مقاله مروری

افزایش حساسیت تومور به اشعه با استفاده از سلکوکسیب

یوسف جلال آبادی[۱]، علیرضا شیرازی[۲]*، محمد رضا قوام نصیری[۳]، امیر آل داوود[۳]، داریوش سرداری[۴]

[۱] دانشجوی دکتری پرتوپزشکی، گروه مهندسی هسته‌ای، دانشکده فنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

[۲] دانشیار، دکتری تحصصی ،گروه فیزیک پزشکی، دانشکده فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، تهران، ایران

[۳] دانشیار، دکتری تخصصی رادیونراپی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده علوم پزشکی، مشهد، ایران

[۴] دانشیار، دکتری تخصصی، گروه مهندسی هسته‌ای، داتشکده فنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

***نشانی نویسنده مسؤول:** دانشیار، دکتری تحصصی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، تهران، ایران

E-mail: shirazia@sina.tums.ac.ir

وصول:۹۴/۴/۱۲، اصلاح:۹۴/۷/۲۶، پذیرش:۹۴/۸/۱۴

چکیده

زمینه و هدف: سرطان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر در دنیا می‌باشد. به دلیل پیشرفت‌های قابل توجه در علم زیست‌شناسی مولکولی و سلولی، روش‌های قبلی درمان سرطان با استراتژی‌های جدید بهبود یافته‌اند. شناسایی و استفاده از حساس‌کننده‌های شیمی‌درمانی و پرتودرمانی و تأثیرات آنها بر تخریب بیشتر بافت تومورال روش درمانی جدید می‌باشد. آنزیم COX-2 نیز با سلکوکسیب مهار و از ترمیم مجدد تومور جلوگیری می‌نماید.

مواد و روش‌ها: مکانیسمی که به‌وسیله آن مواد سلول‌ها را به پرتودهی حساس می‌کنند می‌تواند شامل افزایش تخریب اولیه، مهار ترمیم و توزیع مجدد سیکل سلولی و توقف در ناحیه حساس‌تر به اشعه باشد. برای ایجاد پاسخ بیشتر به درمان باید بتوانیم آنزیم‌هایی را که در افزایش رشد و ترمیم تومور نقش دارند شناسایی و با مهار آنها از رشد و ترمیم تومور جلوگیری نماییم .یکی از آنزیم‌هایی که در تومور بیان زیادی دارد و مهار آن باعث افزایش پاسخ به درمان و مرگ سلول‌های تومورال میشود آنزیم COX-2 است. بیان زیاد ژن COX-2 با رفتار تهاجمی تر تومور و پروگنوز بدتر و خصوصیت بدخیمی بیشتر مرتبط می‌باشد.

یافته‌ها: در مطالعات انجام شده آنزیم COX-2 با پنج مکانیسم منجر به ایجاد تومور و فنوتیپ بدخیم سلول های تومور می‌شود ۱- مهار آپوپتوز ۲- افزایش رگزایی ۳- افزایش تهاجم ٤- مدولاسیون التهاب / ضعف ایمنی، سرکوب ،۵-تبدیل procarcinogens به مواد سرطان‌زا. مکانیزم‌های شناخته شده در افزایش حساسیت به پرتو توسط سلکوکسیب:

۱- مهار آنزیم COX-2 و متعاقب آن کاهش و توقف تولید PGE2 و در نتیجه افزایش آپوپتوز و کاهش رگزایی و رشد توسط این دارو با سیگنالینگ TNF-α به‌وسیله مهار انتقال هسته‌ای فاکتور رشد و همچنین با مهار فعال شدن فاکتور رونویسی NFK-B آنزیم COX-2 را مهار می‌کند.

۲- توقف سیکل سلولی در منطقه G1-S به‌عنوان یکی از مناطق حساس از نظر پرتو. مطالعاتی در گروه سلول‌های کارسینوم نشان از توقف سیکل سلولی در منطقه G1-S را دارد، حال اینکه با چه مکانیزمی این توقف صورت می‌گیرد به‌طور کامل شناخته نشده است.

مطالعات سلول‌های کارسینوم مری نشان داده است که افزایش بیان p21waf1/cip1 و p27kip1 نقش مهمی در نقطه G1-S ایفا می‌کنند .

نتیجه‌گیری: سلکوکسیب به‌عنوان مهارکننده آنزیم cox-2 و تأثیر بر برخی از آنزیم‌ها و مهار آنها و تغییراتی که در فرایند سیکل سلولی ایجاد می‌کند نقش حساس‌کنندگی به پرتو را ایفا می‌کند و به‌تنهایی از ایجاد سرطان جلوگیری و باعث مهار و تأخیر در رشد تومور به میزان ناچیز دارد که با استفاده همزمان آن با داروهای شیمی درمانی و رادیوتراپی یک هم‌افزایی را به همراه دارد که باعث تخریب بیشتر سلول سرطانی در حین و بعد از اشعه درمانی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: *سیکلواکسیژناز-۲؛ حساس‌کننده پرتو؛ سلکوکسیب؛ تومور.*

مقدمه

سرطان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر در دنیا می‌باشد و تاکنون درمان قطعی برای آن یافت نشده است. در حال حاضر بیماران سرطانی با توجه به نوع و درجه بیماری در دو شاخه درمان و تسکین قرار می‌گیرند. تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به سرطان مری هنگام تشخیص بیماری می‌توانند در حالت متاستاتیک باشند (۱). تنها یک نفر از هر ۵ نفر بیمار سرطان مری به‌مدت سه سال بعد از تشخیص اولیه زنده می‌ماند. درمان بیماران سرطانی شامل چندین روش از جمله جراحی، شیمی-درمانی، رادیوتراپی و ترکیب آنها می‌باشد. برتری شیمی رادیوتراپی هم زمان به رادیوتراپی تنها یا رادیوتراپی و شیمی درمانی متناوب به اثبات رسیده است (۲). به‌دلیل پیشرفت‌های قابل توجه در علم زیست‌شناسی ملکولی و سلولی، روش‌های قبلی درمان سرطان با استراتژی‌های جدیدی بهبود یافتند. شناسایی بعضی داروهای مورد استفاده شیمی‌درمانی به‌عنوان عوامل حساس‌کننده سلول-های سرطانی به درمان با اشعه (رادیوتراپی) مثالی از این تحولات و اصلاحاتی بود که در زمینه درمان سرطان رخ داده است. مطالعات نشان داده که در بسیاری موارد استفاده مستقل از پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی در درمان سرطان تأثیر چشمگیری ندارد. تحقیقاتی در زمینه شناسایی مواد شیمیایی افزاینده تأثیرات پرتویی آغاز شد و منجر به شیمی پرتودرمانی همزمان گردید (۳). درمان با ترکیبی از پرتو و شیمی‌درمانی و استفاده از مواد حساس-کننده به اشعه تلاشی در زمینه بهره‌برداری از قابلیت ایجاد سمیت توأم پرتودرمانی و شیمی‌درمانی بوده است. در این فرآیند، هنگامی که دو روش به‌صورت توام مورد استفاده قرار می‌گیرند، دو مودالیته تأثیراتی را که در غیاب هم دارا بودند، ایجاد می‌کنند. بر هم کنش این تأثیرات می‌تواند با یک تأثیر هم‌افزایی (Synergistic) توضیح داده شود. معمولاً در انجام این آزمایش تجربی، هدف حساس‌کننده های پرتویی افزایش یا حفظ ویژگی‌های سمیت مربوط به مودالیته درمانی در بافت توموری است. در این روش، حساس‌کننده‌ها توا درمانی (Therapeutic index) پرتودرمانی، شیمی‌درمانی یا ترکیب این دو روش را افزایش می‌دهند. ترکیباتی که می‌توانند توأم با پرتودرمانی مورد استفاده قرار گیرند، به‌طور قابل توجهی توسعه یافته-اند. این مواد شامل سیتوکین‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها (شامل افزودنی‌های غذایی و ترکیبات ابتدایی تر مانند حساس-کننده‌های مقلد اکسیژن) می‌باشند. در حال حاضر تیراپازامین به‌عنوان سیتوتوکسین (ماده سمی سلول) سلول هیپوکسی تعدیل‌کننده توسط مدیریت غذا و دارو برای استفاده کلینیکی تأیید شده است. یکی از داروهایی که در این مقاله مورد بررسی قرار میگرد سلکوکسیب است که به‌عنوان حساس‌کننده بافت تومورال به اشعه می‌باشد.

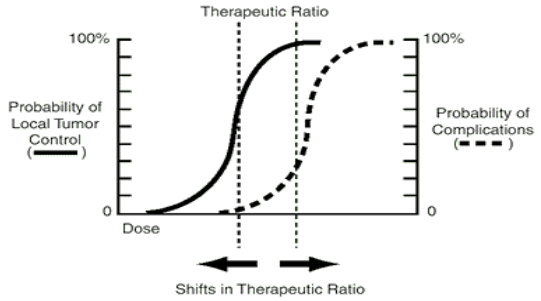
در رادیوتراپی میزان دوز اشعه دربافت‌های مختلف رابطه مستقیمی با تعداد آنزیم‌هایی که جهت ترمیم فعال می-شوند دارد. به‌عنوان مثال در نمونه حیوانی این رابطه با تولید PGE2 مشخص شده است (٤). پس از رادیوتراپی و ایجاد آسیب‌های حیاتی به سلول، سلول‌ها تمام تلاش خود را جهت ترمیم انجام می‌دهند و برای این منظور آنزیم‌ها و پروتئین‌های متعددی شروع به فعالیت می‌کنند و بیان آنها در سلول افزایش می‌یابد. مطالعات آزمایشگاهی و سلولی نشان داده‌اند که مهارکننده‌های این آنزیم‌ها از جمله عوامل تشدیدکننده تأثیر اشعه نیز بوده و می‌توانند هدف خوبی برای مطالعات بالینی جهت ارزیابی افزایش میزان پاسخ به درمان‌های رادیوتراپی باشند. استفاده از مهارکننده‌های انتخابی آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ روش بالقوه ای برای بهبود اثررادیوتراپی خواهد بود (۵).

حساس کننده های پرتویی:

حساس کننده‌های پرتویی، ترکیباتی هستند که وقتی با پرتودهی مورد استفاده قرار گیرند، بیش از سایر روش‌های موجود، سبب غیر فعال شدن تومورها می‌گردند. کاربرد مواد شیمیایی که اثرات اضافی بر روی بافت‌های سالم دارند، معادل افزایش دوز پرتو، بدون

مزیت قابل تشخیص می‌باشد. بر این اساس، استفاده از این مواد نسبت به دوز اضافی پرتو برتری دارد. افزودن تغییردهنده شیمیایی به مسیر پرتودهی، برای بهبود نتایج درمان باید تنها در مورد تومورهایی مورد استفاده قرار گیرد، که در آن‌ها افزایش دوز پرتو تا ۲۰ یا ۳۰ درصد باعث افزایش کنترل تومور شود ؛ زیرا اکثر نسبت‌های افزایش حساس‌کننده (SER) در محدوده ۱/۲ تا ۱/۳ می‌باشند.

