

آثار ترکیبی درمانهای سونو و فتوداینامیک

بررسی اثر ترکیبی درمانهای سونوداینامیک و فتوداینامیک در مدل توموری کارسینوما کولون (CT26)

آمنه سازگاریا^۱، سید محمدحسین بحرینی طوسی^۲، مریم بخشی زاده^۳، علیرضا خویی^۴، حبیب ا... اسماعیلی^۵، امید رجبی^۶

۱- استادیار گروه فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار گروه فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- کارشناس ارشد فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- دانشیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۶- دانشیار گروه شیمی دارویی، مرکز تحقیقات امور دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۲/۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۷/۱۰/۲

چکیده

مقدمه: درمان فتوداینامیک یک روش درمانی غیرتهاجمی تومورهای سرطانی است که فقط برای تومورهای با حداکثر عمق ۵ میلیمتر پاسخگو می باشد. از طرفی اکثر داروهای حساس به نور به امواج فراصوت نیز حساس اند (اساس درمان سونوداینامیک). بنابراین انتظار می رود با ترکیب این دو روش درمانی، بتوان به ازای دوز کمتری از داروهای حساس کننده، بر کارایی درمانهای فتوداینامیک افزود و تومورهای ضخیم تر یا عمقی تری را درمان نمود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی کارایی درمانهای فتوداینامیک در نتیجه همپاری آنها با آثار امواج ماوراء صوتی است.

مواد و روشها: مطالعه بر روی مدل توموری کارسینوما کولون موش Balb/c انجام شد. بدین منظور با کشت و تکثیر رده سلولی CT26 اقدام به القای تومور زیرجلدی در بدن موش گردید. ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی فتالوسیانین روی لیپوزومی به عنوان حساس کننده، ابتدا تابش امواج فراصوت در فرکانس و شدت معین و سپس نوردهی به ناحیه تومور انجام شد. بررسی کارایی درمان با اندازه گیری روزانه ابعاد تومورها و محاسبه حجم نسبی آنها صورت گرفت. در ضمن کلیه گروههای کنترل برای تایید اثر هر یک از متغیرهای درمانی در مطالعه لحاظ گردید.

نتایج: به نظر می رسد در ۱۰ روز اول پس از درمان تمامی گروه ها توانسته اند سبب کاهش معنی دار حجم تومور نسبت به گروه کنترل گردند اما بهترین پاسخ در گروههای تحت درمان فتوداینامیک یا سونوداینامیک مشاهده شد. طولانی ترین زمان دو برابر شدن حجم تومورها به ترتیب مربوط به گروههای درمان فتوداینامیک، سونوداینامیک و درمان اصلی و کوتاه ترین زمان مربوط به گروه کنترل بوده است.

بحث و نتیجه گیری: فتالوسیانین روی لیپوزومی دارای خاصیت حساس کننده نوری و فراصوتی می باشد. درمان های فتوداینامیک و سونوداینامیک می توانند در کاهش روند رشد تومورها مؤثر باشند در این تحقیق، ترکیب دو روش آثار درمانی بهتری به بار نیاورده است. پیش بینی می شود این نتیجه مربوط به انتخاب عوامل درمانی بوده و بتواند در مطالعات آینده بهینه شود. (مجله فیزیک پزشکی ایران، دوره ۶، شماره ۳ و ۴، پیاپی (۲۴ و ۲۵)، پاییز و زمستان ۸۸: ۳۷-۲۹)

واژگان کلیدی: درمان فتوداینامیک، درمان سونوداینامیک، فتالوسیانین روی لیپوزومی، CT26، فراصوت، کارسینوما کولون

* نویسنده مسؤل: آمنه سازگاریا

آدرس: مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد sazgarniaA@mums.ac.ir

تلفن: ۸۰۰۲۳۲۴-۹۸ (۵۱۱) + شماره ۳ و ۴، پیاپی (۲۴ و ۲۵)، پاییز و زمستان ۸۸: ۳۷-۲۹

۱- مقدمه

است. از جمله این داروها می توان به فتالوسیانین روی اشاره کرد که ساختار شیمیایی خوبی با بهره کوانتوم بالا برای تولید اکسیژن یگانه و سه گانه، همچنین سمیت ناچیز در غیاب نور دارد. فعال سازی نوری قوی این حساس کننده در طول موج های بلندتر، امکان درمان تومورهای حجیم تر و عمقی تری را فراهم خواهد کرد [۶]. از طرف دیگر میلووسکا و همکاریانش در سال ۲۰۰۵، نشان دادند که این دارو دارای خاصیت حساس کننده فراسوتی نیز می باشد.

