

مطالعه اثرات درمانی کور کومین هدایت شده توسط نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن جهت درمان سرطان سینه با روش فتودینامیک درمانی

خلاصه

مقدمه: روش فتودینامیک درمانی برای درمان سرطان در یک دهه اخیر به سرعت توسعه یافته است و از آن به عنوان جایگزینی مناسب و کم خطر برای روش های متداولی از قبیل پرتودرمانی استفاده می شود. در درمان سرطان از حساسگرهای نوری بدین روش استفاده می گردد که این حساسگرها با جذب نور از منبع نوری متناسب با حساسگر، سبب آزادسازی گونه های فعال اکسیژن در محل تومور می گردند و بدون آسیب به دیگر بافت های سالم منجر به نابودی سلول های سرطانی می شوند.

روش بررسی: در این تحقیق، ۱۲ موش که سرطان سینه در آن ها کشت داده شده است به روش فتودینامیک درمانی تحت درمان قرار گرفته اند. در این روش درمانی از نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن که حامل داروی حساس به نور گیاهی کور کومین بوده نیز استفاده گردیده است.

یافته ها: نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده کاهش حجم تومور نمونه های درمانی به کمک روش فتودینامیک درمانی می باشد. همچنین در این روش بافت های داخلی مجاور کاملاً سالم مانده اند.

نتیجه گیری: سرعت رشد تومور در گروه درمانی نسبت به گروه کنترل به طور چشمگیری کاهش یافته است و پس از کالبد شکافی موش ها ملاحظه شد که در این روش به هیچ یک از اندام های حیاتی بدن موش ها آسیبی نرسیده است و می توان این روش را به عنوان یکی از بهترین روش های جایگزین نسبت به سایر روش های متداول توأم با عوارض جانبی معرفی نمود.

واژه های کلیدی: سرطان سینه، لیزر، نانوذره مغناطیسی، فتودینامیک درمانی

علی اشکبار^۱
فاطمه رضائی^۲
فرنوش عطاری^۳
صبورا اشکوریان^{۴،۵}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، آزمایشگاه بیوفتونیک، دانشکده فیزیک، دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

۲. هیئت علمی دانشگاه، آزمایشگاه بیوفتونیک، دانشکده فیزیک، دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

۳. هیئت علمی دانشگاه، دانشکده زیست شناسی، پردیس علوم دانشگاه تهران، تهران، ایران

۴. دانشجوی دکتری، پژوهشکده علوم پایه کاربردی، جهاد دانشگاهی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۵. دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول: فاطمه رضائی، تلفن: ۰۲۱۳۳۰۶۴۴۵۴
پست الکترونیک: fatemehrezaei@kntu.ac.ir

مقدمه

فتودینامیک درمانی یک روش نوظهور برای درمان انواعی از بیماری‌ها می‌باشد که سلول‌های آسیب‌دیده از قبیل سلول‌های سرطانی یا سلول‌های آلوده با میکروارگانیزم‌ها و یا بافت‌های ناخواسته مثل پلاک‌های آترواسکلروتیک در شریان‌ها را از بین می‌برد. اصول فتودینامیک بر پایهٔ تحریک یک ترکیب حساسگر نوری^۱ غیرسمی به وسیلهٔ نور غیرمضر جهت تولید گونه‌های فعال اکسیژن^۱ که از بین برنده سلول‌های سرطانی است، می‌باشد. حساسگر نوری مناسب دارای ویژگی‌هایی از قبیل عدم سمی بودن، واکنش انتخابی و نگهداری توسط بافت تومور و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن با جذب طول موج‌هایی که به راحتی بتوانند از بافت عبور کنند، می‌باشد. به‌طور کلی حساسگر نوری قادر به واکنش با اکسیژن مولکولی اطراف توسط دو مسیر متمایز است. مسیر انتقال الکترون نوع اول، شامل انتقال به حساسگر نوری یا انتقال از حساسگر نوری است که می‌تواند منجر به تولید انواع رادیکال‌های آزاد اکسیژن مانند رادیکال‌های سوپراکسید، هیدروکسیل و هیدرو پراکسید شود. مسیر نوع دوم بر این اصل استوار است که مولکول اکسیژن در حالت پایهٔ خود به صورت سه‌گانه می‌باشد و بنابراین اسپینی دارد که اجازه می‌دهد با حساسگر نوری سه‌گانه^۲ واکنش دهد و دو ترکیب در حالت منفرد^۳ تولید می‌کند. مولکول اکسیژن در حالت تک‌گانه (O_2) عامل اکسیدکنندهٔ بسیار قوی است و سبب مرگ بافت سرطانی می‌شود [۲].

