

فاکتورهای پیش بینی کننده میزان حساسیت پرتویی در رادیوتراپی فردی

شهلا قاسمی (MSc)¹، علی شهبستانی منفرد (PhD)^{1*}، سجاد برزویی سیله (MSc)¹، ابراهیم ذبیحی (PharmD)¹، مهرانگیز امیری (MD)²
زینب عابدیان (MSc)¹

1-مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی بابل
2-گروه پزشکی هسته ای، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: 94/1/2، اصلاح: 94/2/16، پذیرش: 94/5/7

خلاصه

سابقه و هدف: دوز پرتویی در رادیوتراپی بیماران براساس نوع و گرید تومور و درمانهای جانبی در غالب پروتکل های آنکولوژی متفاوت است. از طرفی برخی فاکتورهای پیش بینی کننده حساسیت پرتویی فردی در تجویز دوز در رژیم های درمانی کنونی در نظر گرفته نمی شود که با رعایت رادیوتراپی فردی می توان دوز پرتو را با رعایت کنترل تومور کاهش داد تا عوارض جانبی کاهش یابد. در این مطالعه مهمترین فاکتورهای موثر در پیش بینی حساسیت پرتویی که میتوان برای رادیوتراپی فردی به کار گرفته شود مرور می شود.

مواد و روشها: برای دستیابی به منابع از بانک های اطلاعاتی pubmed, sciencedirect و SID با استفاده از واژه های کلیدی رادیوتراپی، سرعت تکثیر سلولی، هایپوکسی توموری، حساسیت ذاتی پرتویی سیکل سلولی تومور محدود شده در عنوان و چکیده مقالات فارسی و انگلیسی بررسی شدند.

یافته ها: از مجموع 90 مقاله، 25 مقاله اصلی و مروری در مورد فاکتورهای پیش بینی کننده میزان حساسیت پرتویی مورد مطالعه دقیق قرار گرفتند. عوامل زیادی همچون وجود و اندازه منطقه هایپوکسیک تومور، حساسیت ذاتی پرتویی، آپوپتوز و... از مهمترین عوامل تعیین کننده دوز در رادیوتراپی فردی هستند. البته عوامل دیگری نظیر سابقه پرتوگیری قبلی، گروه خونی، چپ یا راست دستی و عوامل فیزیکی نیز باید در نظر گرفته شوند.

نتیجه گیری: با لحاظ کردن متغیرهای فیزیکی، شیمیایی، بیولوژیکی موثر بر حساسیت پرتویی فردی می توان با شخصی سازی رادیوتراپی (individualization of radiotherapy) احتمال درمان تومور در رادیوتراپی را افزایش و عوارض ناشی از رادیوتراپی بر بافت نرمال را کاهش داد.

واژه های کلیدی: رادیوتراپی، دوز رادیوتراپی، عوارض جانبی، حساسیت پرتویی.

مقدمه

حساسیت پرتویی بالا تشخیص داده شد ضروری است که دوز وارده تا حد ممکن برای کاهش عوارض کم شود و بر عکس در صورت تشخیص مقاومت پرتویی در بیمار دوز افزایش داده شود. اگر عوامل موثری را که یک دوز مرجع برای درمان یک بافت یا ناحیه خاص اثر می گذارند مانند نوع تومور، گرید و مرحله بیماری را یکسان در نظر بگیریم، فاکتور هایی هستند که در هر فرد رفتار جداگانه ای را اعمال می کنند که در واقع نوعی حساسیت یا مقاومت ذاتی است که اگر قبل از درمان مشخص شود تاثیر بسزایی در تعیین مقدار دقیق دوز پرتو دارد. برای رسیدن به تعیین اثر هر کدام از این عوامل راه های متفاوتی وجود دارد که به طور جداگانه در هر مورد بحث خواهد شد (1و2). در صورتی که این جنبه ها نیز در درمان لحاظ گردد و برای هر بیمار رژیم درمانی مخصوص وی تجویز گردد، به عنوان درمان فردی تعریف می شود (1). هدف از این مطالعه مرور مهمترین فاکتورهای موثر در پیش بینی حساسیت پرتویی است که میتوان در آینده برای شخصی سازی رادیوتراپی به کار گرفت تا دوز پرتودرمانی را تعدیل کرد به طوری که قادر به تخمین و تغییر دوز تجویز شده برای هر بیمار به صورت جداگانه باشیم.

