



## ارزیابی دز جذبی ترکیب لوتسیم-DOTA- تراستوزومب در اندام‌های بدن انسان براساس توزیع زیست‌شناختی آن روی موش‌های صحرائی

حسن یوسف‌نیا<sup>۱،۳</sup>، فریدون عباسی دوانی<sup>۲</sup>، حسین آفریده<sup>۲</sup>، امیررضا جلیلیان<sup>۱</sup>، سیمین‌دخت شیروانی آرنانی<sup>۱</sup>،  
علی بهرامی سامانی<sup>۱\*</sup>، محمد قنادی مراغه<sup>۱</sup>

۱. پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی، صندوق پستی: ۱۳۳۹-۱۴۱۵۵، تهران - ایران

۲. گروه کاربرد پرتوها، دانشکده‌ی مهندسی هسته‌ای، دانشگاه شهید بهشتی، صندوق پستی: ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳، تهران - ایران

۳. دانشکده‌ی مهندسی انرژی و فیزیک، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، صندوق پستی: ۴۴۱۳-۱۵۸۷۵، تهران - ایران

**چکیده:** در این پژوهش، تراستوزومب با  $^{177}\text{Lu}$  نشان‌دار شد و مطالعات دزیمتری به منظور سنجش دز جذبی آن در اندام‌های بدن انسان انجام گرفت. کلرید لوتسیم با پرتو دهی اکسید لوتسیم غنی شده با شار نوترون گرمایی  $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  به مدت ۷d در رآکتور تحقیقاتی تهران با فعالیت ویژه‌ی ۷۰ تا ۸۰ GBq/mg تهیه شد. ترکیب نشان‌دار لوتسیم-DOTA- تراستوزومب با خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۹۸٪ در شرایط بهینه‌ی نشان‌داری به دست آمد. مطالعه‌ی توزیع زیست‌شناختی ترکیب نشان‌دار در موش‌های صحرائی سالم تا ۱۶۸h پس از تزریق انجام شد. برای محاسبه‌ی دز جذب شده در انسان، از روش برون‌یابی جرم نسبی اندام استفاده شد. به علت تجمع بالای فعالیت در سیستم رتیکولاندوتلیال، کبد و طحال بیش‌ترین دز را دریافت می‌کنند که به ترتیب، برابر با ۰/۹۵ و ۰/۸۹ mSv و به ازای ۱ MBq ترکیب نشان‌دار تزریق شده است.

**کلیدواژه‌ها:** تراستوزومب، لوتسیم-۱۷۷، توزیع زیست‌شناختی، دز جذب شده

## Evaluation of Human Absorbed Dose of $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab Based on its Biodistribution Studies in Rats

H. Yousefnia<sup>1,3</sup>, F. Abbasi Davani<sup>2</sup>, H. Afarideh<sup>3</sup>, A.R. Jalilian<sup>1</sup>, S. Shirvani Arani<sup>1</sup>, A. Bahrami-Samani<sup>1\*</sup>,  
M. Ghannadi-Maragheh<sup>1</sup>

1. Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 14155-1339, Tehran - Iran

2. Radiation Application Department, Nuclear Engineering Faculty, Shahid Beheshti University, P.O.Box: 1983963113, Tehran - Iran

3. Faculty of Energy Engineering and Physics, Amir Kabir University of Technology, P.O. Box: 15875-4413, Tehran - Iran

**Abstract:** In this study, Trastuzumab was labeled with  $^{177}\text{Lu}$ , and its dosimetric calculation was performed considering the assessment of the absorbed dose in the organs of human body.  $^{177}\text{Lu}$  chloride was prepared after 7 days irradiation of enriched  $\text{Lu}_2\text{O}_3$  in the Tehran Research Reactor at the thermal neutron flux of  $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ , and the specific activity of 70-80 GBq/mg.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab was obtained with an overall radiochemical purity of >98% under the optimized conditions. Biodistribution studies of the radioimmunoconjugate in normal rats were carried up to 168 h. Relative organ mass extrapolation method was used for calculation of the human absorbed dose. Because of the highest accumulation activity in reticuloendothelial system, liver and spleen have received the maximum dose of 0.95 and 0.89 mSv/MBq, respectively.