نانوتکنولوژی یک خط‌مشی انعطاف‌پذیر برای توسعهٔ نانومواد مؤثر درمانی که به‌طور خاص می‌توانند با یک هدف در سیستم بیولوژیکی ارتباط برقرار کنند و موجب تحریک پاسخ مورد نظر شوند، فراهم می‌کند. در میان نانومواد مورد مطالعه، نانوذرات اکسید آهن به‌عنوان یکی از کاندیداهای کارآمد برای تحویل مؤثر دارو و نیز درمان سرطان مطرح شده‌اند. همچنین خواص سوپراپارامغناطیسی ذاتی آن‌ها تصویربرداری رزونانس مغناطیسی غیرتهاجمی (MRI) را ممکن می‌سازد و قابلیت تجزیهٔ بیولوژیک آن‌ها را برای کاربردهای *in vivo* فراهم می‌آورد [۳].

گروه‌های متعددی به درمان سرطان سینه با استفاده از لیزر و نانوذرات پرداختند. به‌عنوان مثال ویس^۴ و همکاران [۴] طی ۱۱ جلسه با استفاده از روش فتودینامیک درمانی به درمان ۷ بیمار در محدودهٔ سنی ۵۷ سال پرداختند. داروی حساس به نور استفاده‌شده در فعالیت آن‌ها کلورین تاپ و لیزر درمانی به کار گرفته‌شده، لیزر دیودی با طول موج ۶۵۲ نانومتر بود. آن‌ها توانستند به‌طور کلی ۸۹ مورد عود یا ورم ناشی از تومور را در هر اندازه و سایزی تحت‌درمان قرار دهند و نتایج مثبتی دریافت کنند.

بیماری شایع سرطان بر اساس آمارهای رسمی سازمان جهانی بهداشت، دومین علت مرگ‌ومیر در ۶/۷ میلیون نفری است که سالانه در جهان می‌میرند. پس از سرطان ریه، سرطان سینه دومین علت مرگ‌ومیر در بین سرطان‌ها است. سرطان سینه که شایع‌ترین سرطان زنان است، در عصر حاضر یکی از مشکلات مهم بهداشتی دنیا محسوب می‌شود. با اینکه شیوع سرطان پستان در جهان مربوط به کشورهای آمریکای شمالی، استرالیا، نیوزلند، آمریکای جنوبی، اروپای شرقی و غربی بوده است، طبق تحقیقات در سال‌های آتی بیشتر کشورهای در حال توسعه درگیر این بیماری خواهند بود. هر سال در جهان بیش از یک میلیون و هفتصد هزار زن به سرطان سینه مبتلا می‌شوند. شیوع سرطان پستان در جهان به دلایلی نامشخص مرتباً رو به افزایش است و این موضوع در کشور ما نیز متفاوت نیست. زیرا از هر ۸ زن، یک نفر از آن‌ها دچار سرطان سینه شده‌اند. سالانه یک تا دو درصد به میزان بروز این سرطان در دنیا اضافه می‌شود. طبق آمارها می‌توان دست یافت که احتمال زنده ماندن و بهبود افراد پس از درمان سرطان سینه از ۷۵ درصد در دههٔ ۱۹۷۰ به ۹۱ درصد در دههٔ ۲۰۱۰ رسیده است. طبق مطالعات اپیدمیولوژیک، علت یک‌پنجم مرگ‌ومیر زنان بین سنین ۴۰ تا ۵۰ سال این بیماری می‌باشد. روند مرگ‌ومیر ناشی از سرطان سینه در آمریکا رو به کاهش بوده است که به‌خاطر امکان تشخیص به‌موقع و پیشرفت در درمان بیماران می‌باشد اما، در کشورهای آسیای شرقی میزان ابتلا و مرگ ناشی از این بیماری در حال افزایش است. براساس برآوردهای کارشناسان بهداشتی-درمانی، ایران از نظر شیوع سرطان سینه شیوع متوسط دارد. طبق گزارشی از ادارهٔ کل پیشگیری و مبارزه با بیماری‌ها سرطان پستان با شیوعی حدود ۱۸/۹ درصد، شایع‌ترین سرطان در زنان ایرانی بوده است که بیشتر در سنین ۳۵ تا ۴۴ سال بروز می‌کند و میزان شیوع آن بعد از ۴۴ سال کاهش می‌یابد و در حالت کلی شایع‌ترین سن بروز به ترتیب ۴۰ تا ۴۹ و ۳۶ تا ۴۵ سال گزارش شده است که زنان ایرانی نسبت به زنان غربی از نظر سن ابتلا ده سال زودتر به این بیماری مبتلا می‌گردند [۱].