از آنجا که نفوذ مؤثر امواج فراسوت در بافت نرم بیش از نور مرئی است [۷]، پیش بینی می شود با ترکیب این دو روش درمانی، بتوان به ازای یک دز معین از دارو بر کارایی درمانهای فتوداینامیک افزود و تومورهای ضخیم تر یا عمقی تری را درمان نمود.

در حال حاضر فتوداینامیک تراپی در بسیاری از کشورها از جمله روسیه، انگلیس و ایتالیا به صورت معمول بکار می رود [۸]. اما در زمینه درمانهای سونوداینامیک مطالعات محدودی در شرایط برون تنی و درون تنی صورت گرفته است [۹-۱۳]. در سال ۲۰۰۰، جین زد اچ^۳ و همکاریانش اثر ترکیبی درمانهای سونوداینامیک و فتوداینامیک را بر روی سلولهای کارسینومای سنگفرشی^۴ موش C_3H/HeN در حضور ATX-70 و PH-1126 به عنوان حساس کننده بررسی کردند. بر اساس نتایج این مطالعه، هر درمان به تنهایی ۷۷-۲۷ درصد، رشد تومور را متوقف کرد، در حالیکه درمان ترکیبی، ۹۸-۹۲ درصد تومور را مهار نمود و عمر حیوانات از ۹۵-۷۷ روز به ۱۲۰ روز افزایش یافت. بررسی های آسیب شناسی نیز حاکی از ۳-۲ برابر شدن عمق نکروز بود [۱۴].

در حال حاضر درمان سونوداینامیک موضعی در ترکیب با فتوداینامیک تراپی کل بدن با استفاده از فتوفلورا^۵ به عنوان

جراحی، پرتو درمانی و شیمی درمانی روشهای مناسبی برای کنترل تومورهای تهاجمی بزرگ هستند [۱]. با این وجود، پیشرفت و توسعه روشهای آشکارسازی به موقع تومورها، لزوم دستیابی متخصصین به شیوه های درمانی مناسب برای ضایعات کوچکتر با تهاجم کمتر را مطرح می سازد. در این میان می توان از درمانهای فتوداینامیک^۱ (PDT) بهره جست. در این روش، پس از ورود مولکولهای حساس به نور به بافت توموری و تابش موضعی نور با طول موج مناسب، رادیکالهای آزاد و اکسیژن یگانه تولید شده و موجبات نکروز و مرگ سلولهای سرطانی فراهم می گردد [۲].

عوارض جانبی داروهای حساس کننده و عمق نفوذ کم نور مرئی در بافتها، مهمترین محدودیتهای درمانهای فتوداینامیک می باشند [۳] که نیاز به ساخت حساس کننده های کم عارضه تر و ارائه الگوی درمانی مناسبتری با کاهش دز تجویزی رنگ دارو و افزایش عمق درمان، را مطرح می سازد.

از طرف دیگر ثابت شده که برخی از مواد حساس به نور، به امواج فرا صوت نیز حساس می باشند [۴]. وقتی این مواد با امواج فرا صوت تحریک می شوند، وقوع کویتاسیون همراه با تولید رادیکالهای آزاد، موجبات نکروز و مرگ سلولی را فراهم می آورند.

حساس کننده فراسوتی دسوخوس پیرولیز فروپاشی حبابهای کویتاسیون می گردد و یا در فصل مشترک گاز-مایع، میانجی تولید رادیکال آزاد می شود. این میانجی ها با اکسیژن محلول واکنش نشان داده و رادیکالهای پیروکسیل تولید می کنند که به محل های بحرانی سلولی حمله و به نوبه خود با تاثیر بر ساختارهای غشاء سبب پراکسیداسیون لیپید گشته و آثار زیانباری در غشاء سلول بوجود می آورند [۵].