**Keywords:** Trastuzumab,  $^{177}\text{Lu}$ , Biodistribution, Absorbed dose





## ۱. مقدمه

سرطان سینه، شایع‌ترین نوع سرطان در بانوان محسوب می‌شود، به طوری که سالانه بیش از ۱۹۲۰۰۰ مورد جدید آن در کشور آمریکا تشخیص داده می‌شود [۱]. تراستوزومب یکی از پادتن‌های انسانی شده است که اثر مناسبی را در درمان بدخیمی‌های این سرطان از خود نشان داده است [۲، ۳]. از این رو تراستوزومب به عنوان یک عامل درمانی برای پرتوایمن درمانی<sup>(۱)</sup> سرطان سینه در نظر گرفته می‌شود.

$^{177}\text{Lu}$  به دلیل ویژگی‌های مناسب واپاشی از جمله نیمه‌عمر  $6.73\text{d}$ ، انرژی بیشینه‌ی بتا برابر  $497\text{ keV}$ ، انرژی‌های گامای  $112\text{ keV}$  (۶٫۶٪) و  $208\text{ keV}$  (۱۱٪)، و نیز امکان تولید با پرتوایمی ویژه‌ی نسبتاً بالا و خلوص هسته‌ی پرتوای مناسب، با استفاده از یک رآکتور با شار متوسط، به صورت یک هسته‌ی پرتوای نویدبخش در توسعه‌ی رادیوداروهای درمانی به ویژه پادتن‌های تک‌تاگی<sup>(۲)</sup> نشان‌دار به شمار می‌آید.

در درمان با استفاده از رادیوداروها، علاوه بر تعیین میزان پرتوایمی در هدف، توزیع دز جذبی برای ارزیابی صحیح اثر درمانی مورد نیاز است [۴]. آسیب حاصل از تابش به جذب انرژی بستگی دارد و تقریباً با چگالی انرژی جذب شده در بافت متناسب است. آثار زیست‌شناختی درمان با هسته‌ی پرتوزا از طریق کمیت فیزیکی دز جذبی (انرژی جذب شده در واحد جرم) بیان می‌شود. برای دستیابی به هدف در درمان با رادیودارو، تعیین دز جذبی در بافت‌ها اهمیت ویژه‌ای دارد. اطلاعات به دست آمده از مطالعات دزیمتری، موارد گوناگونی چون ارزیابی آزمایش‌های فردی و تصویب رادیوداروها برای کاربردهای بالینی به کار می‌روند. هم‌چنین تخمین دز تابشی برای هر اندام، به ویژه دو یا سه اندامی که بیش‌ترین دز را دریافت می‌کنند، برای تعیین دز دریافتی بیمار و در نتیجه ارزیابی مخاطرات مربوط به تزریق رادیودارو و تعیین مقدار بیشینه‌ی پرتوایمی تزریقی در مطالعات پزشکی لازم است [۵].

کارآیی رادیودارو، اغلب با بررسی‌های پیش‌بالینی و تجربی آغاز می‌شود که عمدتاً روی حیوانات آزمایشگاهی کوچک مانند موش‌های صحرایی انجام [۶]، و نتایج آن معمولاً برای ارزیابی و تخمین اولیه‌ی دز تابش در انسان استفاده می‌شوند. برون‌یابی نتایج حیوانات آزمایشگاهی به انسان ممکن است منجر

به تخمین دز کم‌تر یا بیش‌تر در انسان شود. در هر حال، مطالعات پیشین نشان می‌دهند که تعیین توزیع زیست‌شناختی در حیوان برای تخمین دز جذبی در انسان بسیار مفید است [۷، ۸].