درمان‌هایی که امروزه برای این نوع از سرطان سینه استفاده می‌شوند شامل پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، جراحی و مصرف رادیوداروها است. اما، همان‌طور که تمامی پژوهشگران و دانشمندان این عرصه از آن مطلع‌اند، خطراتی ناشی از پرتودرمانی و استفاده از رادیوداروها به بافت‌های سالم طی روند درمانی وارد می‌شود که همراه با عوارض جانبی متعددی می‌باشد. در عصر حاضر و یک دههٔ گذشته روش‌های جدید و نوینی بر پایهٔ استفاده از دستگاه‌های لیزری به کمک پزشکان و جراحان آمده است که کاربردهای متعددی در درمان سرطان سینه دارد. لیزرهای پزشکی مورد استفاده در زمینهٔ درمان سرطان سینه، دی‌اکسید کربن (CO_2)، دیود، آرگون، و فتودیمیوم‌یاگ می‌باشند که می‌توانند جان افراد زیادی را نجات دهند.

1. Photosensitizer

2. Triplet

3. Singlet

4. Wyss

PBS به صورت درون توموری تزریق می‌شود. گروه درمانی که هدف اصلی این تحقیق است، پس از تزریق نانوذرات حامل داروی حساس به نور گیاهی کورکومین تحت درمان فتودینامیکی قرار می‌گیرند. در گروه درمانی به میزان ۴۰ میکرولیتر نانوذرات اکسید آهن به همراه کورکومین به غلظت ۲ میلی گرم بر میلی لیتر به موش‌ها تزریق گردیده و سپس تحت تابش لیزر آبی به مدت ۳ تا ۴ دقیقه قرار گرفته‌اند. پروسه درمان به مدت دو هفته می‌باشد که در هر هفته سه مرتبه درمان بدین شکل صورت می‌گیرد. ابعاد بافت سرطانی اولیه تقریباً 0.6×0.6 میلی متر می‌باشد. همان گونه که ذکر شد، در این مقاله از لیزر دیود آبی حرارتی به منظور انجام فرآیند فتودینامیک درمانی استفاده می‌شود. توان این لیزر ۱۵۰ میلی وات بر سانتی متر مربع و طول موج آن ۴۵۰ نانومتر می‌باشد که با طول موج بیشینه جذبی داروی حساسگر نوری یعنی کورکومین مطابقت دارد. آنالیز زتا از نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن پوشش دار شده به کمک سیلیکا و حامل داروی حساس به نور گیاهی کورکومین، موجودیت نانودارو را ثابت کرده است که در شکل ۱ نتایج آنالیز نشان داده شده است. لازم به ذکر است که به منظور هدایت مؤثر نانوذره مغناطیسی، آهن ربایی در محل تومور قرار گرفته است تا با ایجاد یک میدان مغناطیسی ثابت مانع از سرایت دارو به سایر بافت سالم شود.

ساخت و ترکیب نانوذرات آهن اکسید Fe_3O_4 پوشانده شده توسط سیلیکا و حاوی کورکومین

در ساخت این نانوذرات، هم رسوبی شیمیایی یون‌های Fe_3 و Fe_2 برای ساخت ترکیب نانوذرات Fe_3O_4 مورد استفاده قرار گرفته است. بدین منظور $3/4$ گرم از $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ و $1/25$ گرم از $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ توسط یک تکان دهنده شدید در ۱۰۰ میلی لیتر آب دیونیزه حل شده‌اند. سپس ۶ میلی لیتر از ۲۵ درصد محلول $NH_3 \cdot H_2O$ به آن اضافه شده است و به مدت ۳۰ تا ۴۰ دقیقه در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به شدت به هم می‌خورد. نتیجه کار، به دست آمدن ترکیبی سیاه رنگ است که نشان دهنده تشکیل ترکیب Fe_3O_4 می‌باشد. نانوذره به دست آمده بارها توسط آب دیونیزه شسته می‌شود و جهت پوشانده شدن توسط سیلیکا یک بار به آن اتانول اضافه می‌گردد. برای پوشاندن یک لایه سیلیکا حول نانوذره مغناطیسی از (TEOS) استفاده شده است. بدین منظور ۷۵ میلی گرم از Fe_3O_4 به ۵ میلی لیتر تولوئن اضافه می‌گردد و به مدت ۱۰ دقیقه توسط امواج تراسونیک پراکنده می‌شود. سپس به آن ۲۰ میلی لیتر آب دیونیزه $5/2$ میلی لیتر آمونیوم هیدروکساید و ۸۰ میلی لیتر اتانول اضافه گردیده است. در آخر ۱ میلی لیتر از TEOS به صورت قطره قطره به محلول اضافه می‌شود و به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق بر روی شیکر یا همزن قرار می‌گیرد. نانوذره پوشانده شده با سیلیکا طی ۳ بار شستن با اتانول و خشک کردن آن در خلأ و قرارگیری در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت به کمک یک آهن ربا قابل جدا شدن می‌باشد.

