

اثر درمانی ترکیب پرتوی الکترونی ۶ مگا الکترون ولت و سیس پلاتین بر روی رده‌ی سلولی ملانوما موش B16F10

جواد گرشاد^۱، احمد شائنی^۲، سیدحسین حجازی^۳، ایرج عابدی^۴، ندا عطاران کاخکی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان ملانوما، خطرناک‌ترین و کشنده‌ترین سرطان پوستی می‌باشد که درمان‌های متنوعی مانند جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی برای آن پیشنهاد شده است. در این مطالعه ما تلاش کردیم اثر همزمانی استفاده از پرتوی الکترونی و داروی سیس پلاتین را مورد بررسی قرار دهیم.

روش‌ها: سلول‌ها در محیط کشت DMEM-F12 حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS) (Fetal bovine serum) و آنتی آنتی‌بیوتیک‌های استرپتومایسین و پنی‌سیلین در انکوباتور در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۵ درصد دی‌اکسید کربن و به تعداد 2×10^4 به منظور انجام آزمون MTT کشت داده شدند. اثر سمیت سیس پلاتین با غلظت‌های ۰/۶، ۱/۵، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و پرتوی الکترونی با دزهای ۱، ۲ و ۳ گری به صورت جداگانه به وسیله‌ی آزمون MTT سنجیده گردید و سیس اثر درمان ترکیبی بر روی سلول‌ها با تمامی غلظت‌های دارو و دزهای پرتو سنجیده شد. تست‌های آماری برای دارو و پرتو و ترکیب آن‌ها به طور کامل انجام گردید.

یافته‌ها: بر اساس آزمون‌های آماری با افزایش غلظت دارو به صورت تنها و یا با ترکیب با پرتوی الکترونی میزان سمیت افزایش یافت و این افزایش معنی‌دار گزارش شد. همچنین افزایش دز دارو نیز به صورت جداگانه و در ترکیب با دارو سمیت را به طور معنی‌داری افزایش داد.

نتیجه‌گیری: ترکیب دو روش درمانی می‌تواند از استفاده از غلظت‌های بالای دارو یا دزهای بالای پرتوی الکترونی جلوگیری کرده و محدودیت‌های کاربردی و عوارض جانبی دارو و پرتو را به طور قابل توجهی کاهش دهد.

واژگان کلیدی: پرتودرمانی الکترونی؛ پرتودرمانی؛ سیس پلاتین؛ شیمی‌درمانی؛ ملانوما

ارجاع: گرشاد جواد، شائنی احمد، حجازی سیدحسین، عابدی ایرج، عطاران کاخکی ندا. اثر درمانی ترکیب پرتوی الکترونی ۶ مگا الکترون ولت و سیس پلاتین بر روی رده‌ی سلولی ملانوما موش B16F10. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۶۸): ۴۱۱-۴۱۷.

مقدمه

بدخیمی ملانوما، از ملانوسیت‌ها سرچشمه می‌گیرد؛ که در لایه‌ی بازال اپیدرم یافت می‌شوند و مسئول تولید رنگدانه‌های تیره رنگ پوست به نام ملانین هستند (۱).

تنها در سال ۲۰۲۰، از بیش از ۱/۵ میلیون مورد سرطان پوست، ۳۲۵۰۰۰ مورد ملانوم (حدود یک پنجم) تشخیص داده شد که از این تعداد ۵۷۰۰۰ مورد فوت کردند (۲). همچنین پیش‌بینی می‌شود در سال ۲۰۴۰ تعداد موارد جدید بیماری به ۵۱۰۰۰ نفر (۵۰ درصد

افزایش) و تعداد فوت‌ها به ۹۶۰۰۰ نفر (افزایش ۶۸ درصدی) برسد (۳). به منظور غلبه بر این بدخیمی، در مان‌های مختلفی مانند جراحی (۴)، شیمی‌درمانی (۵)، پرتودرمانی (۶)، اما هر یک از این درمان‌ها به تنهایی دارای عوارض و محدودیت‌هایی است، به عنوان مثال، جراحی فقط برای تومورهای اولیه با وسعت محدود قابل انجام است (۷)، شیمی‌درمانی دارای عوارضی مانند سمیت عصبی، سمیت کبدی، مسمومیت گوارشی، سمیت کلیوی، ریزش مو و موکوزیت (۸).