امروزه رادیوتراپی حدود 50% در درمان بیماران سرطانی نقش دارد و پیشرفتهای اخیر در این زمینه اکثرا مربوط به ارتقاء جنبه های فیزیکی و تکنولوژیکی و طراحی درمان بوده است و جنبه های بیولوژیکی فردی کمتر در تصمیمات درمانی به کار گرفته شده است (1). تاکنون فاکتورهای پیش بینی کننده زیادی برای سنجش میزان حساسیت پرتویی تومور مورد بررسی قرار گرفته است (2). این فاکتورها امروزه برای شناسایی بیمارانی که در معرض خطر بیشتری در برابر عوارض دیررس پرتو در بافتهای نرمال هستند به کار میروند (3). رادیوتراپی علاوه بر از بین بردن سلولهای تومورال و بدخیم سلولهای سالم اطراف تومور را نیز از بین می برد که تمام سعی در رادیوتراپی مدرن در این است که تا حد ممکن، دوز مورد نظر به بافت غیر تومورال کاهش یابد (3و4). هایپوکسی، حساسیت پرتویی ذاتی، متابولیسم سلولی تومور، ترمیم DNA، سلول های بنیادی، سرعت تکثیر سلولی، سیکل سلولی، فاکتورهای مهارکننده تومور و آپوپتوزیس میتوانند به عنوان پارامترهای مهمی در کنترل تومور و تعدیل عوارض دیررس نقش داشته باشند (5و6). مساله مهم این است که با توجه به این فاکتورها اگر بیمار با

مواد و روش‌ها

برای دستیابی به منابع مورد نیاز از بانک های اطلاعاتی Google scholar, pubmed, sciencedirect, Iranmedex استفاده از واژه های کلیدی رادیوتراپی، سرعت تکثیر سلولی، هایپوکسی توموری، حساسیت ذاتی پرتویی، سیکل سلولی تومور، فاکتور های مهار کننده تومور، سلول های بنیادی سرطانی، دوز زمینه پرتویی، آپوپتوزیس و فاکتور های پیش بینی کننده حساسیت پرتویی محدود شده در عنوان و چکیده مقالات فارسی و انگلیسی بررسی شدند.

یافته ها

هایپوکسی: امروزه به خوبی ثابت شده که بیشتر تومورهای توپر حیوانات شامل قسمت های هایپوکسیکی هستند که می توانند در پاسخ درمان به پرتو تاثیرگذار باشند (6). معمولا به قسمت هایی از بافت که فشار اکسیژن در آن پایینتر از 7 میلی متر جیوه است منطقه هایپوکسیک گفته می شود. مطالعات نشان می دهد که این عدم توانایی در اکسیژن رسانی باعث پیشرفت تومور و رفتارهای بیشتر تهاجمی آن می شود پیش بینی می شود که در این حالت دوز تومور حداقل تا 30% افزایش یابد (7). در فشارهای زیر 2 میلی متر جیوه به دلیل مقاومت پرتویی و حتی دارویی (شیمی درمانی)، اکسیژن رسانی به تومور از طرق مختلف برای افزایش حساسیت آن به پرتو پیشنهاد می شود (7). برای تعدیل این اثر، در واقع افزایش حساسیت تومور باید به طریقی میزان دریافت اکسیژن و گلوکز را افزایش داد. یکی از این راه ها اکسیژن رسانی از طریق تنفس است. در مطالعه ای که Powel و همکاران انجام دادند، تنفس 2% CO₂ و 98% O₂ کاملا در اکسیژن رسانی تومور موثر بوده و برای بیمار قابل تحمل می باشد (8).