فعالیتی دیگر توسط دولت‌شاهی و همکاران [۵] بر روی ۹ بیمار در محدوده سنی ۳۷ سال تا ۸۰ سال صورت گرفت که پروسه‌های درمانی آن‌ها به روش‌های شیمی درمانی و رادیوتراپی شکست خورده بود. لذا، آن‌ها این بیماران را برای درمان به روش فتودینامیک انتخاب کردند. داروی حساس به نور فتوفرین و لیزر درمانی آن‌ها لیزر $KTP:YAG$ با طول موج ۶۳۰ نانومتر بوده است. آن‌ها بیماران را تا ۶ ماه بعد از پروسه درمانی زیر نظر گرفتند و نتایج حاصل از بهبودی برخی از آن‌ها را گزارش کردند. در همین راستا فعالیتی دیگر توسط آلیسون^۵ و همکاران [۶] بر روی ۵ زن و ۶ مرد با محدوده سنی بین ۵۱ تا ۹۱ سال صورت گرفت که آن‌ها تومورهایی در نواحی مانند سینه و پشت داشتند. داروی حساس به نور آن‌ها $Npe6$ و لیزر درمانی شان، لیزر آرگون یون با طول موج ۶۶۴ نانومتر بوده است. آن‌ها با انجام روند درمانی به روش فتودینامیک پس از چندین هفته آثار بهبود در برخی بیماران را مشاهده کردند. تحقیقی دیگر در این زمینه توسط استوچینسکایا^۵ و همکاران [۷] صورت گرفت که این بار با استفاده از آنتی بادی فتالوسیانین-کانژوگه شده با نانوذره طلا روش درمانی فتودینامیک را برای سرطان سینه اعمال کردند و با دریافت پاسخ مثبتی از گیرنده سطح سلول، فاکتور رشد اپیدرمی یا HER_2 را به منظور استفاده از همین روش درمانی دریافت کردند.

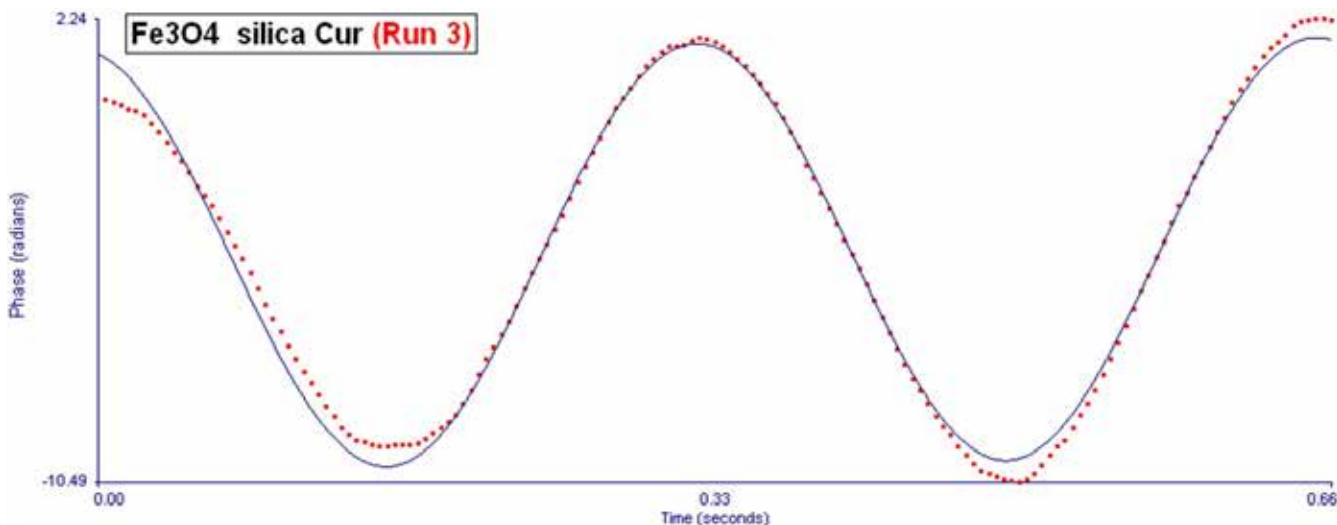
در این تحقیق، کورکومین به عنوان حساسگر نوری انتخاب گردیده است. این حساسگر نوری گیاهی است و بدون عوارض جانبی می‌باشد [۸]. نانوذرات مغناطیسی که نقش حمل این حساسگرهای نوری را برعهده دارند، نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن هستند که با پوشش دار کردن آن‌ها توسط سیلیکا منجر به عدم سمیت این ماده شده‌ایم. کورکومین در طول موج ۴۵۰ نانومتر جذب نوری دارد [۹]. بدین علت از لیزر آبی ۴۵۰ نانومتری که شدت آن توسط لنز اپتیکی تا ۱۵۰ میلی وات بر سانتی متر مربع پایین آورده شده بود، استفاده گردیده است. این مقدار طول موج سبب جذب توسط کورکومینی شده که همراه نانوذرات مغناطیسی به محل تجمع سلول‌های سرطانی انتقال یافته است و سبب آزاد شدن گونه‌های فعال اکسیژن در محل تومور می‌شود که منجر به کشته شدن سلول‌های سرطانی می‌گردد [۱۵-۱۰].