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست و لیشمانیوز، گروه فیزیک انگل‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- استادیار، گروه نانو تکنولوژی پزشکی، دانشگاه آزاد واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: احمد شائنی؛ استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

الکترونی و سیس پلاتین بر روی سلول‌های سرطانی ملانوما سنجیده نشده است و هدف از انجام این مطالعه، شناسایی توانایی‌های این ترکیب در از بین بردن سلول‌های سرطانی ملانوما می‌باشد.

روش‌ها

این مطالعه به صورت آزمایشگاهی از دی‌ماه تا اسفند ماه سال ۱۴۰۲ در آزمایشگاه مرکزی دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1401.269 طی مراحل زیر انجام گرفت.

۱- کشت سلول‌های سرطانی

در ابتدا رده‌ی سلولی ملانومای موشی (B16F10) از مؤسسه پاستور ایران خریداری شد و سیس سلول‌ها در فلاسک‌های استریل (T25 و T75) در محیط کشت (DMEM-F12 (bio idea حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS (Fetal bovine serum و آنتی‌بیوتیک‌های استرپتومایسین و پنی‌سیلین در انکوباتور در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۵ درصد دی‌اکسید کربن کشت داده شدند.

۲- آزمون میزان بقای سلولی به کمک آزمون دی‌متیل تیازول-۲ و ۵ دی‌فنیل تترازولیوم بر مید (MTT)

تست MTT برای بررسی سمیت تیمارها بر روی سلول‌های سرطانی انجام می‌شود. برای انجام این کار، 2×10^4 سلول به همراه ۱۸۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از محیط کشت در هر چاهک یک میکروپلیت ۹۶ چاهکی کف صاف ریخته می‌شود و هر میکروپلیت به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور قرار می‌گیرد تا سلول‌ها به کف چاهک‌ها بچسبند. برای انجام آزمون سلول‌ها را به سه دسته تقسیم می‌کنیم. گروه اول که هیچ درمانی دریافت نکرده است، گروه دوم که با سیس پلاتین درمان شده است، گروه سوم که تنها به وسیله پرتوی الکترونی درمان شده است و گروه چهارم که درمان ترکیبی از سیس پلاتین و پرتوی الکترونی را دریافت کرده است.

درمان با سیس پلاتین

برای درمان سلول‌ها با سیس پلاتین، سلول‌ها پس از کاشت، با غلظت‌های ۰/۶، ۱/۵، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به حجم ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به همراه ۱۸۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از محیط کشت به سلول‌ها اضافه شده و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور قرار می‌گیرند و سپس آزمون MTT بر روی آن‌ها انجام می‌گیرد. برای انجام آزمایش MTT ابتدا مایع رویی هر چاهک را خالی کرده و سلول‌های هر چاهک را با PBS شسته‌شده و دوباره چاهک‌ها را خالی می‌نماییم و سپس ۲۰ میکرولیتر از معرف MTT (۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) و ۸۰ میکرولیتر محیط کشت بدون FBS به چاهک‌های میکروپلیت‌ها اضافه می‌شود و برای ۴ ساعت آینده در تاریکی انکوبه

استفاده از پرتودرمانی پرتو الکترونی (Electron Beam Radio Therapy) EBRT برای درمان بدخیمی‌های پوستی مانند ملانوم به دلیل نفوذ مناسب، توزیع بهینه‌ی دوز و حداقل آسیب به بافت‌های سالم زیرین و مجاور مناسب است (۹). استفاده از پرتوی الکترونی به منظور از بین بردن سلول‌های سرطانی می‌تواند به دو طریق مستقیم و غیر مستقیم مؤثر باشد (۱۰). در روش مستقیم برخورد الکترون‌های پر انرژی با مولکول DNA که هدف بحرانی محسوب می‌ود سبب القاء آپتوتوز و نکروز در سلول می‌گردد و در روش غیر مستقیم برخورد الکترون‌های پر انرژی با سایر مولکول‌های موجود در محیط به ویژه آب و اکسیژن سبب یونیزاسیون آن‌ها شده و به دنبال آن رادیکال‌های آزاد تولید می‌شوند که می‌توانند با ورود به سلول سبب تخریب DNA شوند (۱۱).