سلول های بنیادی: شواهد نشان می دهد که بسیاری از جمعیت های سلولی تومورها دارای انواعی از سلول های بنیادین به نام سلول های بنیادی تومورال یا CSC Cancer Stem Cells (CSC) هستند که معمولا به تشعشع و داروهای شیمی درمانی مقاوم می باشند و ممکن است که منجر به پایین آوردن شانس درمان رادیوتراپی و افزایش احتمال متاستاز و عود مجدد تومور شوند (9-11). این موضوع در انکولوژی بسیار مورد توجه قرار گرفته است زیرا وجود آن ها دال بر پیش آگهی پایین می باشد (12). این سلول ها از روش های مختلفی مثل افزایش قابلیت ترمیم DNA و هایپوکسی باعث افزایش مقاومت خود به پرتو می شوند بنابراین باید استراتژی های مولکولی مختلفی برای افزایش میزان حساسیت به کار برد. شناخت مارکرها و مکانیزم های بالقوه ای که بتواند به عنوان فاکتوری برای پیش بینی دوز مناسب درمان رادیوتراپی باشد قابل اهمیت است از این رو داروهایی در دست ساخت می باشند تا با وصل شدن به هدف که همان سلولهای CSC هستند بتوانند میزان حساسیت پرتویی آن ها را بالا ببرند (12-13).

حساسیت ذاتی پرتویی: رادیوتراپی در درمان موضعی تومورها نقش بسزایی دارد ولی این بازدهی درمانی می تواند از طریق حساسیت ذاتی سلول های تومور محدود شود. در بین تمامی آسیب هایی که به DNA وارد می شود آسیب دو رشته ای به عنوان مسئول اصلی مرگ سلولی محسوب می شود از اینرو در رادیوبیولوژی همیشه مسیرهای ترمیم و قدرت ترمیم تومور می تواند فاکتوری برای پیش بینی بهره درمانی ما در رادیوتراپی و شیمی درمانی باشد (14). پاسخ

فردی هر شخص به پرتوهای یونیزان باعث بالا بردن بهره درمانی بیمار و اجتناب از آسیب به بافت سالم می شود. می توان ادعا کرد که حتی میزان حساسیت پرتویی تومورها در بافت ها و ارگان های مختلف می تواند متفاوت باشد (15). استراتژی های متفاوتی وجود دارد که با القای برخی شرایط بتوان جلوی مسیریهای ترمیم در DNA تومور و به دنبال آن مقاومت پرتویی ناشی از آن را گرفت. نیتریک اکسید یکی از موادی است که در شرایط هایپوکسیک تحت اثر تشعشع آزاد می شود و باعث افزایش شکست های تک و دو رشته ای DNA می شود این مکانیزم اگر با رساندن پیش داروهایی به تومور با توانایی آزاد کردن نیتریک اکسید بیشتر همراه باشد در نهایت منجر به افزایش حساسیت پرتویی تومور خواهد شد. (16).

آپوپتوز: علاوه بر تمام راه هایی که برای پیش بینی حساسیت پرتویی گفته شد یک روش بسیار سریع (تقریبا 24 ساعته) نیز وجود دارد و آن آپوپتوز لنفوسیت های TCD4 و TCD8 با القای تشعشع به آنها می باشد (17). پیش بینی آثار دیررس پرتو در بیماران درمان شده با رادیوتراپی از طریق ارزیابی این لنفوسیت ها در رادیوتراپی فردی بسیار کارآمد می باشد. Ozsashin و همکاران، نشان دادند که لنفوسیت ها بعد از دوز 8 گری قابل پیش بینی برای نشان دادن اثرات جانبی دیررس پرتو هستند (18).

مهار کننده های توموری: مرگ سلولی یکی از مهم ترین نقاط پایان در رادیوتراپی است. مهار کننده تومور P53 نه تنها در تنظیم آپوپتوز نقش دارد بلکه مکانیسم اتوفژی را نیز تحت تاثیر قرار می دهد. این مهار کننده با فعال کردن آپوپتوز و غیر فعال کردن اتوفژی ناشی از اثر پرتو باعث افزایش حساسیت پرتویی می شود (19-20). می توان گفت که جهش در این ژن نیز می تواند اثرات معکوسی با کاهش عملکرد این پروتئین ایجاد کند. در مطالعه ای که Couture و همکاران انجام داده اند P35Ki67 به عنوان پیش بینی کننده های پاسخ درمان سرطان سر و گردن با اسکواموس پیشرفته در کمورادیشن هستند (21)