روش بررسی

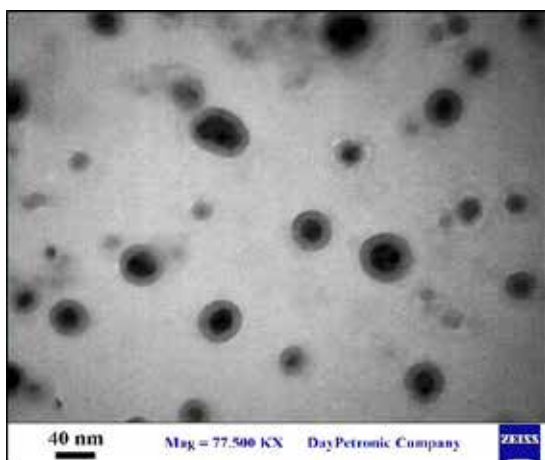
در این تحقیق ۱۲ موش ماده از نژاد بаль/سی پس از کشت سلول سرطانی در محیط و به بار آمدن آن در بدن موش‌ها کشت داده شده‌اند سپس به دو گروه ۶ تایی به ترتیب: (۱) گروه کنترل و (۲) گروه درمانی (به روش فتودینامیک) جهت شروع پروسه لیزر درمانی تقسیم شده‌اند. گروه کنترل فقط تحت تزریق بافر قرار می‌گیرند. این گروه تحت هیچ تابشی قرار نمی‌گیرند و صرفاً به آن‌ها به مقدار ۴۰ میکرولیتر بافر یا

5. Allison

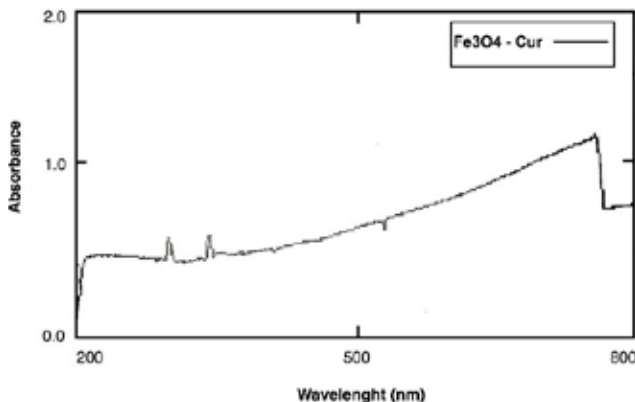
6. Stuchinskaya



شکل ۱: آنالیز زتا نانوذرات ثابت کرده است که نانوذرات به کار گرفته شده در انجام آزمایشات نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن به همراه کورکومین می باشد. مجموع نقاط قرمز، رفتاری بسیار شبیه به نمودار آبی رنگ را که همان شناسه اکسید آهن به همراه کورکومین است، دارا می باشد.



شکل ۲: عکس TEM از نانوذرات، نقاط حدوداً ۱۰ تا ۳۰ نانومتری تیره رنگ نانوذرات اکسید آهن می باشد، حاشیه کمرنگ تر دور آن ها لایه پوششی سیلیکا و نقاط ریزتر با ابعاد حدوداً ۵ نانومتر کورکومین موجود در سطح سیلیکادار نانوذرات هستند.