داروهای شیمی‌درمانی بر پایه پلاتین، مانند سیس پلاتین، برای درمان ملانوما و ملانومای متاستاتیک مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۲). سیس پلاتین از تکثیر و بیان DNA با اتصال به DNA هسته‌ای و DNA میتوکندری جلوگیری می‌کند و در نهایت منجر به نکروز و آپتوتوز می‌شود (۱۳). مطالعات بسیاری در زمینه‌ی استفاده‌ی همزمان از پرتوی ایکس و داروهای مختلف شیمی‌درمانی نشان داده‌اند که استفاده از این ترکیب به واسطه‌ی هرچه بیشتر رادیکال‌های آزاد در از بین بردن سلول‌های سرطانی از به کارگیری هر کدام به تنهایی موفق‌تر عمل کرده است (۱۴). در سال ۲۰۲۳ Liao و همکاران با انجام مطالعه‌ی بالینی نشان دادند، استفاده از داروی شیمی‌درمانی اکسالی پلاتین می‌تواند سبب درمان مؤثرتر و بهبودی بیشتر در ناحیه‌ی سرطانی در بیماران مبتلا به سرطان رکتال می‌شود (۱۵).

Han و همکاران در سال ۲۰۲۳ با انجام تحقیق بالینی نشان دادند، استفاده از داروی شیمی‌درمانی کربو پلاتین همراه با دز روزانه‌ی پرتوی ایکس بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن را افزایش می‌دهد (۱۶).

Saba و همکاران با انجام مطالعه‌ی بالینی در سال ۲۰۲۴ دریافتند استفاده همزمان از پرتوی ایکس و داروی شیمی‌درمانی سیس پلاتین می‌تواند در کاهش اندازه‌ی تومور بیماران مبتلا به سرطان کارسینومای سلول‌های سنگفرشی از هر کدام به تنهایی مؤثرتر باشد (۱۷). در انتها می‌توان گفت با توجه به توزیع دز محدود پرتوی الکترونی نسبت به پرتوی ایکس به ویژه در تومورهای سطحی و سیدستاتیک بودن شیمی‌درمانی، استفاده از پرتوی الکترونی نسبت به پرتوی ایکس می‌تواند سبب محدود شدن درمان به ناحیه‌ی سرطانی شود (۱۸، ۱۹).

با وجود انجام مطالعات گسترده در استفاده‌ی ترکیبی پرتودرمانی و شیمی‌درمانی توانایی استفاده همزمان از پرتوی

± انحراف معیار پس از سه تکرار آزمایش گزارش می‌شوند. مقادیر $P < 0/05$ برای نشان دادن معنی‌داری در نظر گرفته شد.

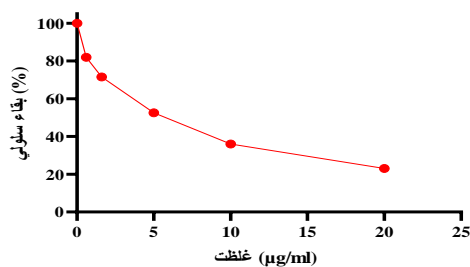
یافته‌ها

۱- میزان بقای سلولی تیمار با سیس پلاتین

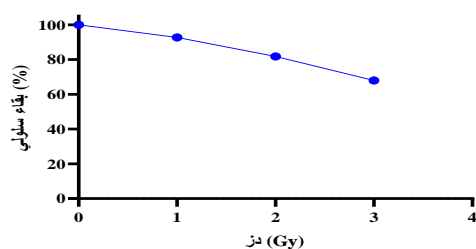
در شکل ۱ میانگین مواجهه غلظت‌های ۰/۶، ۱/۵، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر داروی سیس پلاتین با سلول‌های هدف نشان داده شده است. بر اساس شکل ۱ و با انجام آزمون‌های آماری مشخص می‌شود که با افزایش غلظت دارو میزان مرگ سلولی افزایش می‌یابد که این افزایش برای همه‌ی غلظت‌ها نسبت به گروه شاهد و نسبت به یکدیگر معنی‌دار ($P < 0/05$) گزارش شده است.