سرعت تکثیر سلولی: تکثیر غیر قابل کنترل سلول ها یکی از مشخصه های بارز رشد تومور بدخیم است (22-23). سلول ها در بسیاری از ارگان ها به دو حالت فعال و خاموش هستند. پس اساسا می توان گفت که اثر پرتو در این دو نوع نیز می تواند متفاوت باشد. سرعت تکثیر سلول به عنوان یک پارامتر مهم در پیش بینی حساسیت به پرتو می باشد. همان طور که گفته شد پروتئین P53 یک نقش ذاتی برای افزایش حساسیت پرتویی سلول ها دارد ولی دیده شده که با افزایش بیان این پروتئین سرعت تکثیر تومور کاهش یافته و این نقش حساس کننده به پرتو در این پروتئین بیشتر می شود (24). در مطالعه ای که Lavertu و همکاران انجام داده اند بیان پروتئین Ki67 و به دنبال آن سرعت بالای تکثیر سلول حساسیت پرتویی در بیماران با سرطان دهان از نوع Squamous cell را در پی دارد (22).

سیکل سلولی: یکی از پاسخ های رایج سلول به آسیب فعال کردن چک پوینت های هر سیکل سلولی است. سلول های تومورال بسته به اینکه در چه فازی از چرخه سلولی قرار دارند می توانند حساسیت های متفاوتی به پرتو نشان دهند. محرک های خارجی همچون داروها و پرتو می توانند یک هماهنگی برای هم فاز کردن سلول های مختلف و در نتیجه ایجاد یک مقاومت یا حساسیت یکسان در کل سطح تومور ایجاد کنند. این اثر حتی در درمان با داروهای شیمی درمانی نیز قابل مشاهده می باشد (25-27). در مطالعه Kaufmann و همکاران پرتو

مواد حساس کننده و مقاوم کننده پرتویی: برخی از مواد شیمیایی در صورت وجود در محیط و در سلول می تواند بر حساسیت پرتویی تاثیر گذار باشد (44). استفاده از این مواد به حدود 70 سال قبل باز می گردد و اثری شبیه اکسیژن دارند. از مهم ترین این مواد سولفور و سیستئین را می توان نام برد. البته مواد دیگری که جاروب کننده های رادیکال های آزاد می باشند نیز در این پروسه دخیل می باشند (44-45) و حتی اثر برخی ویتامین ها بر امواج الکترومغناطیس نیز گزارش شده است (46).

سایر عوامل فیزیکی: عوامل دیگری مانند اندازه میدان تابش، عمق، انرژی پرتو و ... نیز بر میزان و شدت اثر پرتو تاثیر گذار است و در تجویز دوزهای تشعشع برای هر بیمار باید مد نظر قرار داشته باشند (47). هاپیر ترمیا یا افزایش دمای تومور فاکتوری است که در سال های اخیر تحقیقات گسترده ای بر روی آن انجام شده است. استفاده از این روش در حین رادیوتراپی نیز به عنوان یک فاکتور فیزیکی دیگر باید مد نظر قرار داشته باشد (48).

نتیجه گیری

دوزهای رفرانس موجود بر اساس عوامل گفته شده بدست آمده و مورد استفاده قرار می گیرند ولی همان طور که گفته شد هر کدام از این فاکتورها در هر فرد بیمار به طور جداگانه می تواند بسیار متفاوت باشد چه بسا در بسیاری از بیماران با نوع تومور، جنسیت و شرایط یکسان، درجات مختلفی از عوارض جانبی نظیر سوختگی پوست را مشاهده کنیم که می تواند ناشی از تفاوت در میزان حساسیت ذاتی فرد به پرتو باشد. در این مطالعه متغیرهای فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی موثر بر میزان و شدت اثر پرتو بر سلول ها بررسی گردید تا با در نظر گرفتن این فاکتورهای که می تواند پیش بینی کننده حساسیت پرتویی فردی باشد دوز مشخص مخصوص همان فرد را تجویز نمود و احتمال کنترل تومور در رادیوتراپی افزایش یابد و همچنین میزان قابل توجهی از عوارض ناشی از رادیوتراپی بر بافت نرمال را کاهش دهد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه به حمایت از این مقاله و از اساتید و همکارانی که ما را در این امر یاری نمودند تشکر و قدردانی میگردد.