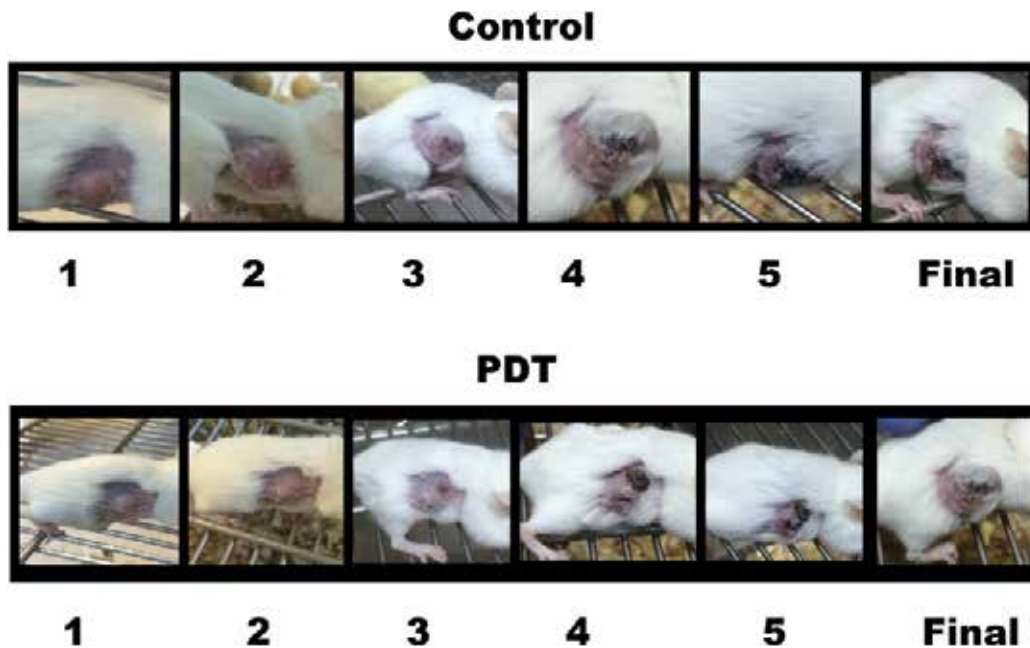
شکل ۳: طیف اسپکتروسکوپی uv/vis از نانوذرات ساخته شده اکسید آهن به همراه کورکومین که میزان جذب را براساس طول موج نشان می دهد.

در ادامه، نانوذره پوشانده شده از سیلیکا به مقدار ۲ میلی گرم به محلول ۱ میلی لیتر از ۱۰۰ میلی مولار بافر سدیم فسفات با pH ۰/۷ که شامل ۲ میلی گرم بر میلی لیتر از کورکومین است، اضافه می گردد. سپس، در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد برای ۲۴ ساعت به آرامی هم زده می شود. در نهایت، مشتقات کورکومین ثابت شده به دور نانوذره پس از شست و شو با آب مقطر و به کمک آهن ربا جمع می گردد. پس از آنالیز به وسیله اسپکتروسکوپی فوتومتریکال با اندازه گیری و مشاهده بیشترین جذب در ۳۴۸ نانومتر برای نادیده گرفتن پیوند کورکومین با نانوذره در دمای ۴ درجه سانتی گراد برای شروع آزمایش نگهداری می شود. لازم به ذکر است که قبل از شروع، نانوذره را به وسیله دستگاه سونیکه پرابی^۷، به مدت ۳ دقیقه سونیکه می کنیم. در پایان نیز جهت تأیید درستی ساخت نانوذرات، عکس های TEM از نانوذرات حاصله تهیه گردیده که در شکل ۲ نشان داده شده است. همچنین از نانوذرات ساخته شده طیف اسپکتروسکوپی uv/vis گرفته شده که در شکل ۳ نشان داده شده است.

یافته ها

جهت مطالعه عملکرد پروسه درمان، ابتدا سایز تومور و وزن هر موش قبل از شروع آزمایش اندازه گیری می شود. شکل ۴ عکس های مربوط به درمان موش را برای دو گروه کنترل و اصلی نشان می دهد. شکل ۵ نیز ابعاد واقعی تومور را پس از جراحی و در آوردن تومور برای دو گروه نشان می دهد. همان طور که در این شکل ها ملاحظه می شود، با تابش لیزر و شروع فرآیند درمان فتودینامیکی، ابعاد تومور گروه درمانی نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. به منظور نمایش کمی این ابعاد، جداول ۱،

7. Sonic Probe



شکل ۴: نمایی از مشخصات تومور در موش‌های تحت تابش لیزر برای دو گروه کنترل و اصلی برحسب نوبت درمان

ابعاد تومور قبل از کشتن موش‌ها و کالبد شکافی آن می‌باشد. جدول ۴ نیز وزن میانگین تومورها را مربوط به موش‌های هر دو گروه نمایش می‌دهد. همان‌طور که در این جدول ملاحظه می‌شود، با تابش لیزر از وزن میانگین نیز کاسته می‌شود که این امر نیز تأییدی بر روند بهبودی پروسه درمان می‌باشد.