۲- میزان بقای سلولی تیمار با پرتوی الکترونی

شکل ۲، میانگین نتایج آزمون MTT را برای مواجهه پرتوی الکترونی با دزهای ۱، ۲ و ۳ گری با سلول‌های هدف نشان می‌دهد؛ که بر اساس آن نتایج خاص از پرتوی الکترونی با دزهای ذکر شده نسبت به گروه شاهد و نسبت به یکدیگر معنی‌دار ($P < 0/05$) گزارش شده است.



شکل ۱. میانگین درصد زنده ماندن سلول‌ها در مواجهه با غلظت‌های مختلف سیس پلاتین



شکل ۲. میانگین درصد زنده ماندن سلول‌ها در مواجهه با پرتوی الکترونی با دزهای ۱، ۲ و ۳ گری

۳- میزان بقای سلولی تیمار با ترکیب سی پلاتین و پرتوی الکترونی

نتایج میانگین و انحراف معیار آزمون MTT برای مواجهه سلول‌های سرطانی با غلظت‌های مختلف سیس پلاتین، دزهای مختلف پرتوی الکترونی و ترکیب آن‌ها در شکل ۳ نشان داده شده است. بر اساس

می‌شوند. برای حل کردن کریستال‌های فورمازان، مایع رویی هر چاهک با دقت برداشته شد و با ۱۵۰ میکرولیتر DMSO جایگزین خواهد شد، سپس میکروپلیت‌ها به مدت ۱۰ دقیقه به آرامی در تاریکی تکان داده می‌شوند. در نهایت، چگالی نوری در ۵۷۰ نانومتر با دستگاه الیزا ریدر (Bio-Rad 680, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) خوانده شد و درصد زنده ماندن سلول محاسبه می‌گردد؛ برای هر غلظت آزمون در سه تکرار انجام شد.

درمان به وسیله پرتوی الکترونی

در این مطالعه از پرتو الکترونی ۶ مگا الکترونی (دستگاه TRUE BEAM، بیمارستان میلاد اصفهان) با ۲۰۰ مانتیور یونیت (MU) استفاده شد و میکروپلیت‌ها با دزهای ۱، ۲ و ۳ گری در فاصله منبع تا سطح (SSD) ۱۰۰ سانتی‌متر و با زاویه صفر درجه تابش شدند. برای اطمینان از قرار گرفتن در معرض تابش، دستورالعمل TRS-398 (AAPM) برای کالیبراسیون استفاده شد. برای درمان سلول‌ها به وسیله پرتوی الکترونی پس از کاشت سلول‌ها و گذشت ۲۴ ساعت به منظور چسبیدن سلول‌ها در انکوباتور، سلول‌ها را از انکوباتور خارج کرده و محیط کشت آن‌ها را دور ریخته شد و ۱۸۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر محیط کشت تازه به آن‌ها اضافه می‌کنیم و پس از آن سلول‌ها را تحت تابش پرتوی الکترونی با دزهای ۱، ۲ و ۳ گری قرار می‌دهیم. برای هر دز ۳ تکرار انجام شد. پس از طی این مراحل خوانش MTT برای هر کدام از میکروپلیت‌ها انجام گرفت.

درمان ترکیبی سیس پلاتین و پرتوی الکترونی

برای درمان ترکیبی سلول‌ها پس از کاشت در میکروپلیت‌ها و قرار گیری در انکوباتور برای مدت ۲۴ ساعت از انکوباتور خارج شده و محیط آن‌ها دور ریخته می‌شود و داروی سیس پلاتین با غلظت‌های ۰/۶، ۱/۵، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر با حجم ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به همراه ۱۸۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر محیط کشت به آن‌ها داده شد و مجدداً به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور قرار می‌گیرند. پس از آن ۲۴ ساعت سلول‌ها را از انکوباتور خارج شده و محیط آن‌ها با محیط جدید جایگزین می‌شود و سپس میکروپلیت‌ها تحت تاب پرتوی الکترونی با دزهای ۱ و ۲ گری قرار می‌گیرند و دوباره به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور قرار داده می‌شوند. پس از انجام این فرایندها، سلول‌ها به منظور خوانش MTT آماده شده و خوانش برای آن‌ها انجام می‌شود. برای درمان ترکیبی از غلظت‌های سیس پلاتین و دز پرتوی الکترونی ۳ تکرار انجام شد.