موجب توقف سلولی در فاز G2 و در نهایت باعث مقاومت پرتویی سلول های بنیادین شد (28)

قدرت ترمیم DNA: خطر ایجاد سرطان و حساسیت به پرتو با توانایی ترمیم DNA در ارتباط هستند. این ظرفیت ترمیم در DNA میزان مقاومت آن را به پرتو نشان می دهد (29). مطالعات بر روی سلول های بدخیم نشان می دهد که پرتو باعث تنظیم فعالیت تلومراز می شود به طوری که باعث افزایش مشارکت DNA در ترمیم و در نتیجه افزایش مقاومت به پرتو می شود (30).

سایر عوامل:

سابقه پرتوگیری: دو پدیده طبیعی پاسخ تطبیقی (Adaptive Response) و هورمسیس (Hormesis) در سالهای اخیر مطرح شده است (31-32). طبق پاسخ تطبیقی، با اکسپوز یک دوز زیر کشنده، مقاومت به دوزهای بالاتر و بیشتری در آن ها ایجاد می شود (33-35). در پدیده هورمسیس دوزهای کم و زیاد پرتو نسبت به هم اثر معکوسی دارند و مطرح کننده اثر مفید پرتو در دوزهای کم است و حتی در برخی از نقاط با پرتوهای طبیعی بالا نیز دلیلی بر افزایش مخاطره گزارش نشده است (36-39). این پدیده ها بجز پرتوهای طبیعی، گاهی در پرتوگیری پزشکی (35-40) نیز گزارش شده اند و برخی از گزارش ها نیز وجود آنها را رد می کند (31و35) دوز مجاز منابع طبیعی حدود 2/4 میلی سیورت بر سال است و دوز مجاز پرتوکاران حدود 20 میلی سیورت بر سال می باشد، یکی از شهر های ایران به نام رامسر تا 260 میلی سیورت بر سال می باشد (34). مطالعات اخیر نشان می دهد که این دوز زمینه بالا بر خلاف تصور اثر بیماری زایی ایجاد نکرده است. این اثر دوز زمینه بر ایجاد سرطان هنوز یک قضیه چالش برانگیز است که شاید بتواند مقاومت یا حساسیت پرتویی افراد آن منطقه را متاثر کند (32و33و39)

چپ یا راست دستی: اگر همه این فاکتور ها را کنار بگذاریم مردم هنوز اثرات بیولوژیکی متفاوتی مثل اثر حاد به پرتو در دوزهای یکسان از خود نشان می دهند. برخی گزارشات حاکی از آن است که سرطان سینه و برخی بیماری های ایمنی در افراد چپ دست شایع تر است. این اثر می تواند در مورد تفاوت میزان حساسیت پرتویی این افراد نیز صادق باشد. می توان گفت که حساسیت پرتویی افراد چپ دست بیشتر از افراد راست دست می باشد که البته نیاز به تحقیقات گسترده تری در این زمینه است (41-42)

گروه خون: در برخی گروه های خونی افزایش ابتلا به برخی سرطان ها گزارش شده است و حتی در مطالعه Elahi manesh و همکاران تفاوت حساسیت پرتویی بین گروه های خونی مختلف گزارش گردید (43).

Predicting Factors of Radiosensitivity in Individual Radiotherapy

Sh. Ghasemi (MSc)¹, A. Shabestani Monfared (PhD)^{*1}, S. Borzoueisileh (MSc)¹, E. Zabihi (PharmD)¹,
M. Amiri (MD)², Z. Abedian (MSc)¹

1. Cellular and Molecular Biology Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

2. Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 17(10);Oct 2015; PP:67-73

Received: Mar 29th 2015, Revised: May 6th 2015, Accepted: Jul 29th 2015

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Radiation dose in oncology protocols is different for each patient according to the type and grade of the tumor, as well as adjuvant therapies. In the current treatment regimens, some predicting factors of individual radiosensitivity have not been considered. Individual radiotherapy can lower side effects through radiation dose reduction with respect to tumor control. In this study, the most determining factors for predicting radiosensitivity, used for individual radiotherapy, were reviewed.