در این پژوهش، در راستای توسعه‌ی رادیوداروهای درمانی برای استفاده در پرتوایمن درمانی در کشور [۹، ۱۰]، ترکیب لوتسیم- تراستوزومب تهیه، و مطالعات زیست‌شناختی اولیه‌ی آن روی موش‌های صحرایی سالم انجام شده است. پس از آن، با استفاده از این داده‌ها و با استفاده از روش‌های تخمین دز در انسان، دز جذبی هر یک از اندام‌های انسان پس از تزریق این ترکیب نشان‌دار برآورد شده است.

## ۲. روش کار

## ۲.۱ مواد و تجهیزات

به منظور تولید  $^{177}\text{Lu}$ ، اکسید لوتسیم ( $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ ) غنی شده (۵۲٪) از شرکت تریس<sup>(۳)</sup> خریداری شد. مواد سفادکس G-50، استات سدیم، بافر فسفات، متانول و آمونیم استات از شرکت شیمیایی سیگما-آلد ریچ تهیه شدند. نمونه‌ی دارویی تراستوزومب از شرکت رُش<sup>(۴)</sup> خریداری شد. کروماتوگرافی لایه‌ی نازک با استفاده از دستگاه اسکتر مدل BioscanAR-2000 انجام شد. از دز کالیبراتور مدل RAMS-88 برای تعیین مقدار پرتوایمی محلول‌ها استفاده شد. به منظور بررسی خلوص هسته‌ی پرتوزا و بررسی توزیع پرتوایمی در اندام‌های موش‌های صحرایی، طیف‌سنجی گاما با استفاده از آشکارساز ژرمانیم فوق خالص (HPGe) ساخت شرکت سایلنا<sup>(۵)</sup> و طیف‌سنجی بتا با استفاده از شمارش‌گر سوسوزن مایع مدل Wallac 1220 Quantulus انجام شد.

۲.۲ تولید و کنترل کیفی محلول  $^{177}\text{LuCl}_3$ 

برای تولید  $^{177}\text{Lu}$ ،  $100\text{ }\mu\text{g}$  از لوتسیم اکسید ( $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ ) با غنای ۵۲٪ با شار نوترون گرمایی  $4 \times 10^{13}\text{ cm}^{-2}\text{ s}^{-1}$  به مدت  $7\text{d}$  در رآکتور تحقیقاتی تهران پرتودهی شد. هدف پرتودهی شده در  $200\text{ }\mu\text{l}$  از اسید کلریدریک ۱ مولار حل شد تا  $^{177}\text{LuCl}_3$  به دست آید. سپس برای به دست آوردن محلولی به غلظت  $0.1\text{ mg/ml}$ ، با حجم مناسبی از آب فوق خالص رقیق شد. محلول به دست آمده، برای استفاده در اهداف نشان‌داری، از



#### ۴.۲ ترکیب DOTA-NHS با تراستوزومب

ترکیب DOTA-NHS به شکل واسطه‌ای است که از یک طرف به تراستوزومب و از طرف دیگر به  $^{177}\text{Lu}$  متصل می‌شود. برای اتصال DOTA-NHS به تراستوزومب، محصول به دست آمده در مرحله‌ی پیشین، تحت جریان گاز نیتروژن در یک لوله‌ی شیشه‌ای تبخیر شد. این عمل باعث شد که لایه‌ی نازکی از DOTA-NHS روی سطح داخلی ظرف واکنش شکل گیرد. سپس ۰/۵ ml تراستوزومب به غلظت ۵ mg/ml و قدرت اسیدی محلول ۷/۸ mol/l به ویال حاوی DOTA-NHS اضافه شد و اجازه داده شد تا ترکیب به مدت ۳۰ s به خوبی در دمای اتاق با استفاده از هم‌زن مغناطیسی مخلوط شود. ترکیب حاصل، در حمام آب در دمای  $25^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱۵ تا ۱۸h قرار داده شد. سپس ترکیب از ستون سفادکس G-50 به ابعاد  $15\text{ cm} \times 2\text{ cm}$  (که پیش از این، از خیساندن ۲g از این رزین با ۵۰ ml آب Milli-Q<sup>®</sup> تهیه شده بود) عبور داده، و به طور جداگانه به قسمت‌های ۱ میلی‌لیتری تقسیم‌بندی شد. این قسمت‌ها برای تعیین حضور یا عدم حضور پروتئین، تحت نور فرابنفش با طول موج ۲۸۰ nm و با استفاده از روش رنگ‌سنجی در حضور معرف فولین- فنل بررسی شدند. قسمت حاوی بیش‌ترین غلظت ماده‌ی مزدوج شده، برای اهداف نشان‌دارسازی جدا، و در دمای  $4^{\circ}\text{C}$  نگه‌داری شد.