به منظور مقایسه‌ی آماری نتایج روش آماری تحلیل واریانس یک طرفه، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ (IBM Corporation, Armonk, NY) استفاده شد. داده‌ها به عنوان میانگین

پرتودرمانی در از بین بردن تومورهای سرطانی روش مرسوم به حساب می‌آید، اما سلول‌های سرطانی به دلیل ماهیت تغییرپذیری بالا پس از مدتی نسبت به این روش مقاوم شده و پاسخ درمان را با مشکل جدی مواجه می‌کنند (۲۰). شیمی‌درمانی می‌تواند در از بین بردن سیستمیک سلول‌ها سرطانی و جلوگیری از متاستاز آن‌ها مؤثر باشد اما مشکلاتی مانند بر مقاومت شدن سلول‌ها به درمان و عوارض ناشی از استفاده از داروهای مانند ریزش مو، کم‌خونی، ضعف و بی‌حالی برای استفاده گسترده از این درمان مشکلاتی را ایجاد می‌نماید (۲۱).

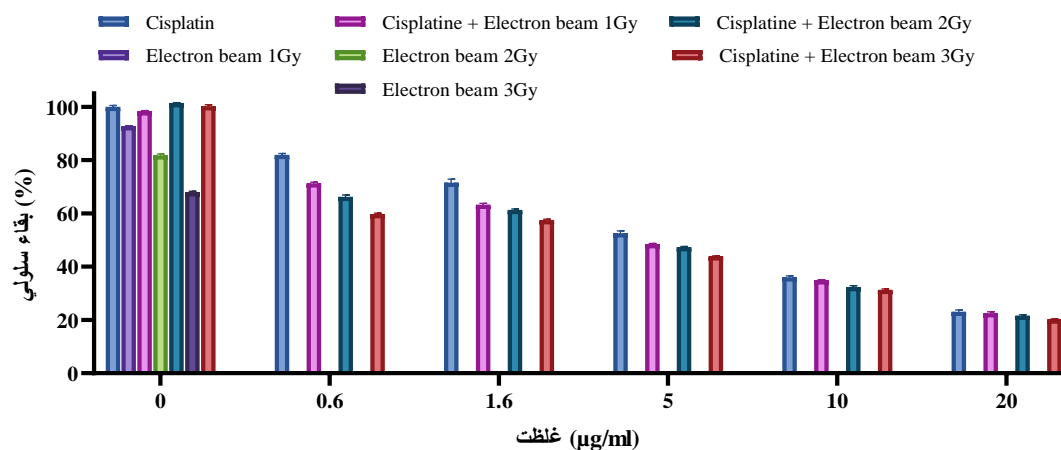
استفاده از پرتودرمانی و شیمی‌درمانی برای از بین بردن مؤثرتر سلول‌های سرطانی و غلبه بر مقاومت آن‌ها در برابر هر کدام از این درمان‌ها از مسائلی است که امروزه در مورد آن تحقیقات گسترده‌ای انجام می‌شود (۲۲). در این مطالعه ما به بررسی استفاده همزمان از داروی سیس پلاتین و پرتوی الکترونی بر غلبه بر مقاومت سلول‌های سرطانی و کاهش عوارض جانبی استفاده از سیس پلاتین در غلظت‌های بالا و پرتوی الکترونی در دزهای بالا پرداختیم. نکته‌ی قابل توجه در نتایج آن بود که با ترکیب این دو روش درمانی با

نتایج بدست آمده ترکیب غلظت‌های مختلف سیس پلاتین با دزهای مختلف پرتوی الکترونی نسبت به گروه شاهد، گروه سیس پلاتین به تنهایی و گروه پرتوی الکترونی به تنهایی در تمامی غلظت‌ها و دزها معنی‌دار ($P < 0.05$) گزارش شد؛ از طرف دیگر با افزایش میزان غلظت داروی میزان مرگ سلولی در مواجهه ترکیبی سلول‌ها افزایش پیدا کرده است و این افزایش معنی‌دار ($P < 0.05$) گزارش گردید و همچنین با افزایش دز در غلظت‌های مشابه میزان مرگ سلول‌های سرطانی افزایش معنی‌داری ($P < 0.05$) را نشان می‌دهد.