METHODS: Data were retrieved through searching Scienedirect, PubMed, Google scholar, Iranmedex and SID databases. The titles and abstracts of Persian and English articles were searched using keywords including: radiotherapy, the rate of cell proliferation, tumoral hypoxia, inherent radiosensitivity, tumor cell cycle, inhibitor factors of tumor, cancer stem cells, field dose radiation, apoptosis and predicting factors of radiosensitivity.

FINDINGS: Out of 90 articles, 25 original articles and reviews on predicting factors of the rate of radiosensitivity were thoroughly studied. Multiple factors, such as the presence of hypoxic zone and its size, inherent radiosensitivity and apoptosis, are crucial in determining individual radiation dose. Other factors, including previous history of exposure, blood type, left-or-right-handedness and physical factors, should also be considered.

CONCLUSION: With respect to the physical, chemical, and biological parameters influencing individual radiosensitivity, radiotherapy individualization can promote tumor treatment and diminish side effects of radiotherapy on normal tissue.

KEY WORDS: *Radiosensitivity, Radiotherapy, Radiation Dosage, Side Effects.*

Please cite this article as follows:

Ghasemi Sh, Shabestani Monfared A, Borzoueisileh S, Zabihi E, Amiri M, Abedian Z. Predicting Factors of Radiosensitivity in Individual Radiotherapy. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(10):67-73.

*Corresponding Author A. Shabestani Monfared (PhD)

Address: Department of Biophysics and Biochemistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Tel: +98 11 32199591

Email: monfared_ali@yahoo.com

References

- 1.Yaromina A, Krause M, Baumann M. Individualization of cancer treatment from radiotherapy perspective. *Mol Oncol*. 2012;6(2):211-21.
- 2.Hennequin C, Quero L, Favaudon V. [Determinants and predictive factors of tumour radiosensitivity]. *Cancer Radiother*. 2008;12(1):3-13.
- 3.Allison RR. Radiobiological modifiers in clinical radiation oncology: current reality and future potential. *Future oncology*. 2014;10(15):2359-79.
- 4.Bourgier C, Lacombe J, Solassol J, Mange A, Pelegriin A, Ozsahin M, et al. Late side-effects after curative intent radiotherapy: Identification of hypersensitive patients for personalized strategy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93(3):312-9.
- 5.Hornhardt S, Robler U, Sauter W, Rosenberger A, Illig T, Bickeboller H, et al. Genetic factors in individual radiation sensitivity. *DNA Repair(AMST)*. 2014;16:54-65.
- 6.Tucker SL, Geara FB, Peters LJ, Brock WA. How much could the radiotherapy dose be altered for individual patients based on a predictive assay of normal-tissue radiosensitivity? *Radiother Oncol*. 1996;38(2):103-13.
- 7.Toth J. The effect of oxygenation on the biological behaviour of tumours. *Orv Hetil*. 2007;148(30):1415-20.
- 8.Powell ME, Collingridge DR, Saunders MI, Hoskin PJ, Hill SA, Chaplin DJ. Improvement in human tumor oxygenation with carbogen of varying carbon dioxide concentrations. *Radiother Oncol*. 1999;50(2):167-71.
- 9.Ogawa K, Yoshioka Y, Isohashi F, Seo Y, Yoshida K, Yamazaki H. Radiotherapy targeting cancer stem cells: current views and future perspectives. *Anticancer Res*. 2013;33(3):747-54.
- 10.Baumann M, Krause M, Hill R. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(7):545-54.
- 11.Lopez J, Poitevin A, Mendoza-Martinez V, Perez-Plasencia C, Garcia-Carranca A. Cancer-initiating cells derived from established cervical cell lines exhibit stem-cell markers and increased radioresistance. *BMC Cancer*. 2012;12:48.
- 12.Colak S, Medema JP. Cancer stem cells--important players in tumor therapy resistance. *FEBS J*. 2014;281(21):4779-91.
- 13.Chargari C, Moncharmont C, Levy A, Guy JB, Bertrand G, Guilbert M, et al. Cancer stem cells, cornerstone of radioresistance and perspectives for radiosensitization: glioblastoma as an example. *Bulletin du cancer*. 2012;99(12):1153-60.
- 14.Joubert A, Foray N. Intrinsic radiosensitivity and DNA double-strand breaks in human cells. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2007;11(3):129-42.
- 15.Granzotto A, Joubert A, Viau M, Devic C, Maalouf M, Thomas C, et al. Individual response to ionising radiation: What predictive assay(s) to choose?. *Comptes rendus biologies*. 2011;334(2):140-57.
- 16.Lomax ME, Folkes LK, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(10):578-85.
- 17.Borzoueisileh S, Shabestani Monfared A, Abediankenari S, Mostafazadeh A, Khosravifarsani M, Amiri M, et al. The comparison of CD4/CD8 ratio among high and ordinary background radiation areas in Ramsar, Iran. *Int J Low Radiation*. 2011;8(4):329-37.
- 18.Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S, Kramar A, Li L, Shi Y, et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res*. 2005;11(20):7426-33.
- 19.Tian YH, Xie GZ, Ren C, Sun QQ, Sun AM, Liu Y, et al. [Radiation-induced G2 phase arrest may contribute to the radioresistance of breast cancer stem cells]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011;31(1):53-6.
- 20.Schnarr K, Boreham D, Sathya J, Julian J, Dayes IS. Radiation-induced lymphocyte apoptosis to predict radiation therapy late toxicity in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(5):1424-30.