یک حساس‌کننده پرتو می‌تواند قسمت احتمال کنترل تومور منحنی پاسخ به دوز شکل (۱) را بدون اینکه تغییرات چندانی در نمودار احتمال شروع عوارض ایجاد نماید به سمت چپ انتقال دهد و در نهایت باعث فاصله بیشتر بین این دو منحنی گردد.



شکل ۱: نمودار پاسخ به دوز احتمال کنترل تومور و احتمال شروع عوارض اشعه درمانی

حساس کردن سلول‌های تومور سرطانی به پرتو را می‌توان از طرق زیر ایجاد کرد:

۱- استفاده از ترکیبات اکسیژن‌خواه-(Oxygen mimetic)

۲- استفاده از عواملی که حساسیت DNA را نسبت به پرتو تغییر دهد.

۳- استفاده از عواملی که فرآیند ترمیم DNA را مختل کند.

٤- تشدید اکسیژن‌رسانی به بافتها با کاهش اکسیژن خواهی هموگلوبین و افزایش ظرفیت حمل اکسیژن خون

۵- توقف و تأخیر سیکل سلولی در حساس‌ترین قسمت به پرتو

یک حساس‌کننده پرتویی خوب باید ویژگی‌های زیر را داشته باشد:

- در تومور در مقایسه با بافت نرمال انتخابی عمل کند.
- در غلظت کافی برای تومور قابل دسترس باشد.
- فارماکوکینتیک قابل پیش بینی برای تنظیم کردن زمان (زمان بندی کردن) با پرتودرمانی داشته باشد.
- قابل مصرف با هر رژیم پرتودرمانی استاندارد باشد.
- متابولیسم دفع سریع از سلول داشته باشد.
- الکترون‌خواه باشد.
- کمترین سمیت را به خودی خود داشته باشد.
- بسیار کم یا به صورت قابل کنترل سمیت پرتویی را افزایش دهد.
- چربی‌خواهی کمی داشته باشد تا از سد مغزی عبور نکند و نروپاتی ایجاد ننماید.

محدوده مکانیسم بالقوه عمل شامل موارد زیر است : (٦)

۱- افزایش مستقیم آسیب DNA

۲- تغییر پاسخ بیوشیمیایی یا ملکولی به پرتو

۳- کاهش ترمیم آسیب پرتویی

٤- ایجاد مرگ سلول با مکانیسم جدید

مکانیسمی که به‌وسیله آن مواد سلول‌ها را به پرتودهی حساس می‌کنند می‌تواند شامل افزایش تخریب اولیه، مهار ترمیم و توزیع مجدد سیکل سلولی باشد. پیریمیدین‌های هالوژن‌دار مثالی از تعدیل‌کننده‌ها هستند که با افزایش تخریب، پاسخ‌های پرتویی را افزایش می‌دهند. مشخص شده است که الحاق پیریمیدین‌های هالوژن‌دار در DNA سلولی میزان تخریب آن را افزایش می‌دهد (۷) و اثراتی معکوس روی سیستم‌های ترمیم DNA دارد. مطالعات گسترده نشان می‌دهد که ترمیم حداکثر آسیب پرتویی به زمانی در حدود ۳ تا ٦ ساعت نیاز دارد (۸). موادی که ترمیم آسیب پرتویی را در تومور مهار می‌کنند، باید به‌طور

روزانه همراه با پرتودهی مورد استفاده قرار گیرند. به‌دلیل عدم اختصاصی بودن تأثیر، اکثر موادی که برای حساس کردن تومورها استفاده می‌شوند بافت‌های طبیعی را نیز به پرتو حساس می‌کنند. به‌خوبی مشخص است که پاسخ سلول‌ها در برابر پرتو با توجه به موقعیتشان در سیکل سلولی متفاوت است (۹) . برای مثال سلول‌هایی که در فاز G2/M سیکل سلولی قرار دارند در برابر پرتودهی ۳ برابر حساس‌تر از سلول‌هایی هستند که در فاز تأخیری S و فاز G1 اولیه هستند. ماده‌ای که یک سلول را در فاز حساس به پرتودهی در سیکل سلولی متوقف می‌کند، می‌تواند حساسیت پرتویی ایجاد کند. به‌طور رایج چندین ماده در شیمی‌درمانی می‌توانند سیکل سلولی را متوقف کند و منجر به حساس شدن سلول در برابر پرتو شوند (۱۰). مطالعات پیش بالینی نشان داد که پاکلیتاکسل (Paclitaxel) که در کارآزمایی‌های شیمی/ پرتو درمانی بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته است، سیکل سلولی را در فاز G2/M متوقف می‌کند و بسیاری از سلول‌های توموری انسان (۱۱) و مدل‌های توموری موش را به پرتو حساس می‌کند (۱۲).

یکی از رویکردهای اساسی در درمان سرطان هدف‌گیری اختصاصی سلول‌های کمبود اکسیژن در اطراف مرکز تومور می‌باشد که حساسیت کمی نسبت به پرتو (با توجه به عدم وجود اکسیژن کافی) در مقایسه با سلول‌های تومورال و نرمال دارند که عامل اصلی در شکست درمان می‌باشد برای همین منظور مطالعات زیادی در خصوص افزایش حساسیت به پرتو این سلول‌ها صورت پذیرفته که برخی از این مطالعات منتهی به روش‌های شناسایی و حتی تصویربرداری از منطقه هایپوکسیک شده است. حساس‌کننده‌های نیترو ایمیدازول شامل مترونیدازول (۱۳). میزونیدازول (۱٤)، اتانیدازول (۱۵)، پیمونیدازول (۱٦)، نیمورازول (۱۷)، پیمونیدازول در دوزهای بسیار پایین‌تر به‌عنوان مارکر برای سلول‌های هیپوکسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. حساس‌کننده‌های پرتویی هالوپیریمیدین شامل: برومو دزوکسی یوریدین (BUdR) و یدو دزوکسی یوریدین (IUdR) (۱۸). برای درمان مؤثرتر باید بتوانیم آنزیم‌هایی که در افزایش رشد و ترمیم تومور نقش دارند؛ شناسایی نماییم و با مهار آنها از ترمیم تومور و رشد آن جلوگیری نماییم. یکی از آنزیم‌هایی که در تومور بیان زیادی از خود نشان می‌دهد و مهار آن باعث افزایش پاسخ به درمان و مرگ سلول‌های تومورال می‌شود آنزیم cox-2 است.

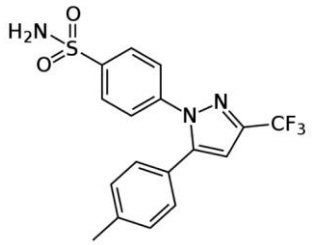
جذب شواهد :

آنزیم cox: سیکلواکسیژناز cox آنزیمی است که سنتز پروستاگلاندین‌ها را از اسید آراشیدونیک کاتالیز می‌کند (۱۹). سیکلواکسیژناز یک آنزیم کلیدی در سنتز پروستاگلاندین‌ها و یک آنزیم القایی در موارد التهاب و بافت‌های سرطانی می‌باشد (۲۰,۲۱). cox-1 در بافت‌ها وجود داشته و پاسخگوی سنتز پروستاگلاندین‌هایی است که در عملکرد فیزیولوژیک (به‌عنوان مثال حفظ مخاط کولون) دخالت دارد و cox-2 بیشتر در التهاب‌ها، تنظیم رشد سلولی، آپوپتوز و آنژیوژنز دخالت دارد (۲۲). cox-2 در اکثر بافت‌های طبیعی یافت نمی‌شود و فعالیت این آنزیم بیشتر در سلول‌های پیش بدخیم و بدخیم دیده می‌شود (۲۳). cox-2 نقش مهمی در کارسینوژنز ایفا می‌کند Rigas, Goldman. cox-2 آنزیمی است که با تحریک فاکتورهای رشد، سیتوکاین‌ها و میتوژن‌ها از سلول‌های اپیتلیالی ترشح می‌گردد و منجر به تولید پروستاگلاندین در پاسخ به التهاب، کارسینوژنزیس، پرولیفراسیون و تمایز سلولی، آپوپتوز، آنژیوژنزیس و متاستاز می‌گردد (۲٤). cox-2 توسط تعدادی از سیتوکین‌ها و عوامل رشد پردازش شده و در بیماری‌های نئوپلاستیک بیش پردازش می‌شود (۲۵).

سلکوکسیب:

این دارو با نام تجاری Celebrex با فرمول شیمیایی C17H14F3N3O2S با وزن مولکولی 381.373 گرم بر مول به‌صورت خوراکی مصرف می‌شود و دارای

فراهمی زیستی ٤٠ درصد و ماکزیمم جذب ٣ ساعت است این دارو دارای نیمه عمر بیولوژیکی ١١ ساعت می-باشد که ٥٧ درصد از طریق مدفوع و ٢٧ درصد از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود. سلکوکسیب یک مهارکننده انتخابی آنزیم سیکلواکسیژناز-٢ می‌باشد که در مطالعات پیش بالینی و حیوانی ویژگی‌های پیشگیرانه و درمانی را در برخی سرطان‌ها مانند پستان، کولون و نازوفارنکس از خود نشان داده است (٢٨-٢٦). سلکوکسیب حتی در دوزهای بالاتر از ٢٠٠mg/kg حداقل تأثیر را بر مهار تولید cox-1 دارد (٢٩). در تعدادی از مطالعات سلکوکسیب جهت افزایش پاسخ به درمان در سرطان‌هایی مانند سرطان دهانه‌ی رحم، مری و پستان به‌کار رفته است (٣٠). در چندین مطالعه اپیدمولوژی دریافتند که بین بیماران در معرض خطر سرطان مری درمان با آسپرین و دیگر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID ها) از جمله سلکوکسیب با کاهش خطر سرطان مری در ارتباط است (٣١).



ساختار مولکولی سلکوکسیب

مطالعه تومورهای ناشی از سرطان‌زایی و حیوانات اصلاح شده ژنتیکی نشان داده است که داروهای غیر استروئیدی و ضدالتهابی (NSAID ها) و مهارکننده‌های انتخاب‌گر cox-2 از قبیل سلکوکسیب دارای تأثیرات سرکوب‌کنندگی مؤثر بر ایجاد تومور هستند (٣٢). سلکوکسیب را می‌توان با ایمنی کامل همزمان با رادیوتراپی قفسه سینه استفاده کرد در صورتی که حداکثر دوز مجاز FDA رعایت شود (٨٠٠ میلی‌گرم در روز) (٣٣). سلکوکسیب همراه با پرتو باعث کاهش رشد تومور به میزان ١/٤٣ بیشتر نسبت به حالتی که تنها از پرتو استفاده می‌شود را نشان می‌دهد (٣٤). سلکوکسیب به-عنوان مهارکننده آنزیم کاکس٢ بر آنتی ژن خاص پروستات اثر می‌گذارد (٣٥) .