این فرآیند درمان سونوداینامیک^۲ (SDT) نام گرفته

³ Jin ZH

⁴ Squamous Cell Carcinoma
⁵ Photoflora

¹Photodynamic Therapy (PDT)

²Sonodynamic Therapy (SDT)

آثار ترکیبی درمانهای سونو و فتوداینامیک

محلول پایدار نهایی با ۲ میلی لیتر آب مقطر مخلوط و با ورتکس کاملاً هم زده شد. نتایج اسپکتروسکوپی از سوپرناتانت سوسپانسیون لیپوزومی نشان می دهد که میزان انکپسولاسیون فتالوسیانسن روی با این روش بیش از ۸۵ درصد می باشد. توزیع اندازه ذره ای لیپوزوم ها بین ۱ الی ۶/۵ میکرومتر و میانگین اندازه ذرات ۱/۶ میکرومتر تخمین زده می شود [۱۶].

هنگامی که قطر تومورها به حدود ۵ میلی متر رسید (روز صفر)، حیوانات به طور تصادفی در ۸ گروه، هر گروه شامل ۱۰ موش (۵ ماده و ۵ نر) تقسیم بندی شدند. به چهار گروه از حیوانات، ابتدا فتالوسیانسن روی لیپوزومی به صورت داخل صفاقی تزریق گردید [۱۴]. ۲۴ ساعت بعد [۸]، در یک گروه، تومور فقط تحت تابش نور قرار گرفت. در گروه دوم امواج فراصوت به تومور اعمال گردید و گروه سوم هم با نور وهم با امواج فراصوت تحت درمان قرار گرفتند. به گروه چهارم هیچگونه تابشی اعم از نور یا امواج فراصوت اعمال نشد. در چهار گروه دیگر از مدل‌های حیوانی که به جای دارو، نرمال سالین تزریق شده بود، شرایط درمانی مشابه چهار گروه اول تجویز گردید. درمانهای اخیر فقط در یک نوبت انجام گرفت. دز فتالوسیانسن روی لیپوزومی ۱/۴۶ میکرومول بر کیلوگرم وزن حیوان بوده است [۱۷].

تومورها توسط منبع نور غیر کوهرنت LumaCare مدل LC-122 مجهز به پروب نوری با قطر ۸ میلی‌متر مشتمل بر رشته های نوری به قطر ۲ میلی‌متر و فیلتر ۶۷۰ نانومتر با پهنای باند ± 30 نانومتر با دانسیته توان خروجی ۱۸۰ میلی وات بر سانتیمتر مربع و همگنی ± 5 درصد در دز ۳۰۰ ژول بر سانتیمتر مربع نوردهی شد. لازم به ذکر است پروب های نوری نیز مجهز به فیلتر جاذب مادون قرمز می باشد [۱۸]. به منظور اندازه گیری دانسیته توان پروب نوری از نورسنج CON-TROL-CURE IL1400 ساخت شرکت امریکایی UVPROCESS مجهز به آشکارساز نوری دارای پاسخ تخت استفاده شد. تابش دهی تومورها با امواج فراصوتی با بکارگیری یک

حساس کننده، در کلینیک اپال^۱ استرالیا به صورت بالینی به منظور درمان تومورهای پستان و پروستات تجویز می شود [۷]. هدف از این مطالعه، بررسی اثر ترکیبی درمان سونوداینامیک و فتوداینامیک در مدل توموری کارسینومای کولون (CT26) با حضور فتالوسیانسن روی لیپوزومی است.

۲- مواد و روشها

ابتدا سلولهای CT26 که از انستیتو پاستور تهیه شده بودند کشت و تکثیر شدند. زمانی که سلولها به صورت تک لایه کامل کف فلاسک را می پوشانند، ترپسینه شده و پس از سه بار شستشو، تعداد سلولها و درصد سلولهای زنده به روش تریپان بلو و با استفاده از میکروسکوپ معمولی و لام نئوبار تعیین گردید. سپس به هر موش، تعداد 5×10^5 سلول زنده در حجم ۱۵۰ میکرولیتر محلول هنکس تزریق شد. تزریق به صورت زیر جلدی در پهلوی راست حیوانات انجام گردید. پس از تشکیل تومورها (حدوداً سی روز پس از تزریق)، با نمونه گیری تصادفی، بافت توموری، مورد مطالعه آسیب شناسی قرار گرفته و از توموری بودن آن اطمینان حاصل شد.