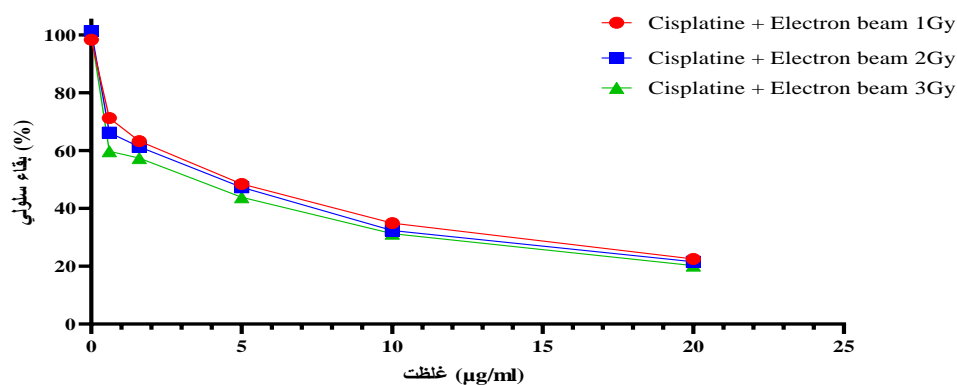
در شکل ۴، میانگین و انحراف معیار مروط به دزهای ۱، ۲ و ۳ گری در مواجهه با غلظت‌های مختلف داروی سیس پلاتین به نمایش در آمده است که روند کاهشی میزان بقای سلولی را در صورت افزایش غلظت دارو برای پرتوها با دزهای مختلف را نشان می‌دهد.

بحث

همانطور که در بخش مقدمه گفته شد میزان پیش‌آگهی سرطان ملانوما بسیار بد بوده و میزان شیوع آن در حال افزایش می‌باشد. استفاده از



شکل ۳. میانگین و انحراف معیار درصد زنده ماندن سلول‌ها در مواجهه با سیس پلاتین و پرتوی الکترونی و ترکیب آن‌ها در غلظت‌ها و دزهای مختلف



شکل ۴. میانگین و انحراف معیار درصد زنده‌مانی پرتوی الکترونی با دزهای ۱، ۲ و ۳ با غلظت‌های مختلف داروی سیس پلاتین

استفاده همزمان از پرتوی الکترونی و داروی سیس پلاتین می‌تواند تا حد قابل قبولی بر مقاومت سلول‌های سرطانی و عوارض ناشی از هر درمان به تنهایی جلوگیری نماید.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم سنجش میزان رادیکال‌های آزاد تولید شده در مواجهه همزمان پرتوی الکترونی و سیس پلاتین در محیط و عدم استفاده از حمل‌کننده‌های دارو مانند نانوذرات یا فاکتورهای حامل به منظور تجمع بیشتر دارو در ناحیه سرطانی و داخل سلول‌های سرطانی اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه ما موفق شدیم توانایی استفاده همزمان از پرتودرمانی با پرتوی الکترونی و شیمی درمانی با استفاده از داروی سیس پلاتین را برای از بین بردن سلول‌های بدخیمی ملانوما، غلبه بر مقاومت سلولی و کاهش عوارض جانبی هر کدام از درمان‌ها را در شرایط کنترل شده نشان دهیم و به نظر می‌رسد این اثر هم‌افزایی به دلیل افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش نفوذپذیری غشاء سلولی باشد.

تشکر و قدردانی

این دستاورد حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی این مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره پایان‌نامه‌ی ۳۴۰۱۳۸۷ می‌باشد. بدین‌وسیله از کارکنان محترم بخش پرتودرمانی بیمارستان میلاد اصفهان و آزمایشگاه مرکزی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، سپاسگزار می‌شود.

یکدیگر می‌توان به جای استفاده از غلظت‌های بالا و دزهای زیاد از دزهای کم و غلظت‌های پایین به منظور رسیدن به همان میزان تأثیرگذاری دست یافت؛ که با این روش می‌توان از استفاده از دارو با غلظت‌های بالا که سبب بروز عوارض بسیار می‌شود جلوگیری نمود.

Nadi و همکاران در سال ۲۰۱۹ به بررسی ترکیب درمان با پرتوی ایکس و سیس پلاتین پرداختند. در این درمان از پرتوی ایکس با دزهای ۰/۵، ۱، ۲ گری استفاده شد و غلظت‌های دارو سیس پلاتین ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود (۲۳).