مکانیزم مهارکنندگی سلکوکسیب به‌عنوان مهارکننده cox-2 در رادیوتراپی:

مکانیزم حساس‌کنندگی به پرتو سلول تومورال در رادیوتراپی توسط سلکوکسیب به‌طور کامل شناخته نشده است و نیاز به مطالعات بیشتر و دقیق‌تر می‌باشد. به‌طور کلی سلکوکسیب به‌عنوان یک حساس‌کننده به اشعه منحنی پاسخ به اشعه را به سمت چپ منتقل می‌نماید (٣٤). مکانیزم‌های شناخته شده در افزایش حساسیت به پرتو توسط سلکوکسیب:

١- مهار آنزیم COX-2 و متعاقب آن کاهش و توقف تولید PGE2 و در نتیجه افزایش آپوپتوز و کاهش proliferation , angiogenesis (٣٦).

مکانیزم مهار آنزیم COX-2 توسط سلکوکسیب هنوز کامل مشخص نشده است

٢- این دارو با سیگنالینگ TNF-α به‌وسیله مهار انتقال هسته‌ای فاکتور رشد و همچنین با مهار فعال شدن فاکتور رونویسی NFK-B آنزیم COX-2 را مهار می‌کند (٣٧).

٣- مهار آپوپتوز یکی از مکانیزم‌هایی است که توسط cox-2 صورت می‌پذیرد و باعث افزایش تومورزایی می‌گردد (٣٨).

٤- توقف سیکل سلولی در منطقه G1-S که یکی از مناطق حساس از نظر پرتو می‌باشد. مطالعاتی در رشته سلول‌های کارسینوم پانکراس و لوزوالمعده و تخمدان نشان از توقف سیکل سلولی در منطقه G1-S را دارد، حال اینکه با چه مکانیزمی این توقف صورت می‌گیرد به-طور کامل شناخته نشده است (٣٩).

مطالعات سلول‌های کارسینوم مری نشان داده است که p21waf1/cip1 و p27kip1 نقش مهمی در G1-S

ایفا می‌کنند تحلیل ایمونوفلوروسنت نشان داد که سلکوکسیب با غلظت ۱۰۰μ M سطوح این دو پروتئین را در سلول‌های KYSE450 به میزان زیادی بالا می‌برد و مشخص شد که پروتئین‌های p21waf1/cip1 و p27kip1 در توقف G1-S به‌واسطه سلکوکسیب در سلول‌های کارسینوم مری نقش دارند (٤٠).

مکانیزم‌های ممکن در تنظیم بروز ژن cox-2 در سرطانی شدن تومور عبارتنند از:

برآورد زیاد بروز ژن cox-2 توسط فاکتورهایی مانند آنکوژن‌های ras, scr فاکتورهای رشدEGF و فاکتورهای رشد TGF-beta و فاکتور آلفا نکروز تومور.

از دست دادن فعالیت پروتئین سرکوب‌کننده تومور (p53) که در غیر این‌صورت بروز cox-2 را سرکوب می‌کند. افزایش cox-2 اکسیژن آزاد را فعال می‌کند که باعث تولید رادیکال‌های آزاد و پروستوگلاندین می‌شود که باعث جهش می‌گردد. پروستوگلاندین نیز رگزایی تومور و تهاجمی شدن آن را افزایش می‌دهد (٤١). یکی از یافته‌ها در خصوص سلول‌های سرطانی بیان زیاد و فعال بودن آنزیم COX-2 می‌باشد که در سلول‌های طبیعی یا فعال نمی‌باشند و یا بیان کم دارند و این آنزیم با پنج مکانیسم منجر به ایجاد تومور و فنوتیپ بدخیم سلول‌های تومور می‌شود (٣٨).

(١) مهار آپوپتوز

(٢) افزایش رگزایی

(٣) افزایش تهاجم

(٤) مدولاسیون التهاب/ ضعف ایمنی، سرکوب

(٥) (٥) تبدیل procarcinogens به مواد سرطان‌زا

مکانیزم بالقوه برای پیشگیری توسط داروهای شیمیایی توقف و مهار COX-2 می‌باشد که آنزیمی است که در سنتز PG ها از اسیدآراشیدونیک بسیار اهمیت دارد (٢٣).

یافته‌ها

عملکرد ژن cox-2 پیچیده است و می‌تواند بسته به نوع سلول و شرایط تحت مطالعه شامل مکانیزم‌های متفاوت باشد cox-2 می‌تواند به مهار آپوپتوز، مهار تکثیر،

جدول ١ : بیان آنزیم cox-2 در انواع مختلف سرطان

نوع سرطان	میزان بیان cox-2	سال	مطالعه کننده
کارسینوم سلول سنگفرشی مری(scc)	مثبت	١٩٩٨	Ratnasinghe D, Tangrea J, Roth M, et al.(44)
سرطان معده	مثبت	١٩٩٩	Murata,H., Kawano,S., Tsuji,S., Tsuji,M., Sawaoka,H., Kimura,Y.,Shiozaki,H. and Hori,M. .(45)
کارسینوم سلول سنگفرشی مری(scc)	مثبت	١٩٩٩	Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, Borchard F, Gabbert HE, Schrör K .(46)
بدخیمی های کولون، ریه و هیپوفارنکس	بالا	٢٠٠١	Shiotani H, Denda A, Yamamoto K, et al.(47)
کارسینوم های سنگفرشی ناحیه سر و گردن	بسیار بالا	٢٠٠٠	Alshafie GA, Abou-Issa HM, Seibert K, Harris RE.(26)
سلولهای سنگفرشی دیسپلازی مری	بسیار بالا	٢٠٠٠	Shamma,A., Yamamoto,H., Doki,Y., Okami,J., Kondo,M., Fujiwara,Y., Yano,M., Inoue,M., Matsuura,N., Shiozaki,H. and Monden,M.(48)
آدنوکارسینوماهای کولورکتال	٩٠ درصد	٢٠٠١	Sheng H, Shao J, Washington MK, DuBois RN.(49)
آدنوم های کولون	٤٠ درصد	٢٠٠١	Sheng H, Shao J, Washington MK, DuBois RN.(49)
بدخیمی های مثانه	بالا	٢٠٠١	Shirahama T, Sakakura C.(50)
سرطان ریه	بالا	٢٠٠١	Khuri,F.R., Wu,H., Lee,J.J., Kemp,B.L., Lotan,R., Lippman,S.M.,Feng,L., Hong,W.K. and Xu,X.C.(51)
سرطان پستان	بالا	٢٠٠٢	Ristimaki,A., Sivula,A., Lundin,J., Lundin,M., Salminen,T., Haglund,C.,Joensuu,H. and Isola,J. (52)
سرطان پستان	مثبت	٢٠٠٢	Half,E., Tang,X.M., Gwyn,K., Sahin,A., Wathen,K. and Sinicrope,F.A. (53)
ریه	بالا	٢٠٠٢	Hastürk S, Kemp B, Kalapurakal SK, Kurie JM, Hong WK, Lee JS.(54)
کارسینوم های سنگفرشی ناحیه سر و گردن	بسیار بالا	٢٠٠٢	Lee DW, Sung MW, Park SW, Seong WJ, Roh JL, Park B, et al.(55)
ادنوکارسینوم مری و مری بارت	٧٠ درصد	٢٠٠٣	Wei Zhang, MDa, LiFeng Wang, MDa, Andrea Chang, MDb,YuSheng Jin, MSb, JianYu Rao, MDb.(41)
سلولهای سنگفرشی دیسپلازی و نئوپلازی مری	بالا	٢٠٠٣	Yu,H.P., Xu,S.Q., Liu,L., Shi,L.Y., Cai,X.K., Lu,W.H., Lu,B., Su,Y.H. and Li,Y.Y.(56)
کارسینوم های سنگفرشی ناحیه سر و گردن	بسیار بالا	٢٠٠٥	Yao M, Zhou W, Sangha S, Albert A, Chang AJ, Liu TC, et al.(57)
کارسینوم های سنگفرشی ناحیه سر و گردن	بسیار بالا	٢٠٠٦	Soo RA, Wu J, Aggarwal A, Tao Q, Hsieh W, Putti T, et al.(27)
کارسینوم پیشرفته سلول سنگفرشی مری(scc)	٩٠ درصد	٢٠٠٦	Huiying Zhi, Lin Wang, Jian Zhang, Chuannong Zhou,Fang Ding, Aiping Luo, Min Wu, Qimin Zhan and Zhihua Liu.(40)
بافت پروستات سرطانی وخیم	بالا	٢٠٠٩	Emmanuel S. Antonarakis, Elisabeth I. Heath, Janet R. Walczak, William G.(58)
Chondrosarcoma	بالا	٢٠١٠	Y.M. Schrage a, I. Machado b, D. Meijer a, I. Briaire-de Bruijn a, B.E. van den Akker a, A.H.M. Taminiau c, T. Kalinski d, A. Llombart-Bosch b, J.V.M.G. Bove´e a,* .(59)

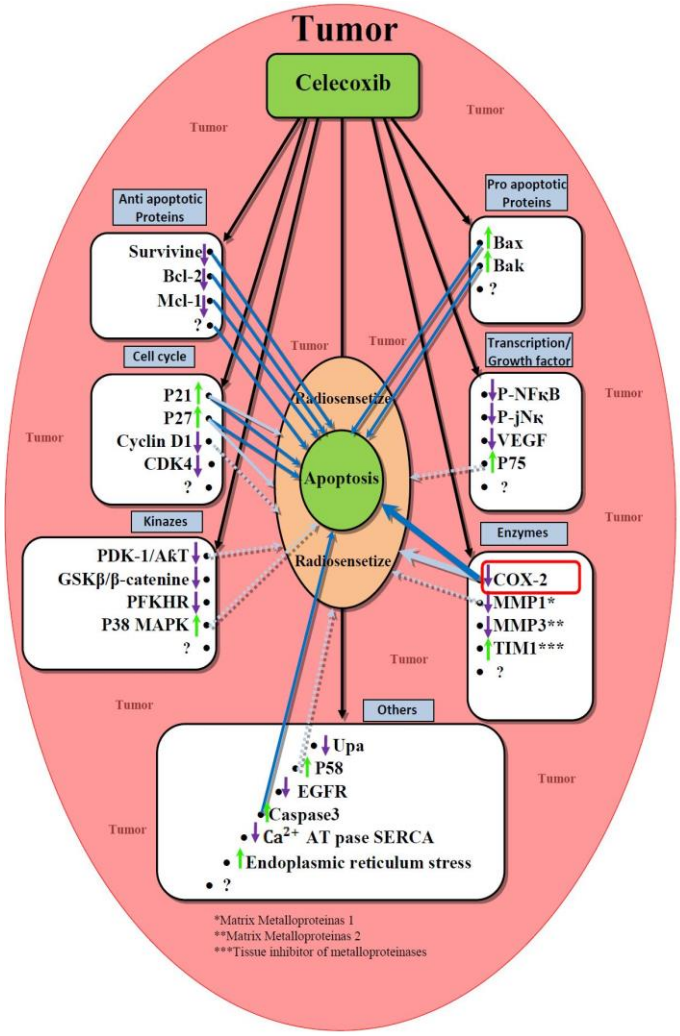
جدول ۲: نتایج استفاده از سلکوکسیب در سرطان‌های مختلف