#### ۵.۲ نشان‌دارسازی و کنترل کیفی پادتن مزدوج شده با $^{177}\text{Lu}$

حدود ۵۰۰ MBq از  $^{177}\text{LuCl}_3$  در ویال، و تحت جریان گاز نیتروژن تبخیر شد. به این ویال، ۲۰۰  $\mu\text{l}$  بافر استات با pH برابر ۴/۸ به همراه پروتئین جداسازی شده از مرحله‌ی پیشین در محلول ۱ ml بافر فسفات با pH برابر ۸ اضافه شد و به آرامی برای مدت ۳h بر روی تکاننده قرار گرفت. سپس پادتن نشان‌دار شده، با استفاده از ستون سفادکس G-50، با شستشو به وسیله‌ی محلول بافر فسفات از لوتسیم آزاد جدا شد. قسمت‌های ۱ میلی‌لیتری جمع‌آوری، و پرتوزایی هر قسمت، به وسیله‌ی دزکالیبراتور اندازه‌گیری شد. حضور پروتئین در هر یک از این قسمت‌ها با استفاده از روش رنگ‌سنجی و با اضافه کردن معرف فولین کولستو بررسی شد. خلوص رادیوشیمیایی قسمت حاوی پروتئین (که با چشم غیرمسلح به رنگ آبی دیده می‌شد) با بیش‌ترین

صافی زیستی  $0.22\ \mu\text{m}$  عبور داده شد. خلوص هسته‌ی پرتوزا به وسیله‌ی شمارش‌گر سوسوزن مایع و سیستم طیف‌سنجی گاما آزمایش شد. خلوص رادیوشیمیایی محلول  $^{177}\text{LuCl}_3$  به روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک و با استفاده از ۲ سیستم حلال [الف) DTPA به غلظت ۱۰ m/l و قدرت اسیدی معادل ۵ m/l و (ب) آمونیم استات ۱۰٪: متانول (۱:۱)] بررسی شد.

#### ۳.۲ تهیه $^{67}\text{Ga}$ -DOTA-NHS

این ترکیب مطابق با روش از پیش توصیف شده در نشریات، با اندکی تغییر تهیه شد [۱۱]. ابتدا ۴ mg (۰/۰۱ mmol) از DOTA در شکل اسیدی، ۱/۱۵ mg (۰/۰۱ mmol) از N-هیدروکسی ساکسینیمید، ۲ mg (۰/۰۱ mmol) از دی‌سیکلوهگزیل کاربودی‌آمید در ۳۰۰ تا ۵۰۰  $\mu\text{l}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  بی‌آب در یک ویال شیشه‌ای تحت نیتروژن حل شد. ترکیب به دست آمده به مدت ۳۰ s بر روی دستگاه تکاننده، و بعد از آن به مدت ۱۵h در دمای  $25^{\circ}\text{C}$  همراه با یک آهن‌ریا بر روی دستگاه هم‌زن قرار داده شد. برای بررسی خلوص شیمیایی، از روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک و از ترکیب اتیل استات: هگزان (۱:۱) به شکل فاز متحرک استفاده شد. تشکیل اِستر ساکسینیمیدیل در  $R_f = 0.36$  مشاهده شد. در واکنش‌های با زمان‌های طولانی‌تر، گونه‌های دیگری در  $R_f$ ‌های ۰/۵۶ و ۰/۶ دیده می‌شوند که مربوط به اِستر دی- ساکسینیمیدیل هستند.