در کلیه درمانها از ماده فتالوسیانسن روی با مشخصات زیر بهره گیری شد:

$C_{32}H_{16}N_8Zn$; ZnPc – 341169; M.W: 577.91; Dye content 97 % (Aldrich)

برای تهیه حساس کننده بصورت لیپوزومی، ۳۰۰ میلی گرم لستین تخم مرغ، ۱۰۰ میلی گرم کلسترول، ۴۰۰ میلی گرم گلوکز و مقدار مورد نظر از پودر فتالوسیانسن روی در ۱۰ میلی لیتر پیریدین بصورت محلول درآمد و طی مراحل با استفاده از یخ خشک، منجمد و با روش فریزدراینگ (Labco Co -USA) به ترتیب در دو مرحله پیاپی دمایی $40^{\circ}C$ - درجه سانتیگراد و $25^{\circ}C$ - درجه سانتیگراد در مدت ۲۴ ساعت خشک گردید [۱۵]. سپس برای تهیه

¹ Opal

۳- نتایج

نتایج درمانها از چندین دیدگاه مورد بررسی قرار گرفت که شامل مقایسه حجم نسبی تومورها در ۱۰ روز اول پس از درمان، تابع تغییرات حجم نسبی تومور نسبت به زمان و زمان دوبرابر شدن حجم تومور بوده است. این داده ها در نمودارهای ۱ و ۲ درج شده اند.

با توجه به نرمال نبودن توزیع داده های حجم، آزمون من-ویتی^۳ جهت مقایسه حجم نسبی تومورهای گروههای مختلف، در ۱۰ روز اول پس از درمان با سطح اطمینان ۹۵ درصد مورد استفاده قرار گرفت. همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می شود تمامی درمانها توانسته اند سبب کاهش معنی دار حجم نسبی تومور نسبت به گروه کنترل (گروهی که فقط تحت تزریق سرم فیزیولوژی قرار گرفته بودند) گردند.

با توجه به تغییرات حجم نسبی تومورها در گروههای گوناگون و انطباق توابع ریاضی مختلف بر داده های مربوطه، مناسبترین معادله با بهترین ضریب همبستگی^۴ که با داده های تجربی همخوانی داشت، برای هر گروه برآورد گردید. این توابع و ضرایب همبستگی آنها در جدول ۱ آمده است.

سیستم اولتراسونیک ساخت شرکت مهندسی پزشکی نوین با بام تجاری Ultrasound 215A در مد پیوسته و فرکانس $(1/1 \pm 5/0)$ مگا هرتز با بیشینه شدت ۱ وات بر سانتیمتر مربع به مدت ۱۰ دقیقه انجام گرفت. پروب مورد استفاده مسطح و مساحت کریستال آن $7/0$ سانتیمتر مربع بوده است [۱۹].

پایش تاثیر درمان با اندازه گیری روزانه ابعاد آنها - قطر کوچک (a)، قطر بزرگ (b) و ضخامت تومورها (c) - با استفاده از کولیس ورنیه دیجیتال^۱ با دقت $0/01$ میلیمتر اندازه گیری و با استفاده از رابطه $V = \pi/6 (a.b.c)$ ، حجم تومورها (V) برآورد شد [۲۰]. اندازه گیری ها تا زمان مرگ حیوانات ادامه داشت.

به منظور مقایسه نهایی، روز درمان روز صفر در نظر گرفته شد و حجم نسبی تومورها نسبت به حجم آنها در این روز، محاسبه گردید.

همچنین پس از رسم نمودار تغییرات نسبی حجم هر تومور، زمان دوبرابر شدن حجم آن نسبت به روز درمان تعیین و میانگین زمان دوبرابر شدن حجم تومور در هر گروه مشخص گردید. میزان بقاء در گروههای مختلف نبر به روش کاپلان-مایر^۲ تعیین گردید.