به‌منظور نمایش تحولات کمی تومور، شکل ۶ تغییرات حجم تومور را برای دو گروه کنترل و درمانی برحسب عدد روز تابش نشان می‌دهد. همان‌طور که در این شکل ملاحظه می‌شود، طی پروسه درمان فتودینامیکی، تغییرات حجم تومور از رفتاری هموار تبعیت می‌کند و در قیاس با وضعیت کنترل، نرخ رشد کمتری را دارا می‌باشد. این امر دلالت بر مؤثر بودن تابش لیزر و عملکرد سازنده داروی حساس به نور کورکومین می‌باشد.

همچنین پس از کالبد شکافی در انتهای دوره درمان به‌دلیل کوتاه بودن دوره و استفاده از نانوداروی گیاهی، اندام‌های زیستی موش در سلامت کامل بوده‌اند و هیچ‌گونه نشانه‌ای از شاخه زدن تومور به اندام‌های داخلی مشاهده نشده است.

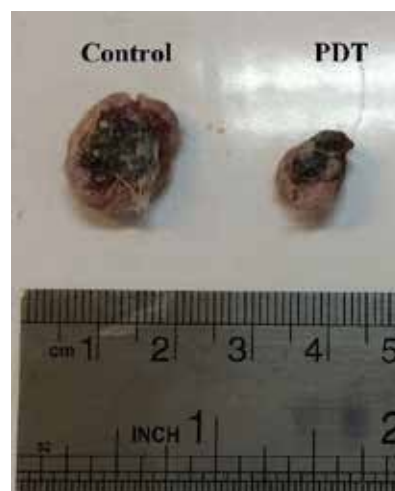
نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان‌دهنده کاهش سرعت رشد تومور در گروه درمانی بوده است که تحت تابش لیزر و درمان فتودینامیکی قرار گرفتند. با کمک روش لیزردرمانی شاهد کاهش دوره درمانی نیز بوده‌ایم که می‌توان آن را جایگزین روش‌های قدیمی رایج در زمینه درمان سرطان نمود. دستگاہ

۲ و ۳ مقادیر مربوط به عرض، طول و حجم هر یک از این تومورها را به‌صورت جداگانه نشان می‌دهند که داده‌های حجم از قرار دادن هر کدام از داده‌های مربوط به عرض و طول از رابطه زیر قابل محاسبه می‌باشند:

$$\text{حجم تومور} = \left(\frac{\pi}{6}\right) \times (\text{عرض تومور})^2 \times \text{طول تومور}$$

فقط این نکته حائز اهمیت است که به دلیل قادر نبودن در اندازه‌گیری ارتفاع تومور، مجبور به در نظر گرفتن عرض تومور به‌عنوان ارتفاع شدیم ولی بعد از جداسازی تومور (کالبدشکافی) مقدار حقیقی یا Real با احتساب ارتفاع در جداول و نمودارها وارد شده است. لازم به ذکر است که ستون مربوط به Final یا نهایی در واقع اطلاعات مربوط به اندازه‌گیری



شکل ۵: ابعاد واقعی تومور برای دو گروه اصلی و کنترل پس از جراحی موش‌ها

لیزری با شدت ذکرشده و نیز نانوداروی ساخته شده کاملاً برای اندام‌های مزایای درمانی بسیار بالایی نسبت به سایر روش‌ها را دارا می‌باشد. کالبدشکافی آسیبی به بافت‌های سالم مشاهده نشده است، این روش حیاتی بدن بی‌خطر بوده و از آنجایی که در روش فتودینامیکی پس از