حلال‌های گوناگونی می‌توانند در واکنش مزدوج شدن DOTA و NHS استفاده شوند. به دلیل نقطه جوش‌های بالای این حلال‌ها و امکان تغییر ماهیت پروتئین‌ها به وسیله‌ی این حلال‌ها، از دی‌کلرومتان استفاده شد. بیش‌تر واکنش در ساعت‌های اولیه و در دمای اتاق رخ داد. در مرحله‌ی بعد، از روش کروماتوگرافی اندازه‌ای<sup>(۷)</sup> استفاده شد که با استفاده از آن، همه‌ی مواد می‌توانند از هم جدا شوند. گونه‌های با چربی دوستی بیش‌تر در مخلوط واکنش (که به وسیله‌ی کروماتوگرافی لایه‌ی نازک مشاهده شده بود)، مربوط به تشکیل اِستر است. استوکیومتری دقیق (۱:۱) NHS:DOTA به دلیل جلوگیری از تشکیل اِستر دی- ساکسینیمیدیل اجباری است.



چهار روش برای تعیین دز جذبی در انسان با استفاده از داده‌های حیوانی وجود دارد [۱۳]. در پژوهش حاضر، برای تعیین دز اندام‌های مختلف بدن انسان با استفاده از داده‌های حیوانی، از روش برون‌یابی جرم نسبی اندام استفاده شده است. برای برون‌یابی اطلاعات توزیع زیست‌شناختی ترکیبات نشان‌دار در موش صحرائی به انسان، از معادلات زیر استفاده شد:

$$k = \frac{\text{دز تزریقی به حیوان}}{\text{جرم اندام حیوان}} = \frac{\text{دز تزریقی به انسان}}{\text{جرم اندام انسان}} \quad (۳)$$

که در آن ضریب  $k$  برابر است با:

$$k = \frac{\text{جرم اندام حیوان}}{\text{جرم اندام انسان}} \quad (۴)$$

طبق معادلات ۳ و ۴، نسبت فعالیت بر گرم هر اندام موش صحرائی به انسان یک مقدار ثابتی است و این مقدار ثابت برابر با نسبت وزن کل بدن موش به وزن کل بدن انسان است.

برای محاسبه‌ی دز با این روش، باید درصد دز جذب شده به ازای وزن هر اندام به صورت چشمه‌ای از پرتو محاسبه شود. به همین منظور، با در نظر گرفتن رابطه‌ی خطی میان دو زمان تشریح متوالی، سطح زیر نمودار اندام‌های چشمه تا زمان آخرین تشریح محاسبه شد. سپس این نمودار از زمان آخرین تشریح تا بی‌نهایت، به یک منحنی نمایی با ثابت واپاشی  $^{177}\text{Lu}$  برازش شد. مجموع این دو عدد به صورت دز جذبی بافت برای هر یک از اندام‌های چشمه در حیوان در نظر گرفته شد. براساس مقادیر به دست آمده و با استفاده از معادلات (۳) و (۴)، مقدار درصد دز جذب شده به ازای جرم هر بافت برای هر یک از اندام‌های چشمه در انسان محاسبه شد. وزن اندام‌های انسان استاندارد در جدول ۱ ارائه شده است. سپس برای محاسبه‌ی دز نهایی هر اندام، باید پرتوزایی تجمعی هر اندام چشمه در ضریب  $S$  مربوط به حالت‌های مختلف چشمه - هدف ضرب، و سپس دزهای دریافت شده به وسیله‌ی اندام هدف از چشمه‌های گوناگون با یک‌دیگر جمع شود. در این پژوهش از مقادیر ضریب  $S$  محاسبه شده برای  $^{177}\text{Lu}$  در نرم‌افزار OLINDA استفاده شد [۱۵].