به منظور بررسی بافتی تومورهای ایجاد شده در حیوانات و همچنین تغییرات پدید آمده در اثر درمان، چهار جانور از هر گروه (در مجموع از ۸ گروه مختلف، ۳۲ جانور) تحت نمونه برداری بافتی قرار گرفتند، بدین صورت که ۲۴ ساعت پس از انواع روشهای درمان، از هر گروه ۴ موش (۲ نر و ۲ ماده) مورد اتوپسی قرار گرفتند.

کلیه داده ها در مراحل مختلف، با نرم افزار SPSS پس از انجام آزمون نرمالیتی و انتخاب آزمونهای مقایسه ای مناسب، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

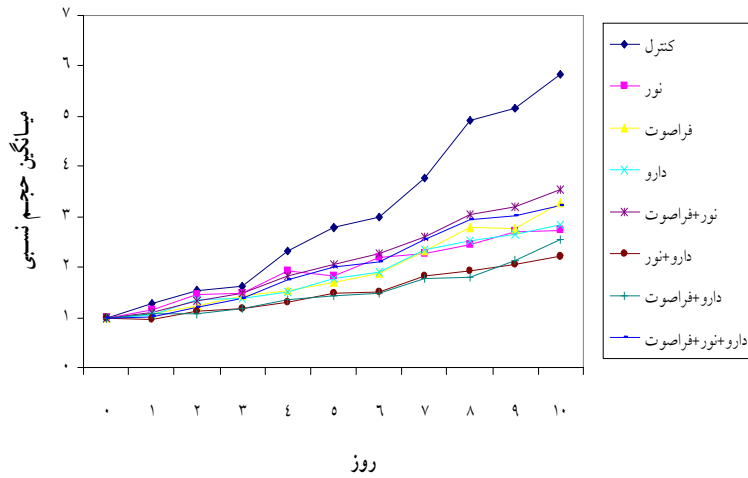
¹ Vernier Caliper Digital

² Kaplan-Meier

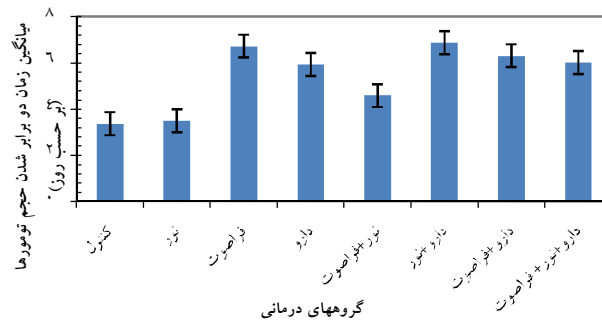
³ Mann-whitney

⁴ Regression

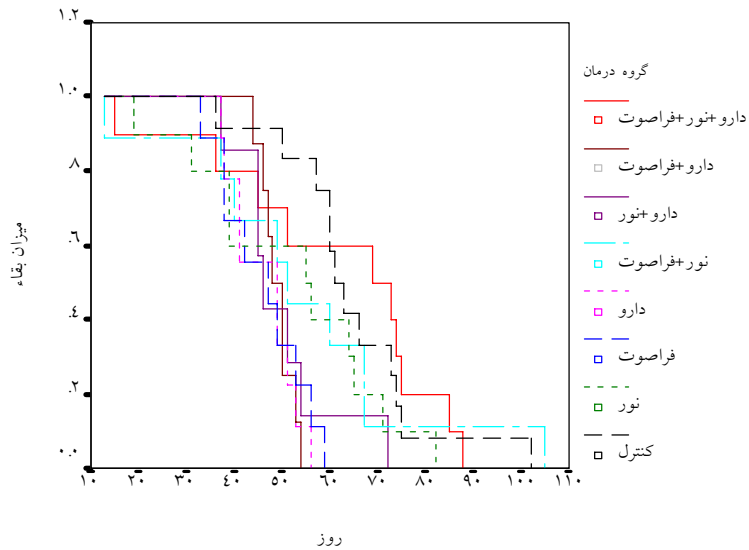
آثار ترکیبی درمانهای سونو و فتوداینامیک



نمودار ۱- میانگین تغییرات روزانه حجم نسبی تومورها پس از درمان در ۱۰ روز اول. داده ها بیانگر میانگین تغییرات حجم نسبی ۱۰ تومور در هر گروه می باشد.