21. Couture C, Raybaud-Diogene H, Tetu B, Bairati I, Murry D, Allard J, et al. p53 and Ki-67 as markers of radioresistance in head and neck carcinoma. *Cancer*. 2002;94(3):713-22.
22. Lavertu P, Adelstein DJ, Myles J, Secic M. P53 and Ki-67 as outcome predictors for advanced squamous cell cancers of the head and neck treated with chemoradiotherapy. *Laryngoscope*. 2001;111(11 Pt 1):1878-92.
23. Warth A, Cortis J, Soltermann A, Meister M, Budczies J, Stenzinger A, et al. Tumour cell proliferation (Ki-67) in non-small cell lung cancer: a critical reappraisal of its prognostic role. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1222-9.
24. Dai J, Itahana K, Baskar R. Quiescence does not affect p53 and stress response by irradiation in human lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;458(1):104-9.
25. Kempf H, Hatzikirou H, Bleicher M, Meyer-Hermann M. In silico analysis of cell cycle synchronisation effects in radiotherapy of tumour spheroids. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(11):e1003295.
26. Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(4):928-42.
27. Powathil GG, Gordon KE, Hill LA, Chaplain MA. Modelling the effects of cell-cycle heterogeneity on the response of a solid tumour to chemotherapy: biological insights from a hybrid multiscale cellular automaton model. *J Theoret Biol*. 2012;308:1-19.
28. Kaufmann WK, Filatov L, Oglesbee SE, Simpson DA, Lotano MA, McKeen HD, et al. Radiation clastogenesis and cell cycle checkpoint function as functional markers of breast cancer risk. *Carcinogenesis*. 2006;27(12):2519-27.
29. Rosen EM, Fan S, Rockwell S, Goldberg ID. The molecular and cellular basis of radiosensitivity: implications for understanding how normal tissues and tumors respond to therapeutic radiation. *Cancer Invest*. 1999;17(1):56-72.
30. Wang Y, Sun C, Mao A, Zhang X, Zhou X, Wang Z, et al. Radiosensitization to X-ray radiation by telomerase inhibitor MST-312 in human hepatoma HepG2 cells. *Life Sci*. 2015;123:43-50.
31. Borzoueisileh S, Monfared AS, Abediankenari S, Mostafazadeh A, Khosravifarsani M. The effects of residence duration in high background radiation areas on immune surveillance. *J Nat Sci Biol Med*. 2013;4(1).
32. Borzoueisileh S, Shabestani Monfared A. Natural background radiations, radioadaptive response and radiation hormesis. *J Babol Univ Med Sci*. 2015;17(1):15-21. [In Persian]
33. Monfared AS, Hajian K, Hosseini R, Nasir A. Association between local external gamma rays and frequency of cancer in Babol-Iran. *Dose Response*. 2009;8(3):368-77.
34. Amiri M, Abdi R, Monfared AS. Estimation of external natural background gamma ray doses to the population of Caspian coastal provinces in North of Iran. *Int J Radiat Res*. 2011;9(3):183-6.
35. Borzoueisileh S, Shabestani Monfared A, Comby B, Khosravifarsani M, Roshan shomal P, Ramezani MS, et al. The highest background radiation school in the world and the Health status of its students and their offspring. *Isotopes Environ Health Stud*. 2014;50(1):114-9.
36. Shabestani Monfared A, Mozdarani H, Amiri M. Natural background radiation induces cytogenetic radioadaptive response more effectively than occupational exposure in human peripheral blood lymphocytes. *Czech J Phys*. 2003;53(1):791-5.
37. Mosavi-Jarrahi A, Mohagheghi M, Akiba S, Yazdizadeh B, Motamedi N, Monfared AS. Mortality and morbidity from cancer in the population exposed to high level of natural radiation area in Ramsar, Iran. *Int Congress Seri*; 2005:1276:106-9.
38. Shabestani Monfared A, Jalali F, Mozdarani H, Hajiahmadi M, Samavat H. Living in high natural background radiation areas in Ramsar, Iran. Is it dangerous for health? *Int Congress Seri*; 2005:1276:438-9.
39. Shabestani Monfared A, Jalali F, Mozdarani H, Hajiahmadi M. The inhabitants health status in high and low natural background radiation areas in Ramsar, north of Iran. *J Gorgan Univ Med Sci*. 2004;6(1):23-8. [In Persian]