جدول ۱: مقدار عرض تومور در دو گروه کنترل و گروه درمانی برحسب نوبت درمانی‌شان

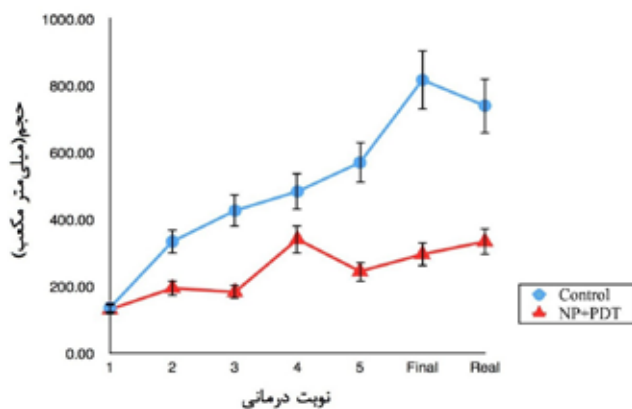
Tumor Width (mm)							
Number ID	1	2	3	4	5	Final	Real
Control	6.3	8.6	8.6	9.2	9.9	11.0	10.8
PDT	5.8	6.8	6.4	8.1	6.9	7.4	7.7

جدول ۲: مقدار طول تومور در دو گروه کنترل و گروه درمانی برحسب نوبت درمانی‌شان

Tumor Length (mm)							
Number ID	1	2	3	4	5	Final	Real
Control	6.6	8.7	11.1	11.0	11.2	13.0	14.0
PDT	7.5	8.1	8.6	10.0	9.9	10.4	10.6

جدول ۳: مقدار حجم تومور در دو گروه کنترل و گروه درمانی برحسب نوبت درمانی‌شان

Tumor Volume (mm*mm*mm)							
Number ID	1	2	3	4	5	Final	Real
Control	136.21	334.60	426.89	484.14	570.81	817.96	740.88
PDT	131.19	194.76	183.17	341.17	245.09	296.14	334.32



شکل ۶: تحولات زمانی حجم تومور برای دو گروه کنترل و گروه درمانی نسبت به نوبت درمانی‌شان

جدول ۴: وزن‌های میانگین تومورهای خارج شده از گروه کنترل و گروه درمانی

ID	Tumor Weight (gr)
Control	0.84
PDT	0.34

References:

1. Balouchestani E, Taleghani F, Amuheidari A, Pour Afzali SM. Breast cancer, Isfahan university of medical sciences, 2015.
2. Khorsandi Kh, Fateh M, Hossienzadeh R. Applications And Advantages Of Nanostructures In Photodynamic Therapy, Lasers In Medicine, 2015, (3): 34-44.
3. Torcilin VP. Nanoparticulates As Drug Carriers, Imperial College Press, 2006.
4. Wyss P, Schwarz V, Dobler-Girdziunaite D, Hornung R, Walt H, Degen A, Mathias F. Photodynamic Therapy Of Locoregional Breast Cancer Recurrences Using A Chlorin-Type Photosensitizer, International Journal of Cancer, 2001;)93(: 720-4.
5. Dowlatshahi K, Francescatti DS, Bloom KJ. Laser therapy for small breast cancers, The American Journal of Surgery, 2002;)184(: 359-63.
6. Allison R, Mang T, Hewson G, Snider W, Dougherty D. Photodynamic therapy for chest wall progression from breast carcinoma is an underutilized treatment modality, Cancer, 2001;)91(: 1-8.
7. Stuchinskaya T, Moreno M, Cook MJ, Edwards DR, Russell DA. Targeted photodynamic therapy of breast cancer cells using antibody-phthalocyanine-gold nanoparticle conjugates, Photochemical & Photobiological Sciences, 2011;)10(: 822-31.
8. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy, Biochemical Journal, 2016; (473): 347-64.
9. Yallapu MM. Curcumin-Loaded Magnetic Nanoparticles For Breast Cancer Therapeutics And Imaging Applications, international Journal Of Nanomedicine, 2012; 7: 1761-79.
10. Brancalion L, Moseley H. Laser And Non-Laser Light Sources For Photodynamic Therapy , Lasers in Medical Science 2002; (17): 173-86.
11. Mang TS. Lasers and light sources for PDT: past, present and Future, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2004; (1): 43-8.
12. Coldren LA, Corzine SW, Mashanovitch ML. diode lasers and photonic integrated circuits, John Wiley & Sons, 2012.
13. Sun C, Lee JSH, Zhang M. Magnetic nanoparticles in mr imaging and drug delivery, Advanced Drug Delivery Reviews, 2008; (60): 1252-65.
14. Veisheh O, Gunn JW, Zhang M. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging, Advanced Drug Delivery Reviews, 2010; (62): 284-304.
15. Kim JE, Shin JY, Cho MH. magnetic nanoparticles: an update of application for drug delivery and possible toxic effects, Archives of Toxicology, 2012; (86): 685-700.