نمودار ۲- (میانگین زمان دو برابر شدن حجم تومورها \pm انحراف معیار) در گروه های مختلف (هر گروه شامل ۱۰ موش)



نمودار ۳- تغییرات کسر بقای حیوانات در گروه های مختلف درمانی (هر گروه شامل ۱۰ موش) بر حسب روز بر اساس محاسبه کاپلان-مایر

جدول ۱- مناسبترین توابع ریاضی منطبق بر داده های تغییرات حجم نسبی تومورها و ضرایب همبستگی مربوطه. V_t بیانگر میانگین تغییرات حجم نسبی ۱۰ تومور در هر گروه و t زمان سپری شده پس از انجام درمان بر حسب روز می باشد.

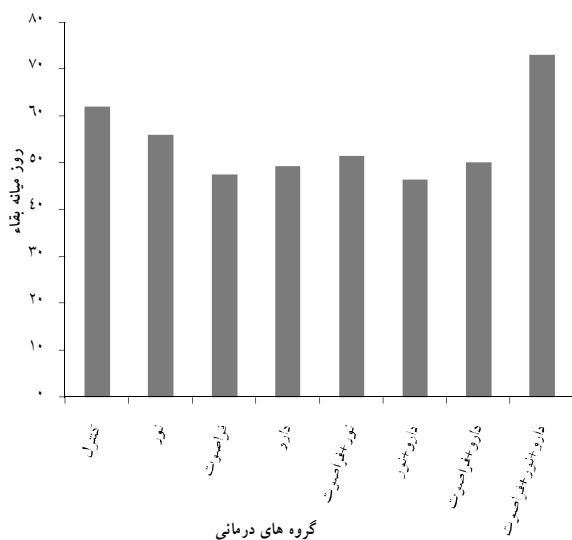
گروه	تابع ریاضی	ضریب همبستگی (R^2)
کنترل	$V_t = e^{(0.0797t)}$	۰/۸۸۱
دریافت کننده نور	$V_t = e^{(0.0826t)}$	۰/۹۰۴
دریافت کننده فراصوت	$V_t = e^{(0.0793t)}$	۰/۹۲۱
دریافت کننده دارو	$V_t = e^{(0.0819t)}$	۰/۹۰۹
دریافت کننده نور و فراصوت	$V_t = e^{(0.0716t)}$	۰/۸۵۷
درمان فتوداینامیک	$V_t = -0.377t + 0.43t^2 + (0.25 \times 10^{-4})t^3$	۰/۹۱۰
درمان سونوداینامیک	$V_t = -0.367t + 0.0388t^2 + (4 \times 10^{-4})t^3$	۰/۸۷۳
درمان ترکیبی	$V_t = -0.0856t + 0.0655t^2 - (3 \times 10^{-4})t^3$	۰/۸۴۵

زمان دو برابر شدن حجم تومورها ۳/۳۶ روز در گروه کنترل تعیین گردیده است.

کسر بقاء در گروههای مختلف با آزمون Log-Rank، مورد مقایسه قرار گرفت (نمودار ۳).

روز میانه بقاء گروههای مختلف در نمودار ۴ مشاهده می شود. بالاترین بقاء در گروه درمان ترکیبی مشاهده شد. گرچه میزان افزایش حاصله تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشته است، اما به طور معنی داری بهتر از گروه های درمانهای فتوداینامیک و سونوداینامیک بوده است.