40. Shabestani Monfared A, Jalali F, Sedaghat S, Mansoorizade E, Mosavi Jarrahi A, Hajiahmadi M, et al. High natural background radiation areas in Ramsar, Iran: can inhabitants feel safe? *Int J Low Radiat.* 2006;3(2):171-7.
41. Shabestani Monfared A, Mozdarani H, Samavat H, Hashemoghli A. Chromosomal aberrations in radiation workers of radiology departments in Northern Iran-Babol. *Int J Low Radiat.* 2006;3(1):83-7.
42. Khosravifarsani M, Shabestani Monfared A, Akhavan-Niaki H, Moslemi D, Hajian-Tilaki K, Elahimanesh F, et al. The study of radiosensitivity in left handed compared to right handed healthy women. *BMC Med Phys.* 2012;12(3):1-4.
43. Elahimanesh F, Shabestani Monfared A, Khosravifarsani M, Akhavan-Niaki H, Abedian Z, Hajian-Tilaki K, et al. Is radiosensitivity associated to different types of blood groups?(A cytogenetic study). *Int J Mol Cell Med.* 2013;2(3):131-5.
44. Samani F, Shabestani Monfared A, Zabihi E, Khafri S, Karimi M, Akhavan-Niaki H. Evaluation of the effects of paederus beetle extract and gamma irradiation on HeLa cells. *Iran J Basic Med Sci.* 2014;17(4):303-6.
45. Shirazi A, Mihandoost E, Mahdavi SR, Mohseni M. Radio-protective role of antioxidant agents. *Oncol Rev.* 2012;6(2):e16.
46. Monfared AS, Jorsaraei SGA, Abdi R. Protective effects of vitamins C and E on spermatogenesis of 1.5 Tesla magnetic field exposed rats. *J Mag Reson Imaging.* 2009;30(5):1047-51.
47. Babapour H, Pourfallah TA, Monfared AS, Shirazi AR. Evaluating the effects of field size on beam homogeneity coefficient in the superficial radiotherapy machine using empirical method and simulation. *Iran J Med Phys.* 2012;9(3):153-60.
48. Mozdarani H, Monfared AS. Laserthermia enhances the clastogenic effects of antineoplastic agents in aerobic and chronically hypoxic HeLa cells in vitro. *Cancer Lett.* 2001;167(1):17-24.