محقق	سال	نوع سرطان	نوع درمان	محیط	نتیجه درمان
steinauer.(90)	۲۰۰۰	PC3	سلکوکسیب+رادیوتراپی	آزمایشگاهی	Up-regulation of COX-2 ,elevated PGE2 level after irradiation
Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al.(28)	۲۰۰۰	سرطان کولون	سلکوکسیب	انسانی	کاهش اندازه و تعداد پولیپ های کولون
hsu.(90)	۲۰۰۰	LNCaP, PC3	سلکوکسیب	آزمایشگاهی	Induction of apoptosis by blocking Akt activation independently of Bcl-2
Kamijo.(90)	۲۰۰۱	LNCaP, PC3	سلکوکسیب	آزمایشگاهی	افزایش مرگ سلولی و افزایش آپوپتوز
Srinath. (90)	۲۰۰۳	LNCaP, PC3	سلکوکسیب	آزمایشگاهی	مهار رشد
Handrick. (90)	۲۰۰٤	LNCaP, PC3,DU145	سلکوکسیب+رادیوتراپی	آزمایشگاهی	Bax-inddependent proapoptotic effect of celecoxib
Dandekar . (90)	۲۰۰۵	LNCaP, PC3-ML,DU145	سلکوکسیب+-COL 3/Docetaxel	آزمایشگاهی / Xenograft	Augmentation of chemotherapeutic drug induced apoptosis by activation of caspase 3 and 9
Ji Sun Park,1HyunJungJun, MoonJun Cho, Kwan Ho.(91)	۲۰۰۶	Human Lung Cancer Cells	رادیوتراپی +سلکوکسیب gefitinib+	انسانی	پاسخ به درمان بهتر در اثر هم افزایی
Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al.(92)	۲۰۰۶	colorectal adenomas	سلکوکسیب	انسانی	ممانعت ازایجاد آدنوم کولورکتال پراکنده
U Ganswindt1, W Budach2, V Jendrossek1, G Becker3, M Bamberg1 and C Belka*1. (90)	۲۰۰۶	prostate cancer	رادیوتراپی + سلکوکسیب	انسانی	کاهش عوارض جانبی
Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA.(93)	۲۰۰۶	breast cancer	سلکوکسیب	انسانی	کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان
Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA(94)	۲۰۰۷	Human Lung Cancer Cells	سلکوکسیب	انسانی	کاهش خطر ابتلا به سرطان شش
Won Park1, Young Taek Oh*2, Jae Ho Han3 et al.(4)	۲۰۰۸	lung carcinoma	رادیوتراپی +سلکوکسیب	زنده حیوانی	تاخیر رشد تومور و کاهش متاستازهای ریوی
Won Park1, Young Taek Oh*2, Jae Ho Han3 et al.(4)	۲۰۰۸	lung carcinoma	سلکوکسیب خوراکی	حیوانی	مهار رشد تومور ریه
Mark R. Gilbert, Javier Gonzalez, Kathy Hunter, Kenneth Hess, Pierre Giglio.(95)	۲۰۱۰	glioblastoma	رادیوتراپی +سلکوکسیب+ +thalidomide isotretinoin	انسانی	پاسخ به درمان بهتر نسبت به رادیوتراپی تنها

افزایش رگ‌زایی، افزایش چسبندگی، افزایش تهاجم و تنظیم التهاب کمک کند. با این وجود رخدادهای مولکولی که به‌واسطه cox-2 در ESCC رخ می‌دهند کاملاً نا شناخته مانده‌اند (٤٢). مطالعات انجام شده برای بیان آنزیم cox-2 در انواع مختلف سرطان را در جدول (۱) ذکر شده و نشان‌دهنده این است که در اکثر موارد بیان مثبت و بالا می‌باشد. دلیل فعال شدن آنزیم cox-2 و بیان زیاد آن در سرطان‌های مختلف ممکن است به‌علت تکثیر بیش از حد سلول تومورال و نیاز به رگزایی بیشتر جهت فرایند تکثیر و انتقال اکسیژن و مواد غذایی به سلول باشد که مطالعه و بررسی سرطان‌های مری تا حدودی این تئوری را اثبات می‌نماید (٤٣).

مطالعات نشان دادند که بیان زیاد ژن COX-2 با رفتار تهاجمی تر تومور و پروگنوز بدتر و خصوصیت بدخیمی بیشتر تومور مرتبط می‌باشد. با توجه به اینکه سیکلواکسیژناز یک آنزیم کلیدی در سنتز پروستاگلاندین-ها از اسید آراشیدونیک است بیان زیاد پروستاگلاندین‌ها نشان‌دهنده فعال بودن آنزیم cox-2 می‌باشد.

مطالعه سطح PGE2 (محصول عمده سنتز پروستاگلاندین توسط cox-1 و cox-2) مبین این است که در تومورهای انسانی و حیوانی در مقایسه با بافت‌های طبیعی زیادتر است (٦٠). شیمی‌درمانی و رادیوتراپی هر



Figu

شکل ۳ :اثرات سلکوکسیب را بر پارامترهای مختلف در سلول و تومور نشان می‌دهد که این اثرات منتهی به مهار رشد بی رویه تومور از طریق آپوپتوز می-شود و در مواردی همزمان با اشعه خاصیت حساس‌کنندگی به اشعه را خواهیم داشت که در کنترل تومور بسیار مهم می‌باشد. فلش‌های تو پر ارتباط بین آنها در مواردی مشخص شده است و خطوط نقطه چین احتمال ارتباط وجود دارد که نیاز به بررسی و آزمایش می‌باشد.

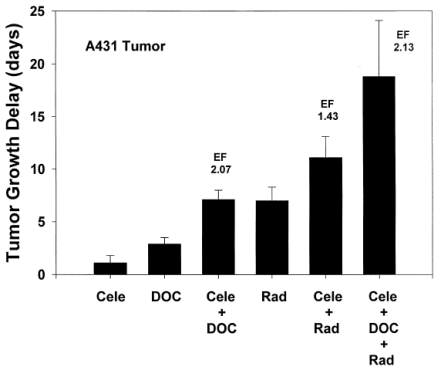
یک به‌عنوان درمان اصلی سبب افزایش میزان COX-2, PGE 2 در سرطان ریه، پروستات و کارسینوم رکتوم در نمونه زنده و آزمایشگاهی شده است (۶۱).

نقش پروستاگلاندین‌های مشتق از COX-2 در کارسینوژنز انسان با مطالعات گذشته‌نگر و اپیدمیولوژیک حمایت می‌شود و بیان می‌کند که استفادهٔ منظم از NSAIDs بروز سرطان‌های انسانی را کاهش می‌دهد (به-خصوص برای سرطان پستان، کولون و ریه) (۶۲).

بیان زیاد ژن cox-2 با رفتار تهاجمی ترتومور و پروگنوزبدتر و خصوصیت بدخیمی بیشتر تومور مرتبط می‌باشد (۵۱). بروز بیش از حد COX-2 باعث تومورزایی در مدل‌های حیوانی خواهد شد و حذف ژن COX-2 پیشرفت تومور را در موش‌هایی که مستعد نئوپلازی روده بودند سرکوب کرد (۶۳).

بروز COX-2 میتواند در مرحله اولیه سرطانی شدن اپیدرموئید کارسینوم مری UP regulated شود و مهار عملکردهای COX-2 در سرکوب تکثیر سلول سرطانی و توموری شدن در موش‌های بی‌مو تأثیر داشته باشد (۴۰).

تأثیرات مهارکننده‌های cox-2 در انواع مختلف سلول‌های تومور متغیرند و به نوع سلول و مهار کننده بستگی دارند (۶۴). اثر حفاظتی NSAID ها در برخی



شکل ۲: اثر سلکوکسیب بر روی تاخیر رشد تومورکه با داروی docetaxel و دوز اشعه ۱۰ گری درمان شده است

سرطان‌ها از جمله سرطان کولون در مطالعات حیوانی نشان داده شده است که بین استفاده ازNSAID ها و ابتلا به سرطان کولون و مری رابطه معکوس وجود دارد (٤٤). شواهد نشان می‌دهد که مهار سرطان کولون توسط NSAID ها به واسطه تغییر در متابولیسم اسید آراشیدونیک از طریق آنزیم‌های cox می‌باشد (٦٥,٦٦). نتایج مطالعات بالینی متعدد ثابت کرده است که مهار انتخابی COX-2 پیشرفت سرطان را تغییر می‌دهد (٦٧). درمان با مهار کننده COX-2 باعث کاهش ADENOCARCINOMA در مدل حیوانی و مری بارت شد (٦٨). استفاده از یک مهارکننده آنزیم COX-2 علاوه بر بهبود پاسخ تومور سبب بهبود عوارض ناشی از درمان بیمارانی که تحت کموتراپی یا رادیوتراپی بوده‌اند می‌شود (۲۷).

برای افزایش پاسخ به رادیوتراپی و شیمی درمانی تعدادی از داروها مورد مطالعه هستند که مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ در این زمره قرار دارند. مطالعات انجام شده برای مهارکننده های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ مانند سلکوکسیب، نشان داده است که این داروها دارای اثر آنتی تومور و آنتی آنژیوژنز می‌باشند (۲٦,۲۷).

مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲، از قبیل سلکوکسیب، ممکن است نقش مهمی در درمان کارسینوم نازوفارنکس از طریق مهار پرولیفراسیون سلولی و آنژیوژنز، کاهش متاستاز دور دست و القای مرگ برنامه-ریزی شده سلولی داشته باشد (۲٦,۲۷,٥٥,٦۷,٦۹). مطالعات نشان داده است که سلکوکسیب به عنوان مهارکننده اختصاصی cox-2 می‌تواند از ایجاد سرطان جلوگیری کند از طرفی در ضایعات پیش بدخیمی و سرطان دهان ، میزان بروز cox-2 افزایش می‌یابد. مطالعات فوق این فرضیه را حمایت میکند که تنظیم cox-2بسیار پیچیده است و تحت تأثیر عوامل خارجی و داخلی از جمله سطح آنتی‌اکسیدانها و تشکیل استرسهای اکسیداتیو می‌باشد (۷۰).

سلکوکسیب رشد سلول‌های سرطانی سر و گردن را با توقف فرایند کاتالیزوری کیناز پروتئین وابسته به DNA و توقف بروز KU70 که هر دو باعث توقف فرایند ترمیم شکستهای دو رشته‌ای DNA می‌شود را متوقف می‌کند. همچنین سلکوکسیب NFkB فعال و NFkB ناشی از پرتودهی را در سلول‌های سر و گردن (HN5) متوقف نمود (۷۱).