همانطور که مشاهده می شود میانگین تغییرات حجم نسبی تومور در تمامی گروهها از تابع نمایی تبعیت می کند، مگر در گروههای با درمان فتوداینامیک، سونوداینامیک و درمان ترکیبی که توابع درجه ۳ بر داده های آنها منطبق شده است. زمان دو برابر شدن حجم تومور نیز برای هر موش تعیین و با استفاده از T-Test در گروههای مختلف با یکدیگر مقایسه گردید (نمودار ۲)، طولانی ترین زمان دو برابر شدن حجم تومورها به ترتیب برای گروههای درمان فتوداینامیک، سونوداینامیک و درمان ترکیبی ثبت شده است. کوتاه ترین



نمودار ۴- روز میانه بقاء در گروه های مختلف (هر گروه شامل ۱۰ موش)

گروههای تحت درمان فتوداینامیک یا سونوداینامیک مشاهده شده است. همچنین در این شرایط، کاهش حجم نسبی تومورها بیشتر از زمانی بوده است که درمان ترکیبی بکار گرفته شده است.

با توجه به اینکه تغییر نفوذپذیری غشاء سلول در اثر نیروهای برشی حاصل از حفره سازی از جمله آثار بیولوژیک امواج فراصوت به شمار می رود [۲۱] و در درمان ترکیبی، ۲۴ ساعت پس از تزریق دارو، ابتدا تومور تحت تابش امواج فراصوت و سپس نور قرار گرفته، پیش بینی می شود امواج فراصوت موجب ایجاد منافذی در بافت، خروج دارو از تومور و در نتیجه افت تاثیر درمان فتوداینامیک گردیده باشد و به دلیل پایین آمدن غلظت داروی باقیمانده در بافت توموری، بازده کلی درمان کاهش یافته است. در این صورت انتظار می رود با حابحا کردن ترتیب درمانها بتوان به پاسخ مناسبتری دست یافت.

با توجه به افزایش کسر بقاء حیوانات در گروه درمان ترکیبی نسبت به گروههایی که درمان فتوداینامیک یا سونوداینامیک

نتایج حاصل از بررسی تغییرات بافتی و مطالعات آسیب شناسی، برای تجزیه و تحلیل آماری و استنتاج بر این مبنا مورد استفاده قرار نگرفت، چرا که برای این منظور نیاز به افزایش تعداد حیوانات در هر گروه و افزایش نمونه های بافتی است که به لحاظ تنوع روشهای درمانی در قالب گروههای مختلف، برای معنی دار بودن ارزیابی آماری ضروری بنظر می رسد.

۴- بحث

فتالوسیانین روی به عنوان حساس کننده نوری نسل دوم بارها مورد مطالعه قرار گرفته و مطالعه میلووسکا و همکارانش در سال ۲۰۰۵، دال بر حساس کنندگی فراصوتی این دارو نیز در دسترس است [۹]. اما مطالعه جامعی که ضمن بررسی هر دو ویژگی حساس کنندگی نوری و فراصوتی، تمامی متغیرهای این تحقیق را لحاظ کرده باشد، تا کنون گزارش نشده است.

بر اساس اطلاعات بدست آمده، بهترین پاسخ به درمان در

تومورها مؤثر باشند، ولی بدیهی است که صرفاً با یک جلسه درمان، رشد تومور متوقف نخواهد شد.

دریافت کرده اند درمان ترکیبی عاملی مؤثر بر طول عمر حیوانات معرفی می شود. شاید بتوان گفت مطالعه تغییرات حجم تومور به تنهایی برای فضاوت روی بازده درمانهای فتوداینامیک و سونوداینامیک کافی نیست.

۶- تشکر قدردانی

مؤلفان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به دلیل تأمین هزینه مالی این طرح و همچنین آقای علی بخشی به خاطر همکاری صمیمانه در انجام مطالعات حیوانی قدردانی می نمایند. این مقاله حاصل پایان نامه دانشجویی مقطع کارشناسی ارشد می باشد.