با مقایسه‌ی درصد زنده ماندن سلول‌ها در درمان ترکیبی با پرتوی ایکس و این مطالعه می‌توان عنوان نمود استفاده از پرتوی الکترونی اثر هم‌افزایی بیشتری نسبت به پرتوی ایکس دارد.

با توجه به نتایج در شکل ۳ و ۴، به نظر می‌رسد تأثیر دوگانه‌ی پرتوی الکترونی در از بین بردن سلول‌های سرطانی که از یک جهت سبب تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود و از جهت دیگر به طور مستقیم سبب تخریب ساختار DNA سلولی می‌گردد، در کنار استفاده از داروی سیس پلاتین بتواند سبب افزایش تأثیرگذاری هر دو درمان بشود. تولید رادیکال‌های آزاد می‌تواند سبب افزایش نفوذپذیری غشاء سلولی نسبت به داروی شیمی‌درمانی شده و تجمع دارو را در سلول‌های سرطانی به طور چشم‌گیری افزایش دهد (۲۴). به نظر می‌رسد حضور سیس پلاتین در افزایش تولید رادیکال‌های آزاد تولید شده به دنبال اثر یونیزاسیون پرتوی الکترونی نقش داشته باشد. علاوه بر این‌ها پرتوی الکترونی به صورت موضعی به ناحیه‌ی هدف تابیده می‌شود و به همین علت می‌توان انتظار داشت که اثر هم‌افزایی به ناحیه‌ی سرطانی معطوف شود. در آخر با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه می‌توان بیان کرد که

References

1. Slominski RM, Zmijewski MA, Slominski AT. The role of melanin pigment in melanoma. *Exp Dermatol* 2015; 24(4): 258-9.
2. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JWW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014; 28(9): 1170-8.
3. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatology* 2022; 158(5): 495-503.
4. Adamson AS, Zhou L, Baggett CD, Thomas NE, Meyer A-M. Association of delays in surgery for melanoma with insurance type. *JAMA dermatology* 2017; 153(11): 1106-13.
5. Yuan C, Zhang D, Tang Y, Guo Z, Lin K, Yu Y, et al. Fibrous dressing containing bioactive glass with combined chemotherapy and wound healing promotion for post-surgical treatment of melanoma. *Biomater Adv* 2023; 149: 213387.
6. Tagliaferri L, Lancellotta V, Fionda B, Mangoni M, Casà C, Di Stefani A, et al. Immunotherapy and radiotherapy in melanoma: a multidisciplinary comprehensive review. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18(3): 1903827.
7. Gorgizadeh M, Azarpira N, Lotfi M, Daneshvar F, Salehi F, Sattarahmady N. Sonodynamic cancer therapy by a nickel ferrite/carbon nanocomposite on melanoma tumor: In vitro and in vivo studies. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019; 27: 27-33.
8. Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12(2): 115-24.
9. Reisz JA, Bansal N, Qian J, Zhao W, Furdui CM. Effects of ionizing radiation on biological molecules—mechanisms of damage and emerging methods of detection. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21(2): 260-92.