در سلول‌های با بیان بالای COX-2 سلکوکسیب همراه با اشعه هیچگونه تغییری در توقف فاز G2-M ندارد و بیشتر باعث توقف در فاز G2-M ناشی از تابش بر سلول‌های با بیان کم COX-2 می‌شود. بهبود اثر تابشی ناشی از سلکوکسیب به نظر می‌رسد بستگی به مقادیر بیان COX-2 در سلول‌های سرطانی دارد. همچنین به نوع سلول سرطانی نیز بستگی دارد چون در بعضی سلول‌های سرطانی بیان زیاد و در برخی بیان کم است (۷۲).

سلکوکسیب باعث تنظیم حساسیت پرتویی سلولی وابسته به DNA-pk بطور متفاوت می‌شود که باعث تغییرات سیگنال‌دهی به جریان‌های پایین دست DNA-pk به سمت سلول در جهت بقاء می‌شود (۷۳). سلکوکسیب در بافت تومورال پروستات باعث افزایش سطح آنزیم ki-67 که نشانگر تکثیر بیشتر می‌باشد گردیده است (٥٨).

با استفاده از روش فلوسیتومتری تولید PGE2 شدیدا توسط سلکوکسیب (NS-398) بعد از ٤٨ ساعت از

درمان در مقایسه با گروه کنترل برای سلول‌های KYSE450 و KYSE510 سرکوب شد. درمان با سلکوکسیب در غلظت ۱۰۰µ M باعث مهار قابل توجهی در تکثیر سلول (سلول‌های KYSE450 و KYSE510) شد در حالی‌که در غلظتهای کمتر (۱۰µ M و ۱µ M و µ ۰/۱M) هیچگونه تأثیری در مهار تکثیر نشد. سلکوکسیب باعث مهار قابل توجهی در G1-S از سیکل سلولی شد ولی هیچگونه تأثیری در مرحله انتقال G2-M نداشت و سلکوکسیب با متوقف کردن سیکل سلول در نقطه G1-S باعث مهار رشد سلول‌های کارسینوم مری (سلول‌های KYSE450 و KYSE510) می‌شود. از آنجا که p21waf1/cip1 و p27kip1 نقش مهمی در G1-S ایفا می‌کنند تحلیل ایمونوفلوروسنت نشان داد که سلکوکسیب با غلظت ۱۰۰µ M سطوح این دو پروتئین را در سلول-های KYSE450 به میزان زیادی بالا می‌برد و مشخص شد که پروتئین‌های p21waf1/cip1 و p27kip1 در توقف G1-S به واسطه سلکوکسیب در سلول‌های کارسینوم مری نقش دارند. غلظت‌های بین ۱ µ M تا ۰/ ۱ µ M سلکوکسیب در سرکوب ترشح PGE2 تأثیر دارد در حالی که بر توقف رشد سلول تاثیری ندارد و دلیل اینکه غلظت سلکوکسیب بیش از ۱۰۰µ M باعث توقف رشد سلولی خواهد شد نشان از این دارد که یک هدف دیگری غیر از cox-2 ممکن است دخیل باشد (٤٠).

مطالعات نشان داده است که مسیر سیتوکروم C مسئول آپوپتوز سلکوکسیب می‌باشد به این طریق که سیتوکروم C از میتوکندری آزاد می‌شود و با فعال کردن کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹ و در نهایت باعث شکافت پلی -ADPریبوز پلی مراز (PARP) میشود. علاوه بر این، اثر NS398توسط مهارکننده کاسپاز Z-DEVD-FMK و پروستاگلاندین E2 مهار شد. در مقابل، BCL-2، bax، c-Myc ، Fas و لیگاند- Fas تغییرات جزئی را نشان داد. در مجموع، داده‌های ما نشان می‌دهد که القای آپوپتوز توسط NS398 با بروز COX-2 در ارتباط است و از طریق سیتوکروم C وابسته به مسیر، که پی در پی فعال شدن کاسپاز ۹ و کاسپاز ۳ و کلیوز PARP رخ می‌دهد (٧٤).

عواملی که طرفدار و ضد آپوپتوز هستند از قبیل (bcl-2, MAKs/ras, caspase-3, Par-4) و در مورد رگ-زایی و تهاجم در رشد COX-2 با بیان زیاد کمک می‌کند به فاکتورهای رشد از قبیل (VDEG, PDGF, bFGF) و Matrix MetalloProteinases (MMPs) (۳۸).

تجویز 2500 ppm از سلکوکسیب موضعی می‌تواند سطح آنتی‌اکسیدان‌های کلی را در مقایسه با گروهی که فقط داروی کارسینوژن دریافت می‌کنند بالا ببرد. به‌نظر می‌رسد که میزان کاهش آنتی‌اکسیدانها در این گروه سبب کاهش تشکیل تومور و افزایش مرگ و میر سلول‌های تومورال شود همچنین مطالعه نشان داد موش‌هایی که فقط تحت درمان با سلکوکسیب بودند سطح آنتی‌اکسیدانی بیشتری نسبت به سایر گروه‌های مورد مطالعه داشتند که نشان-دهنده اثر مهارکننده اختصاصی cox-2 در سیستم آنتی-اکسیدانی است.

استفاده از سلکوکسیب موضعی می‌تواند به‌عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به ضایعات پیش بدخیمی دهان که سطح آنتی‌اکسیدان پایینی دارند مورد استفاده قرار گیرد (۷۵). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که داروهای مهارکننده اختصاصی cox-2 در بهبود سیستم آنتی-اکسیدانی نقش دارد تجویز ppm ۲۵۰۰ از سلکوکسیب موضعی در حضور عوامل کارسینوژن، تشکیل تومور را کاهش می‌دهد و میزان بیان ژن‌های bc12 و ki67 (به-عنوان ژن‌های سرکوبگر تومور) و هم‌چنین میزان آپوپتوز سلول‌های تومورال را افزایش می‌دهد (۷۰). سلکوکسیب تأثیرات antagonistic بر پروتئین‌های ضد آپوپتوزی از قبیل MCL-1 و SURVIVIN دارد (٧٦).

حداکثر دوز مجاز و قابل تحمل سلکوکسیب همراه با erlotinib در سرطان ریه پیشرفته برابر ٦٠٠ میلی‌گرم دو بار در روز بود (۷۷). یکی از عوارض شایع داروی سلکوکسیب عوارض قلبی عروقی می‌باشد.

مصرف سلکوکسیب به نسبت افزایش دوز دارو رابطه مستقیمی با علل مرگ ناشی از بیماری قلبی عروقی پیچیده ناشی از علل قلبی عروقی، انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی، نارسایی قلبی دارد (۷۸). سلکوکسیب به تنهایی باعث مهار و تأخیر در رشد تومور به میزان ناچیز می‌شود و استفاده همزمان آن با داروهای شیمی درمانی و رادیوتراپی یک هم‌افزایی را به همراه دارد که می‌تواند میزان مهار و تأخیر در رشد تومور را تا میزان قابل توجهی نسبت به حالتی که سلکوکسیب مصرف نشده، افزایش دهد. شکل (۲) نمونه‌ای از این اثر هم‌افزایی می‌باشد.

مطالعات بالینی (از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۳ در انواع سرطان‌ها):

در مطالعه Jakobson در سال ۲۰۰۷ بیماران با سرطان رکتوم کمورادیوتراپی همراه با سلکوکسیب دریافت کردند، به‌علت ایجاد راش‌های ماکولوپاپولر (در ٤۹ درصد بیماران) مطالعه قطع شد در این مطالعه دوز داروی سلکوکسیب mg qid ٤۰۰ بود (۷۹).

در مطالعه Debucquoy در سال ۲۰۰۹ در بلژیک، بیماران تحت کمورادیوتراپی قبل از عمل (45 Gy/25f و سلکوکسیب mg ٤۰۰ دو باردر روز از زمان شروع درمان تا زمان جراحی) در مقابل پلاسبو قرار گرفتند. میزان پاسخ تومور به درمان براساس درجه‌بندی Dworak ارزیابی شد. ٦۱ درصد در گروه سلکوکسیب و ۳۵ درصد در گروه پلاسبو پاسخ خوب داشتند میزان T&N Downstaging که با EUS یا MRI قبل ازجراحی ارزیابی شده بود ۷۲ درصد در گروه سلکوکسیب در مقابل ۵۹ درصد در گروه پلاسبو بود و میزان پاسخ کامل پاتولوژیک در گروه سلکوکسیب ۳۹ درصد و در گروه پلاسبو ۲۹ درصد بود (۸۰).

در یک مطالعه که به بررسی میزان پردازش آنزیم سیکلواکسیژناز -۲ در سلول‌های کشت‌شده کارسینومای اسکواموس سروگردن پرداخته است، میزان بیان این آنزیم در سلول‌های سرطانی، نسبت به سلول‌های طبیعی، افزایش چشم‌گیری داشته است. در این مطالعه، استفاده از مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲، با کاهش چشمگیر رشد سلولی و افزایش قابل توجه آپپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) همراه بوده است (۵۵).

در یک مطالعه که به بررسی میزان تراکم عروق ریز در بیوپسی‌های به‌دست آمده از کارسینومای سنگفرشی نازوفارنکس پرداخته است، میزان تراکم عروق‌ریز پس از استفاده از مهارکننده های آنزیم سیکلواکسیژناز -۲، نسبت به پیش از آن، با کاهش چشم‌گیری همراه بوده است. این مطالعه نشان داده است که سلکوکسیب آنژیوژنز را کاهش داده و باعث ایجاد تغییراتی در نسخه برداری سلول‌های توموری می‌شود (۲۷). در مطالعه‌ای دیگر، استفاده از مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز -۲، باکاهش چشم‌گیر نفوذپذیری عروقی و کاهش التهاب حاد و التهاب مزمن همراه بوده است (۸۱).

در یک مطالعه فاز ۲ که در بیمارستان پرنسس مارگارت انجام شد، اثر و عوارض سلکوکسیب همراه با شیمی رادیوتراپی هم زمان در ۳۱ بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته دهانه رحم مورد بررسی قرار گرفت. سلکوکسیب خوراکی به میزان ٤۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز از ۲ هفته قبل و در خلال شیمی رادیوتراپی هم‌زمان به همه بیماران داده شد. شایع‌ترین عوارض حاد درجه ۳ و عوارض خونی ۱۲/۹ درصد و عوارض گوارشی ۱٦/۱ درصد بود که بیشتر به‌دلیل شیمی‌درمانی بود. عوارض مزمن درجه ۳ و ٤ شامل فیستول، در ۱۲/۹ درصد بیماران دیده شد ۲۵ بیمار (۸۱ درصد) پاسخ کامل داشتند. محققان این مطالعه نتیجه گرفتند که افزودن سلکوکسیب به شیمی رادیوتراپی هم زمان با میزان قابل قبولی از عوارض حاد و میزان غیر قابل قبولی از عوارض مزمن همراه است و میزان پاسخ کامل را افزایش نمی‌دهد (۸۲).

