدول ۱ ـ کلوییدهای نشان‌دار شده با ^{99m}Tc مورد استفاده در نمونه‌برداری از گره لنفاوی نگهبان (SLNB)

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

۱۰–۱۰۰nm هم قابل قبول است.

اولین روش‌های تصویربرداری از گره‌های لنفاوی توسط کلوییدهای طلا (۱۹۸Au) با اندازه ذرات ۹–۱۵nm انجام شدند. امروزه برای تشخیص SLN تنوع زیادی در جنس و اندازه کلوییدهای نشان‌دار شده با ^{99m}Tc در جهان وجود دارد که تعدادی از 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 به‌کارگیری دربیماران مبتلا به سرطان پستان و ملانوما تأیید شده‌اند.



شکل ۲ ـ ساختمان شیمیایی ^{99m}Tc-Tilmanocept

■ ردیاب‌های SLNB بر پایه گیرنده

جـــذب میکرواورگانیســـم‌های مهاجـــم، ذرات خارجی و اجســـام آپوپتوتیک توســـط گیرنده‌های شناســـایی‌کننده الگوهای اختصاصی در ســـطح ماکروفاژها آغاز می‌شـــود کـــه می‌توانند از میان ترکیب‌های متعدد باکتریایی (گیرنده مانوز، گیرنده گلـــوکان) و چربی‌های باکتریایـــی (گیرنده‌های لیپوپلی‌ساکاریدها) و هم‌چنین سایر ساختارهایی که در سطح پاتوژن‌ها یافت می‌شوند تمایز ایجاد کنند.

در سال‌های اخیر گیرنده‌های مانوز سلولی به‌عنوان هدف در ماکروفاژهای گره لنفاوی نشان‌دار شده با یک عامل رادیواکتیو مورد استفاده قرار گرفته‌اند. ^{99m}Tc-Tilmanocept با نام تجاری Lympho-seek دارای یک بدنه دکســـترانی است که به آن چندین مولکول دی‌اتیلن‌تری‌آمین‌پنتااستیک‌اسید (DTPA)[5] به‌عنوان شـــلاتور ^{99m}Tc و مانوز برای اتصال به گیرنده CD-206 در سطح ماکروفاژهای 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.

زیرنویس

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

منابع

1. Giammarile 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. Chechlinska M. Kowalewska M. Technetium-99m-based Radiopharmaceuticals in Sentinel Lymph Node Biopsy: Gynecologic Oncology Perspective. Curr Pharm Des 2018; 24(15): 1652–1675.