10. Strasburg S, Hinshelwood DD, Schumer JW, Mosher D, Ottinger PF, Fernsler RF, et al. Intense electron-beam ionization physics in air. *Phys Plasmas* 2003; 10(9): 3758-69.
11. Fan X, Niemira BA. Gamma ray, electron beam, and X-ray irradiation. *Food Saf Eng* 2020; 471-92.
12. Wróblewska-Łuczka P, Grabarska A, Florek-Łuszczki M, Plewa Z, Łuszczki JJ. Synergy, additivity, and antagonism between cisplatin and selected coumarins in human melanoma cells. *Int J Mol Sci* 2021; 22(2): 537.
13. Achkar IW, Abdulrahman N, Al-Sulaiti H, Joseph JM, Uddin S, Mraiche F. Cisplatin based therapy: the role of the mitogen activated protein kinase signaling pathway. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 96.
14. Cui C, Yang J, Li X, Liu D, Fu L, Wang X. Functions and mechanisms of circular RNAs in cancer radiotherapy and chemotherapy resistance. *Mol Cancer* 2020; 19: 1-16.
15. Liao C-K, Kuo Y-T, Hsu Y-J, Chern Y-J, Yu Y-L, Lin Y-C, et al. Effect of short-course radiotherapy followed by oxaliplatin-based consolidation chemotherapy on organ preservation in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2023; 38(1): 92.
16. Han J, Zakeri K, Raab G, Hesse J, Shamseddine A, Chen L, et al. Concurrent carboplatin and paclitaxel definitive radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2023; 45(9): 2207-16.
17. Saba NF, Sukari A, Forget F, Popovtzer A, Perez JR, Park JH, et al. HyperlynX: A phase 1b safety study of xevinapant, weekly cisplatin, and radiotherapy in patients with unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024; 118(5): e21.
18. Serša G, Štabuc B, Cemazar M, Miklavcic D, Rudolf Z. Electrochemotherapy with cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2000; 6(3): 863-7.
19. Reisz JA, Bansal N, Qian J, Zhao W, Furdui CM. Effects of ionizing radiation on biological molecules—mechanisms of damage and emerging methods of detection. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21(2): 260-92.
20. Mortezaee K, Najafi M. Immune system in cancer radiotherapy: Resistance mechanisms and therapy perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 157: 103180.
21. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3233
22. Liu Y, Zheng C, Huang Y, He M, Xu WW, Li B. Molecular mechanisms of chemo-and radiotherapy resistance and the potential implications for cancer treatment. *MedComm* 2021; 2(3): 315-40.
23. Nadi S, Monfared AS, Zabihi E, Mahmoudzadeh A, Eyvazzadeh N, Tahamtan R. Combined effect of iodine contrast media, cisplatin and external beam radiotherapy on anaplastic thyroid cancer cells. *J Biomed Phys Eng* 2019; 9(2): 217-26.
24. Hussain Z, Rahim MA, Jan N, Shah H, Rawas-Qalaji M, Khan S, et al. Cell membrane cloaked nanomedicines for bio-imaging and immunotherapy of cancer: Improved pharmacokinetics, cell internalization and anticancer efficacy. *J Control Release* 2021; 335: 130-57

The Therapeutic Effect of the Combination of an Electron Beam of 6 Megaelectron Volts and Cisplatin on the B16F10 Mouse Melanoma Cell Line

Javad Garshad¹, Ahmad Shanei², Seyed Hossein Hejazi³, Iraj Abedi⁴,
Neda Attaran Kakhki⁵

Original Article

Abstract

Background: Melanoma cancer is the most dangerous and deadly skin cancer, for which preventive treatments such as surgery, radiation therapy, and chemotherapy have been suggested. In this study, we tried to investigate the effect of the simultaneous use of electron beam and cisplatin drug.

Methods: Cells in DMEM-F12 culture medium containing 10% fetal bovine serum (FBS) and streptomycin and penicillin antibiotics in an incubator at 37°C and 5% carbon dioxide in the amount of 2×10^4 They were cultured to perform the MTT test. The cytotoxic effect of Cisplatin with concentrations of 0.6, 1.5, 5, 10, and 20 µg/ml and electron beam of 1, 2, and 3 Gy was measured separately by MTT test and, then the effect of the combined treatment on cells was measured using all drug concentrations and radiation doses. The statistical tests for drugs, radiation, and their combination were fully performed.

Findings: Based on statistical tests, increasing the concentration of the drug alone or in combination with an electron beam increased the level of toxicity, and this significant increase was reported. Also, increasing the dose of the drug separately and in combination with the drug significantly increased the toxicity gave.

Conclusion: The combination of two treatment methods can prevent the use of high concentrations of drugs or high doses of electron beams and significantly reduce the application limitations and side effects of drugs and radiation.

Keywords: Electron beam therapy; Radiotherapy; Cisplatin; Drug therapy; Melanoma

Citation: Garshad J, Shanei A, Hejazi SH, Abedi I, Attaran Kakhki N. **The Therapeutic Effect of the Combination of an Electron Beam of 6 Megaelectron Volts and Cisplatin on the B16F10 Mouse Melanoma Cell Line.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(768): 411-7.

1- MSc Student in Medical Physics, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences Introduction, Isfahan, Iran

3- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Assistant Professor, Department of Medical Nanotechnology, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Corresponding Author: Ahmad Shanei, Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences Introduction, Isfahan, Iran; Email: shanei@med.mui.ac.ir