در یک مطالعه فاز ۲ دیگر، اثر سلکوکسیب همراه با شیمی رادیوتراپی هم زمان قبل از عمل در ۳۱ بیمار

مبتلا به سرطان مری مورد بررسی قرار گرفت. همه بیماران به میزان ۷۵ میلی‌گرم برای هر مترمربع از سطح بدن بیمار در روزهای ۲۹ سیس پلاتین و در روزهای ۱ تا ٤ و ۲۹ تا ۳۲ ، ۱ -۵ فلوئویوراسیل به میزان ۱۰۰۰ میلی گرم برای هر متر مربع از سطح بدن بیمار همراه با رادیوتراپی به میزان ۵۰ گری دریافت کردند. سلکوکسیب خوراکی به میزان ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز از روز اول تا هنگام عمل جراحی و پس از آن به میزان ٤۰۰ میلی گرم دو بار در روز تا هنگام پیشرفت بیماری، ایجاد عوارض و یا حداکثر برای مدت۵ سال به همه بیماران داده شد. عمل جراحی ٤ تا ٦ هفته پس از کامل شدن شیمی رادیوتراپی هم‌زمان انجام شد. هدف اولیه این مطالعه میزان پاسخ کامل آسیب‌شناسی و اهداف ثانویه شامل میزان پاسخ، عوارض، بقای کلی، و ارتباط بین میزان بروز آنزیم سیکلواکسیژناز - ۲ و میزان پاسخ کامل آسیب‌شناسی بود . ۵۸ درصد از بیماران دچار عوارض درجه ۳ و ۱۹ درصد از بیماران دچار عوارض درجه ی ٤ شدند که شامل عوارض خونی، گوارشی، مخاطی ، تهوع و استفراغ بود. ۷ نفر از بیماران به علت عوارض بعد از عمل جراحی شامل آمبولی ریه، پنومونی و بیماری پیشرفت کننده دچار مرگ شدند. محققان مطالعه نتیجه گرفتند که افزودن سلکوکسیب به شیمی رادیوتراپی هم زمان به خوبی قابل تحمل است. میزان پاسخ کامل پاتولوژیک ۲۲ درصد در این مطالعه مشابه میزان پاسخ کامل پاتولوژیکی است که در سایر مطالعات با استفاده از شیمی رادیوتراپی هم زمان قبل از عمل به تنهایی به دست آمده است. هم چنین، این محققان توصیه کرده‌اند که پیگیری‌های بلندمدت برای ارزیابی اثر دوز نگهدارنده با سلکوکسیب برای میزان بقای کلی مورد نیاز است (۳۰).
استفاده همزمان سلکوکسیب و ERLOTINIB در سرطان عودکننده سر و گردن به‌همراه پرتودهی یک رژیم درمانی بالینی و فعال به همراه نتایج مثبت در بقای کلی یک ساله داشت (۸۳). سلکوکسیب و erlotinib به ترتیب میتوانند فعالیت ضد توموری پرتودرمانی را هر چه بیشتر افزایش دهند. در مقایسه با رویکردهای تک عاملی یا دو عاملی مصرف همزمان سلکوکسیب و erlotinib و IR اثربخش-ترین رژیم‌درمانی در کاهش بقاء کلونی، افزایش آپوپتوز و مهار رشد تومور در آزمایش نزد موجود زنده است.

درمان همزمان با سلکوکسیب و erlotinib با یا بدون اشعه پروتئینهای چند گانه کمک کننده بقاء مانند: p-ERK1/2, p-EGFR, p-AKT, p-STAT3, COX-2 و PGE-2 را مهار میکند . ترکیب سلکوکسیب و erlotinib و IR یک رویکرد نوید بخشی برای غلبه برمقاومت به مهار ترکیبی EGFR و IR تنها می‌باشد (۸٤). استفاده همزمان سلکوکسیب و 17-(Allylamino)-17-Demethoxygeldanamycin در سری سلولهای سرطانی کولون به همراه رادیوتراپی نتایج هم افزایی و خوبی در کنترل رشد تومور داشت(۸۵). بیان ۳۱ ژن قبل و در حین مصرف سلکوکسیب برای بیماران سرطان دهانه رحم بررسی شده است که برای ۷ ژن (CD58, JARIC1C, FAM54B, NKG7 TRIP6, KCNAB1, WFS1,) کاهش دو برابری را در حین مصرف داشته‌ایم (۸٦). میزان بقاء بیمارانی که بیان زیاد COX-2 داشتند و تنها جراحی شدند با بیمارانی که رادیوتراپی تنها و یاجراحی شدند در کارسینوم رکتوم انسانی تفاوت نداشت (٦۱).

مهارکننده‌های انتخابی کاکس ۲ رشد سلول‌های سرطانی پروستات انسانی را در شرایط آزمایشگاهی و محیط زنده با استفاده از القاء آپوپتوز و مهار تکثیر سلولی و رگزایی سرکوب نموده‌اند (۸۷). درمان با NSAID ها منجر به مهار کننده های کیناز وابسته به سیکل سلولی خواهد شد که به نوبه خود منجر به تجمع سلولها در G0/G1 خواهد شد (۸۸). داروهایی نظیر NS-398 و nimesulide و CAY10404 بدون تأثیر بر توزیع سیکل سلولی در سلول‌های سرطانی کولن/روده باعث آپوپتوز شدند (۸۹).

مطالعه بالینی اثر سلکوکسیب بر میزان بیان cox-2

بعد از رادیوتراپی و تأثیر آن بر پاسخ به درمان پاتولوژیکی نمونه جراحی و ارتباط بین مقادیر دوز داروی سلکوکسیب و دوز اشعه و میزان بیان آنزیم cox-2 بر میزان پاسخ به درمان و بقاء توسط گروه تحقیقاتی دکتر قوام نصیری در مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی مشهد در حال انجام می‌باشد.

نتیجه‌گیری

اصلاح کننده‌های شیمیایی موادی هستند که به طرق مختلف باعث افزایش پاسخ به درمان و بقاء بیماران می‌شوند. حساس‌کننده‌ها به پرتو یکی از انواع این اصلاح-کننده‌های شیمیایی می‌باشند که به طرق مختلف باعث افزایش پاسخ به درمان و بقاء بیماران می‌شوند. مکانیزم کامل این اثر به‌طور کامل شناخته نشده است ولی شواهد و نتایج نشان‌دهنده تأثیر این مواد در تخریب بیشتر به سلول سرطانی حین و بعد رادیوتراپی می‌باشد که به‌طور مستقیم و غیر مستقیم اثر می‌گذارند که این اثرگذاری می-تواند در جهت تخریب بیشتر یا جلوگیری از ترمیم و افزایش مرگ سلولی باشد. به‌طور کلی حساس‌کننده‌ها به پرتو باید بر اتفاقاتی که بعد از انجام رادیوتراپی ایجاد می‌شوند اثر گذاشته و باعث مرگ سلول‌های سرطانی بیشتر و جلوگیری از ترمیم در اثر تابش شود. مطالعات نشان داده که پس از تابش اتفاقاتی در سلول رخ می‌دهد و آنزیم‌هایی فعال می‌شوند که در جهت ترمیم آسیب عمل می‌کنند. به‌طور کلی یکی از مکانیزم‌های این حساس‌کننده‌ها جلوگیری از فعال شدن یا مهار این آنزیم-ها جهت ترمیم می‌باشد و یکی دیگر از مکانیزم‌ها اثر بیشتر در میزان تخریب به هدف‌های اساسی با حضور این مواد توسط اشعه می‌باشد؛ به‌طور مثال تضعیف پیوندها در مولکول DNA و دیگر هدفها و تخریب بیشتر و آسیب بیشتر توسط اشعه می‌باشد؛ لذا شناخت کامل از اتفاقاتی که در سلول بعد از پرتو و اینکه چه آنزیم‌هایی در راستای ترمیم فعال می‌شوند و این آنزیم‌ها از چه مسیرهایی انتقال و سنتز می‌یابند اهمیت دارد.

سلکوکسیب به‌عنوان مهارکننده آنزیم cox-2 و تأثیر بر برخی از آنزیم‌ها و مهار آنها و تغییراتی که در فرایند سیکل سلولی ایجاد می‌کند نقش حساس‌کنندگی به پرتو را ایفا می‌کند و باعث تخریب بیشتر سلول سرطانی در حین و بعد از اشعه درمانی می‌شود در شکل (۳) اثرات سلکوکسیب را بر پارامترهای مختلف در سلول و تومور نشان می‌دهد که این اثرات منتهی به مهار رشد بی‌رویه تومور از طریق آپوپتوز می‌شود و در مواردی همزمان با اشعه خاصیت حساس‌کنندگی به اشعه را خواهیم داشت که در کنترل تومور بسیار مهم می‌باشد.

پیشنهادات در راستای مطالعات بالینی آینده:

پیشنهاد می‌شود مطالعات دقیقی برای تغییرات بوجود آمده در سلول زنده بعد از اثر اشعه صورت پذیرد و کلیه آنزیمهایی که در راستای ترمیم فعال می‌شوند شناسایی گردد. همچنین مراحل مختلف سنتز نیز به‌طور کامل شناسایی و موادی که قادر به مهار آنها می‌باشند را ابتدا در محیط آزمایشگاهی آزمایش نمود سپس در محیط زنده آزمایش شود و در صورت داشتن شرایط یک حساس‌کننده مطلوب که عنوان شد به‌صورت بالینی استفاده شوند تا شاهد افزایش پاسخ به درمان و در مواردی کاهش دوز تابشی به بیماران باشیم. همچنین می-توان مطالعات مشابه برای انواع دیگر سلول‌های سرطانی با سلکوکسیب و یا با داروهای مشابه دیگر و ترکیبات جدید و مشابه در دوزهای مختلف جهت یافتن دارو و دوز مناسب‌تر (مشابه نتایج آزمایشگاهی و بالینی که در جداول ۱ و ۲ در این مقاله مروری) انجام داد.

تشکر و قدردانی

در اجرای این طرح تحقیقاتی از همکاری صمیمانه کلیه همکاران به‌خصوص پزشکان متخصص پرتودرمانی و آنکولوژی از جمله سر کار خانم دکتر شهید ثالث، کارشناسان پرتودرمانی جناب آقای حاج حسینیان،

متخصصان و کارشناسان پاتولوژی بیمارستان امید مشهد جناب آقای دکتر معمار، بیمارستان امام رضا مشهد، مرکز درمانی رادیوتراپی آنکولوژی امام رضا (ع) مشهد سر کار خانم دکتر ورشویی کمال تشکر را داریم. از حمایت مالی مرکز درمانی پرتودرمانی و آنکولوژی رضا که حمایت‌های مالی در اجرای این طرح داشتند کمال تشکر را داریم.