۵- نتیجه گیری

پاسخ به درمان در گروههای تحت درمان فتوداینامیک یا سونوداینامیک مؤید فعال سازی نوری و مکانیکی حساس کننده فتالوسیانین روی لیپوزومی است. به نظر می رسد درمان های فتوداینامیک و سونوداینامیک با استفاده از فتالوسیانین روی لیپوزومی بتوانند در کاهش روند رشد

منابع

1. Wagnières G, Bergh H, Depeursinge C, Salathé R, Monnier Ph, Brown S. Fluorescence spectroscopy of exogenous, exogenously-induced and endogenous fluorophores for the photodetection and photodynamic therapy of cancer. Genin Rural Dept., Swiss Federal Institute of Technology -Lausanne. Thesis, 1999.
2. Huang Z. A review of progress in clinical photodynamic therapy. *Cancer Res. Treat.* 2005; 4(3): 283-293.
3. Quest pharma thech. Incorporation copyright. Products and technologies. 2005.
4. Misik v, Fukuda M, Riesz P. Effects of gallium-porphyrin analogue ATX-70 on nitroxide formation from a cyclic secondary amine by ultrasound: on the mechanism of sonodynamic activation. *Radiat Res.* 1995; 143(2):194-202.
5. Misik V, Riesz P. Free radical intermediates in sonodynamic therapy. Institute of Experimental Pharmacology. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 899:335-48.
6. Jin ZH, Miyoshi N, Ishiguro K, Umemura S, Kawabata K, Yumita N, Sakata I, Takaoka K, Udagawa T, Nakajima S, Tajiri H, Ueda K, Fukuda M, Kumakiri M. Combination effect of photodynamic and sonodynamic therapy on experimental skin squamous cell carcinoma in C3H/HeN mice. *J Dermatol.* 2000; 27(5):294-306.
7. Douglas G. Sonoflora PDT. Pty Ltd Trading as Opal Clinic. 2006
8. Akhter M, Lajos T.Z, Grosner G, Bergsland J, Visco J, Jori G, Fabris C. Relative contribution of apoptosis and random necrosis in tumour response to photodynamic therapy: effect of the chemical structure of Zn(II)phthalocyanines. *J Photochemistry and Photobiology B: Biology.* 1998 ; 43(3): 181-185(5)
9. Milowska K, Gabryelak Synergistic T. Synergistic effect of ultrasound and phthalocyanines on nucleated erythrocytes in vitro. *J ultrasound in medicine biology.* 2005; 31(12): 1707-1712
10. Yumita N, Okuyama N, Sasaki K, Umemura Sh. Sonodynamic therapy on chemically induced mammary tumor: Pharmacokinetics, tissue distribution and sonodynamically induced antitumor effect of porfimer sodium. *Cancer Sci.* 2004 ; 95(9)
11. Rosenthal I, Sostaric JZ, Riesz P. Sonodynamic therapy: A review of the synergistic effects of drugs and ultrasound. *Ultrason. Sonochem.* 2004; 11(6):349-63.
12. Yasuil, Y, Haga, J, Chen J, Wadal H. Focused Ultrasonic Device for Sonodynamic Therapy in the Human Body. *IEEE EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology Kahuku.* 2005; 154-157.

13. Yumita N, Umemura S. Sonodynamic therapy with photofrin II on AH130 solid tumor, Pharmacokinetics, tissue distribution and sonodynamic antitumoral efficacy of photofrin II. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003; 51(2):174-8.
14. Wilson BC, Patterson MS. The physics of photodynamic therapy. *Phys Med Biol.* 1986; 31(4): 327-360.
15. Li C, Deng Y. A novel method for the preparation of liposomes: Freeze drying of monophasic solutions. *J Pharm Sci.* 2004; 93(6):1403-14.
16. Payne NI, Timmins P, Ambrose CV, Ward MD, Ridgway F., Proliposomes: A novel solution to an old problem. *J Pharm Sci.* 1986; 75: 325-9.
17. Jori G, Fabris C. Relative contribution of apoptosis and random necrosis in tumor response to photodynamic therapy: Effects of the chemical structure of Zn (II) Phtalocyanines. Available at <http://www.Photobiology.com>. Accessed May 28, 2008.
18. Catalogue of LumaCare system.
19. Catalogue of Ultrasound215A system.
20. Bourke V, Zhao D, Gilio J, Joseph G, Cheng-Hui Ch, JIANG L , Eric H. Correlation of Radiation Response with Tumor Oxygenation in the Dunning Prostate R3327-AT1 Tumor *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(4) 1179–1186.
21. Paul Ragan F. Experimental and Theoretical Improvements in the Investigation of Sonodynamic Cancer Therapy. thesis for M.S. in Pharmaceutical Sciences. 2000.