پرتوزایی، با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک با کاغذ واتمن شماره‌ی ۲، محلول ۱ mmol از DTPA با pH برابر ۵ بررسی شد. کروماتوگرافی کاغذی محلول نشان داد که بیش از ۹۹٪ پرتوزایی در ابتدای کاغذ باقی می‌ماند که مربوط به ترکیب نشان‌دار است.

## ۶.۲ توزیع زیست‌شناختی $^{177}\text{Lu-DOTA-Trastuzumab}$ در موش‌های صحرائی سالم

برای بررسی توزیع زیست‌شناختی ترکیب نشان‌دار، ۱۰۰  $\mu\text{l}$  از محلول نهایی حاوی پرتوزایی حدود ۳،۷ MBq، از طریق ورید دمی به موش‌های صحرائی تزریق شد. موش‌های صحرائی تزریق شده در بازه‌های زمانی منظم (۰،۵، ۴، ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۱۶۸h) تشریح، و پرتوزایی هر اندام به وسیله‌ی شمارش با آشکارساز ژرمانیم فوق خالص (HPGe) و از طریق مساحت سطح زیرمنحنی قله در انرژی ۱۱۲ keV محاسبه شد. میزان جذب هر اندام به صورت درصد دز جذب شده به ازای جرم هر بافت (ID/g %) محاسبه شد.

## ۷.۲ محاسبات دزیمتری

برای محاسبات دزیمتری بر طبق روش MIRD، دز کل مربوط به هر اندام چنین محاسبه شد [۱۲]:

$$D(r_k \leftarrow r_h) = A_h \times S(r_k \leftarrow r_h) \quad (۱)$$

که در آن،  $A_h = \int_0^\infty A_s(t) dt$ ،  $S(r_k \leftarrow r_h) = \sum \Delta_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h)$ ،  $\Delta_i = 1,6 \times 10^{-13} \times E_i \times n_i \frac{\text{kg.Gy}}{\text{Bq.S}}$  کسر انرژی جذب شده

در تمام اندام یا بافت،  $r_k$  اندام هدف و  $r_h$  اندام چشمه است. دز کل اندام هدف از مجموع دز دریافت شده از هر اندام چشمه در اندام هدف، به دست می‌آید. بنابراین دز اندام هدف از رابطه‌ی زیر محاسبه می‌شود:

$$D(r_k) = \sum_h D(r_k \leftarrow r_h) \quad (۲)$$



جدول ۱. جرم‌های استاندارد اندام‌های مختلف برای انسانی با وزن استاندارد

[۱۴]

جرم (گرم)	بافت
۵۵۰۰	استخوان
۳۳۰	قلب
۱۵۰	معهده
۳۱۰	کلیه‌ها
۶۵۰	روده‌ی کوچک
۱۵۰	طحال
۲۹۰۰۰	عضله
۱۸۰۰	کبد
۵۰۰	ریه
۷۳۰۰۰	کل بدن

### ۳. نتایج و بحث

#### ۱.۳ تولید و کنترل کیفی محلول $^{177}\text{LuCl}_3$

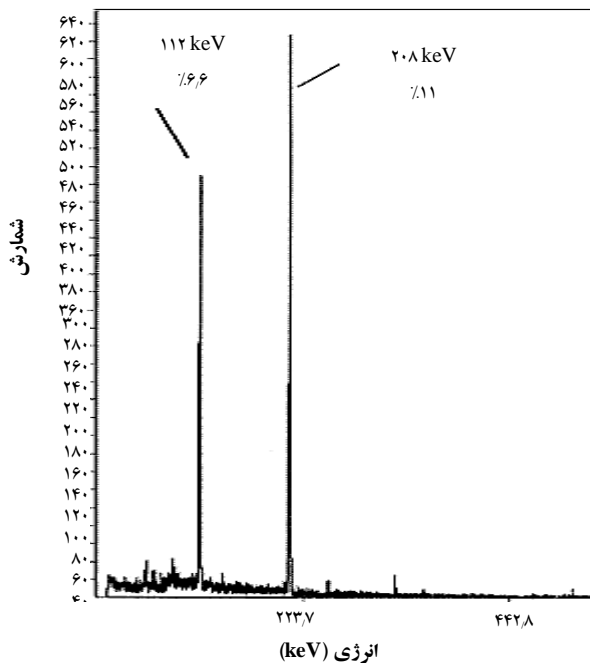
پرتوژایی ویژه  $^{177}\text{Lu}$  حاصل از پرتودهی نمونه با شار نوترون گرمایی  $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  به مدت ۷d در رآکتور تحقیقاتی تهران، حدود  $75 \pm 5 \text{ GBq/mg}$  به دست آمد.