References

1. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. Am Fam Physician. 2006;73(12):2187-94.
2. Agulnik M, Siu L. State-of-the-art management of nasopharyngeal carcinoma: current and future directions. British journal of cancer. 2005;92(5):799-80.۶
3. Skipper HE, Chapman JB, Bell M. The anti-leukemic action of combinations of certain known anti-leukemic agents. Cancer research. 1951;11(2):109-12.
4. Park W, Oh YT, Han JH, Pyo H. Antitumor enhancement of celecoxib, a selective Cyclooxygenase-2 inhibitor, in a Lewis lung carcinoma expressing Cyclooxygenase-2. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR. 2008;27(1):66.
5. Milas L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme inhibitors and radiotherapy: preclinical basis. American journal of clinical oncology. 2003;26(4):S66-S9.
6. Herscher LL, Cook JA, Pacelli R, Pass H, Russo A, Mitchell J. Principles of chemoradiation: theoretical and practical considerations. Oncology (Williston Park, NY). 1999;13(10 Suppl 5):11-22.
7. Kinsella TJ, Dobson PP, Mitchell JB, Fornace Jr AJ. Enhancement of X ray induced DNA damage by pre-treatment with halogenated pyrimidine analogs. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1987;13(5):733-9.
8. Gordon Steel G, Deacon JM, Duchesne GM, Horwich A, Kelland LR, Peacock JH. The dose-rate effect in human tumour cells. Radiotherapy and Oncology. 1987;9(4):299-310.
9. Terasima T, Tolmach L. X-ray sensitivity and DNA synthesis in synchronous populations of HeLa cells. Science. 1963;140(3566):490-2.
10. Sinclair WK. Hydroxyurea revisited: a decade of clinical effects studies. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1981;7(5):631-7.
11. Liebmann J, Cook JA, Fisher J, Teague D, Mitchell JB. In vitro studies of Taxol as a radiation sensitizer in human tumor cells. Journal of the National Cancer Institute. 1994;86(6):441-6.
12. Milas L, Saito Y, Hunter N, Milross CG, Mason KA. Therapeutic potential of paclitaxel-radiation treatment of a murine ovarian carcinoma. Radiotherapy and oncology.۷۰-۱۶۳:(۲)۴۰;۱۹۹۶ .
13. Urtasun R, Band P, Chapman JD, Feldstein ML, Mielke B, Fryer C. Radiation and high-dose metronidazole in supratentorial glioblastomas. New England Journal of Medicine. 1976;294(25):1364-7.
14. Overgaard J, Sand Hansen H, Andersen A ,Hjelm-Hansen M, Jørgensen K, Sandberg E, et al. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1989;16(4):1065-8.
15. Brown J, Yu N. The optimum time for irradiation relative to tumour concentration of hypoxic cell sensitizers. The British journal of radiology. 1980;53(633):915-6.
16. Chaplin DJ, Horsman MR. Tumor blood flow changes induced by chemical modifiers of radiation response. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1992;22(3):459-62.
17. Overgaard J, Sand Hansen H, Lindeløv B, Overgaard M, Jørgensen K, Rasmusson B, et al. Nimorazole as a hypoxic radiosensitizer in the treatment of supraglottic larynx and pharynx carcinoma. First report from the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) protocol 5-85. Radiotherapy and Oncology. 1991;20:143-9.
18. McGinn CJ, Shewach DS, Lawrence TS. Radiosensitizing nucleosides .Journal of the National Cancer Institute. 1996;88(17):1193-203.
19. Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, Woerner B, Khan KN, Masferrer J, et al. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. Cancer. 2000;89(12):2637-45.
20. Fu J-Y, Masferrer J, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. Journal of Biological Chemistry. 1990;265(28):16737-40.
21. O'banion M. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. Critical reviews in neurobiology. 1998;13(1):45-82.
22. Zimmermann KC, Sarbia M, Schrör K, Weber A-A. Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa. Molecular pharmacology. 1998;54(3):536-40.
23. Dannenberg AJ, Subbaramaiah K. Targeting cyclooxygenase-2 in human neoplasia-Rationale and promise.

Cancer cell. 2003;4(6):431-6.
24. Gallo O, Franchi A, Magnelli L, Sardi I, Vannacci A, Boddit V, et al. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. Implications for tumor angiogenesis and metastasis. Neoplasia. 2001;3(1):53-61.
25. Herschman HR. Primary response genes induced by growth factors and tumor promoters. Annual review of biochemistry. 1991;60(1):281-319.
26. Alshafie GA, Abou-Issa HM, Seibert K, Harris RE. Chemotherapeutic evaluation of Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in a rat mammary tumor model. Oncology reports. 2000;7(6):1377-458.
27. Soo RA, Wu J, Aggarwal A, Tao Q, Hsieh W, Putti T, et al. Celecoxib reduces microvessel density in patients treated with nasopharyngeal carcinoma and induces changes in gene expression. Annals of oncology. 2006;17(11):1625-30.
28. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. New England Journal of Medicine. 2000;342(26):1946-52.
29. Futaki N, Takahashi S, Yokoyama M, Arai I, Higuchi S, Otomo S. NS-398, a new anti-inflammatory agent, selectively inhibits prostaglandin G/H synthase/cyclooxygenase (COX-2) activity in vitro. Prostaglandins. 1994;47(1):55-9.
30. Govindan R, McLeod H, Mantravadi P, Fineberg N, Helft P, Kesler K, et al. Cisplatin, fluorouracil, celecoxib, and RT in resectable esophageal cancer: preliminary results. Oncology (Williston Park, NY). 2004;18(14 Suppl 14):18-21.
31. Funkhouser EM, Sharp GB. Aspirin and reduced risk of esophageal carcinoma. Cancer. 1995;76(7):1116-9.
32. Yamamoto K, Kitayama W, Denda A, Morisaki A, Kuniyasu H, Kirita T. Inhibitory effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors, nimesulide and etodolac, on the development of squamous cell dysplasias and carcinomas of the tongue in rats initiated with 4-nitroquinoline 1-oxide. Cancer letters. 2003;199(2):121-9.
33. Liao Z, Komaki R, Milas L, Yuan C, Kies M, Chang JY, et al. A phase I clinical trial of thoracic radiotherapy and concurrent celecoxib for patients with unfavorable performance status inoperable/unresectable non–small cell lung cancer. Clinical cancer research. 2005;11(9):3342-8.
34. Nakata E, Mason KA, Hunter N, Husain A, Raju U, Liao Z, et al. Potentiation of tumor response to radiation or chemoradiation by selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2004;58(2):369-75.
35. Pruthi RS, Derksen JE, Moore D, Carson CC, Grigson G, Watkins C, et al. Phase II trial of celecoxib in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy . Clinical Cancer Research. 2006;12(7):2172-7.
36. Davis TW, O'Neal JM, Pagel MD, Zweifel BS, Mehta PP, Heuvelman DM, et al. Synergy between celecoxib and radiotherapy results from inhibition of cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2, a survival factor for tumor and associated vasculature. Cancer research. 2004;64(1):279-85.
37. Funakoshi-Tago M, Shimizu T, Tago K, Nakamura M, Itoh H, Sonoda Y, et al. Celecoxib potently inhibits TNFα-induced nuclear translocation and activation of NF-κB. Biochemical pharmacology. 2008;76(5):662-71.
38. Dempke W, Rie C, Grothey A, Schmoll H-J. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? Journal of cancer research and clinical oncology. 2001;127(7):411-7.
39. Denkert C, Fürstenberg A, Daniel PT, Koch I, Köbel M, Weichert W, et al. Induction of G0/G1 cell cycle arrest in ovarian carcinoma cells by the anti-inflammatory drug NS-398, but not by COX-2-specific RNA interference. Oncogene. 2003;22(54):8653-61.
40. Zhi H, Wang L, Zhang J, Zhou C, Ding F, Luo A, et al. Significance of COX-2 expression in human esophageal squamous cell carcinoma. Carcinogenesis. 2006;27(6):1214-21.
41. Zhang W, Wang L, Chang A, Jin Y, Rao J. Immunohistochemical analysis of cyclooxygenase-2 expression in premalignant and malignant esophageal glandular and squamous lesions in Cixian, China. Cancer detection and prevention. 2003;27(4):243-9.
42. Trifan O, Hla T. Cyclooxygenase-2 modulates cellular growth and promotes tumorigenesis. Journal of cellular and molecular medicine. 2003;7(3):20.۲۲-۷
43. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. Cancer research. 2000;60(5):1306-11.
44. Ratnasinghe D, Tangrea J, Roth M, Dawsey S, Hu N, Anver M ,et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human squamous cell carcinoma of the esophagus; an immunohistochemical survey. Anticancer research. 1998;19(1A):171-4.
45. Murata H, Kawano S, Tsuji S, Tsujii M, Sawaoka H, Kimura Y, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastasis in human gastric carcinoma. The American journal of

gastroenterology. 1999;94(2):451-5.
46. Zimmermann KC, Sarbia M, Weber A-A, Borchard F, Gabbert HE, Schrör K. Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. Cancer Research. 1999;59(1):198-204.
47. Shiotani H, Denda A, Yamamoto K, Kitayama W, Endoh T, Sasaki Y, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinomas and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide. Cancer research. 2001;61(4):1451-6.
48. Shamma A, Yamamoto H, Doki Y, Okami J, Kondo M, Fujiwara Y, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 in squamous carcinogenesis of the esophagus. Clinical Cancer Research. 2000;6(4):1229-38.
49. Sheng H, Shao J, Washington MK, DuBois RN. Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(21):18075-81.
50. Shirahama T, Sakakura C. Overexpression of cyclooxygenase-2 in squamous cell carcinoma of the urinary bladder. Clinical Cancer Research. 2001;7(3):558-61.
51. Khuri FR, Wu H, Lee JJ, Kemp BL, Lotan R, Lippman SM, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. Clinical Cancer Research. 2001;7(4):861-7.
52. Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. Cancer Research. 2002;62(3):632.۵-
53. Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K, Sinicrope FA. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinoma in situ. Cancer research. 2002;62(6):1676-81.
54. Hastürk S, Kemp B, Kalapurakal SK, Kurie JM, Hong WK, Lee JS. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in bronchial epithelium and nonsmall cell lung carcinoma. Cancer. 2002;94(4):1023-31.
55. Lee DW, Sung M-W, Park S-W, Seong W-J, Roh J-L, Park B, et al. Increased cyclooxygenase-2 expression in human squamous cell carcinomas of the head and neck and inhibition of proliferation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Anticancer research. 2001;22(4):2089-96.
56. Yu H-P, Xu S-Q, Liu L, Shi L-Y, Cai X-K, Lu W-H, et al. Cyclooxygenase-2 expression in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer letters. 2003;198(2):193-201.
57. Yao M, Zhou W, Sangha S, Albert A, Chang AJ, Liu TC, et al. Effects of nonselective cyclooxygenase inhibition with low-dose ibuprofen on tumor growth, angiogenesis, metastasis, and survival in a mouse model of colorectal cancer. Clinical cancer research. 2005;11(4):1618-28.
58. Antonarakis ES, Heath EI, Walczak JR, Nelson WG, Fedor H, De Marzo AM, et al. Phase II, randomized, placebo-controlled trial of neoadjuvant celecoxib in men with clinically localized prostate cancer: evaluation of drug-specific biomarkers. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(30):4986-93.
59. Schrage Y, Machado I, Meijer D, Briaire-de Bruijn I, van den Akker B, Taminiau A, et al .COX-2 expression in chondrosarcoma: a role for celecoxib treatment? European journal of cancer. 2010;46(3):616-24.
60. Rigas B, Goldman I, Levine L. Altered eicosanoid levels in human colon cancer. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1993;122(5.۲۳-۵۱۸:(
61. de Heer P, Gosens MJ, de Bruin EC, Dekker-Ensink NG, Putter H, Marijnen CA, et al. Cyclooxygenase 2 expression in rectal cancer is of prognostic significance in patients receiving preoperative radiotherapy. Clinical cancer research. 2007;13(1.۶۰-۲۹۵۵:(۰
62. Schreinemachers DM, Everson RB. Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. Epidemiology. 1994;5(2):138-46.
63. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, et al. Suppression of Intestinal Polyposis in< i> Apc</i>< sup> Δ716</sup> Knockout Mice by Inhibition of Cyclooxygenase 2 (COX-2). Cell. 1996;87(5):803-9.
64. FODERÀ D, D'ALESSANDRO N, CUSIMANO A, POMA P, NOTARBARTOLO M, LAMPIASI N, et al. Induction of Apoptosis and Inhibition of Cell Growth in Human Hepatocellular Carcinoma Cells by COX-2 Inhibitors. Annals of the New York Academy of Sciences. 2004;1028(1):440-9.
65. Marnett LJ. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. Cancer Research. 1992;52(20):5575-8.۹
66. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. Am J Physiol. 1992;263(2 Pt 2):F181-F91.
67. Choy H, Milas L. Enhancing radiotherapy with cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: a rational advance? Journal of the National Cancer Institute.۵۲-۱۴۴۰:(۱۹)۹۵;۲۰۰۳ .
68. Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, Westcott JY, Pacifico RJ, Anderson MA, et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2002;122(4):1101-12.
69. Sadeghi m, saliminia a, movafegh a. The effect of nanomolar celecoxib on reducing intrathecal meperidine-induced pruritus. 2010.
70. Sohrabi M, Kalati F, Vatansever S, Abbasi M, Roshangar L, Khaki A, et al. Effect of dietary and topical

Celecoxib on expression of bcl-2, bax, c-erb-B2 and Ki67 in carcinogen-induced tongue carcinoma in rat. Pakistan journal of biological sciences: PJBS. 2009;12(10):750-7.
71. Raju U, Ariga H, Dittmann K, Nakata E, Ang KK, Milas L. Inhibition of DNA repair as a mechanism of enhanced radioresponse of head and neck carcinoma cells by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2005;63(2):520-8.
72. Shin YK, Park JS, Kim HS, Jun HJ, Kim GE, Suh CO, et al. Radiosensitivity Enhancement by Celecoxib, a Cyclooxygenase (COX)-2 Selective Inhibitor, via COX-2–Dependent Cell Cycle Regulation on Human Cancer Cells Expressing Differential COX-2 Levels. Cancer research. 2005;65(20):9501-9.
73. Kodym E, Kodym R, Chen BP ,Chen DJ, Morotomi-Yano K, Choy H, et al. DNA-PKcs–Dependent Modulation of Cellular Radiosensitivity by a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2007;69(1):187-93.
74. Li M, Wu X, Xu XC. Induction of apoptosis by cyclo-oxygenase-2 inhibitor NS398 through a cytochrome C-dependent pathway in esophageal cancer cells. International journal of cancer. 2001;93(2):218-23.
75. Arbabi kf, mesgari am, akbari n. Evaluation the effect of topical and systemic celecoxib on serum antioxidant in induction of tongue neoplasm in rat. Zahedan journal of research in medical sciences (tabib-e-shargh). 2010;12.
76. Jendrossek V. Targeting apoptosis pathways by Celecoxib in cancer. Cancer letters. 2013;332(2):313-24.
77. Reckamp KL, Krysan K, Morrow JD, Milne GL, Newman RA, Tucker C, et al. A Phase I Trial to Determine the Optimal Biological Dose of Celecoxib when Combined with Erlotinib in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. Clinical cancer research. 2006;12(11):3.۸-۳۸۱
78. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular Risk of Celecoxib in 6 Randomized Placebo-Controlled Trials The Cross Trial Safety Analysis. Circulation. 2008;117(16):2104-13.
79. Jakobsen A, Mortensen JP ,Bisgaard C, Lindebjerg J, Rafaelsen SR, Bendtsen VO. A COX-2 inhibitor combined with chemoradiation of locally advanced rectal cancer: a phase II trial. International journal of colorectal disease. 2008;23(3):251-5.
80. Debucquoy A, Roels S, Goethals L ,Libbrecht L, Cutsem EV, Geboes K, et al. Double blind randomized phase II study with radiation+ 5-fluorouracil±celecoxib for resectable rectal cancer. Radiotherapy and Oncology. 2009;93(2):273-8.
81. Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y, Oztasan N, Suleyman B. Anti-inflammatory effects of selective COX-2 inhibitors. Pharmacological Reports. 2004;56(6):775-80.
82. Herrera FG, Chan P, Doll C, Milosevic M, Oza A, Syed A, et al. A prospective phase I–II trial of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in patients with carcinoma of the cervix with biomarker assessment of the tumor microenvironment. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2007;67(1):97-103.
83. Kao J, Genden EM, Chen CT, Rivera M, Tong CC, Misiukiewicz K, et al. Phase 1 trial of concurrent erlotinib, celecoxib, and reirradiation for recurrent head and neck cancer. Cancer. 2011;117(14):3173-81.
84. Fu S, Rivera M, Ko EC, Sikora AG, Chen C-T, Vu HL, et al. Combined inhibition of epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 as a novel approach to enhance radiotherapy. Journal of cell science & therapy. 2011;1(2.(
85. Kim Y-M, Pyo H. Cooperative enhancement of radiosensitivity after combined treatment of 17-(allylamino)-17-demethoxygeldanamycin and celecoxib in human lung and colon cancer cell lines. DNA and cell biology. 2012;31(1):15-29.
86. Weidhaas JB, Li S-X, Winter K, Ryu J, Jhingran A, Miller B, et al. Changes in gene expression predicting local control in cervical cancer: results from Radiation Therapy Oncology Group 0128. Clinical Cancer Research. 2009;15(12):4199-206.
87. Srinath P, Rao P, Knaus EE, Suresh M. Effect of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors on prostate cancer cell proliferation. Anticancer research. 2002;23(5A):3923-8.
88. Toyoshima T, Kamijo R ,Takizawa K, Sumitani K, Ito D, Nagumo M. Inhibitor of cyclooxygenase-2 induces cell-cycle arrest in the epithelial cancer cell line via up-regulation of cyclin dependent kinase inhibitor p21. British journal of cancer. 2002;86(7):1150-6.
89. Sun Y, Tang XM, Half E, Kuo MT, Sinicrope FA. Cyclooxygenase-2 overexpression reduces apoptotic susceptibility by inhibiting the cytochrome c-dependent apoptotic pathway in human colon cancer cells. Cancer research. 2002;62(21):6323-8.
90. Ganswindt U, Budach W, Jendrossek V, Becker G, Bamberg M, Belka C. Combination of celecoxib with percutaneous radiotherapy in patients with localised prostate cancer–a phase I study. Radiat Oncol. 2006;1(9).
91. Park JS, Jun HJ, Cho MJ, Cho KH, Lee JS, Zo JI, et al. Radiosensitivity enhancement by combined

treatment of celecoxib and gefitinib on human lung cancer cells. Clinical cancer research. 2006;12(16):4989-99.
92. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. New England Journal of Medicine. 2006;355(9):873-84.
93. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. BMC cancer. 2006;6(1):27.
94. Harris RE ,Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduced risk of human lung cancer by selective cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of a case control study. International journal of biological sciences. 2007;3(5):328.
95. Gilbert MR, Gonzalez J, Hunter K, Hess K, Giglio P, Chang E, et al. A phase I factorial design study of dose-dense temozolomide alone and in combination with thalidomide, isotretinoin, and/or celecoxib as postchemoradiation adjuvant therapy for newly diagnosed glioblastoma. Neuro-oncology. 2010:noq100.

Review Article

Increasing Tumor Sensitivity to Radiation with the Use of Celecoxib

Yousef Jalalabadi
M.Sc., Department of Medical Radiation Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

****Alireza Shirazi***
Ph.D., Department of Medical Physics and Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical science, Tehran, Iran.

Mohammad-Reza Ghavam –Nasiri
M.D.-D.M.R.T (London), Iranian Society of Radiation Oncology, Tehran, Iran.

Amir AleDavood
M.D., Cancer Research Centre, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Dariush Sardari
Ph.D., Department of Medical Radiation Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received:03/07/2015**, Revised:**18/10/2015**, Accepted:**05/11/2015

Corresponding Author:
Alireza Shirazi,
Faculty of Medicine, Tehran University of Medical science, Tehran, Iran
E-mail: shirazia@sina.tums.ac.ir

Abstract

Background & Objectives: One of the major causes of death in the world is cancer.Due to significant advances in molecular and cellular biology, previous approaches in cancer treatment have progressed, applying new strategies.Identification and use of chemotherapy and radiation sensitizers and their effect on the further destruction of the cancer therapy.COX-2 enzyme inhibition with Celecoxib and the prevention of the restoration of this tumour.

Evidence Acquisition: The mechanism by which the cells are radiosensitized can increase the initial damage, inhibiting the restoration and redistribution of the cell cycle as well as blocking in the more radiosensitized zone.Enhanced response to treatment would be initiated by identifying enzymes that are involved in increasing tumour growth and followed by inhibiting tumour growth and restoration. COX-2 is one of the enzymes expressed highly in tumour growth. Inhibiting this enzyme will enhance the response rate of treatment followed by the death of tumour cells.

Results: There are five mechanisms that the COX-2 enzyme applies to develop tumours and increase the malignant phenotype of tumour cells.The drug inhibits the COX-2 enzyme through TNF-α signalling by nuclear transfer inhibition of growth factor.It also inhibits NF-KB transcription factor activation.Apoptosis inhibition is one of the mechanisms implemented by COX-2 that increases tumourigenesis.Cell cycle arrest at G1-S is one of the most sensitized areas to radiation. Studies in the field of pancreatic and ovarian carcinoma cells show cell cycle arrest at G1-S; the mechanism by which this arrest happens is not fully understood.

Conclusions: Celecoxib, as a COX-2 inhibitor that affects and inhibits some enzymes and creates changes in the cell cycle process, has the role of a radiosensitizer.Celecoxib prevents cancer. Celecoxib inhibits tumour growth delay and the amount is insignificant.Concomitant use of Celecoxib with chemotherapy and radiotherapy with a synergy that will further damage the cells during and after radiation therapy.

Keywords: *Cox-2; Radiosensitizer; Celecoxib; Tumour*