طیف‌سنجی گامای نمونه‌ی نهایی به منظور بررسی خلوص هسته‌ی پرتوزا با استفاده از آشکارساز ژرمانیم فوق خالص (HPGe) متصل به یک تحلیل‌گر چندکاناله انجام شد. بعد از شمارش نمونه، دو قله‌ی نوری اصلی  $^{177}\text{Lu}$  با انرژی‌های  $112 \text{ keV}$  ( $6.6\%$ ) و  $208 \text{ keV}$  ( $11\%$ ) مشاهده شدند. خلوص هسته‌ی پرتوزای  $^{177}\text{Lu}$  تولید شده از پرتودهی اکسید لوتسیم بالاتر از  $99\%$  بود. طیف پرتوهای گامای  $^{177}\text{Lu}$  در شکل ۱ نشان داده شده است.

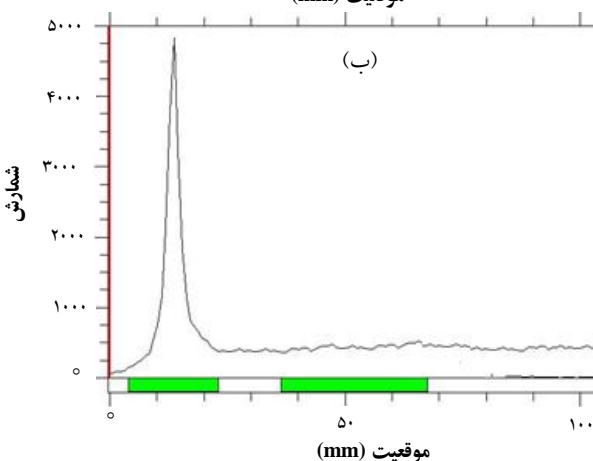
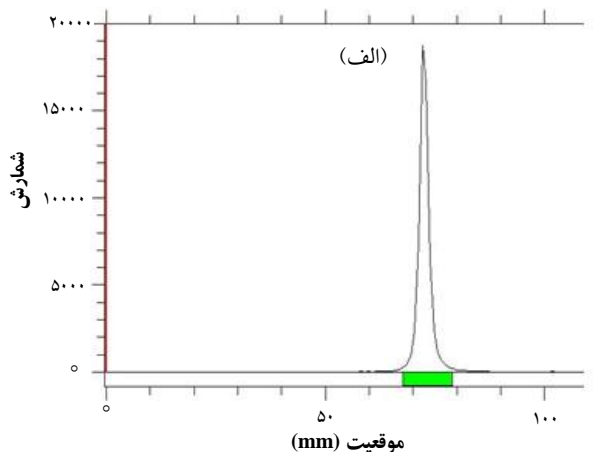
#### ۲.۳ نشان‌دارسازی، کنترل کیفی و توزیع زیست‌شناختی پادتن

##### مزدوج شده با $^{177}\text{Lu}$

کروماتوگرافی کاغذی [کاغذ واتمن شماره ۲، محلول  $1 \text{ mmol/l}$  از DTPA و قدرت اسیدی معادل  $5 \text{ mol/l}$ ] محلول نشان داد که بیش از  $98\%$  پرتوژایی در ابتدای کاغذ باقی ماند که مربوط به ترکیب نشان‌دار است. پادتن نشان‌دار در پایین کاغذ باقی ماند، در صورتی که گونه‌های دیگر به قسمت‌های بالاتر حرکت کردند. شکل ۲، کروماتوگرام لوتسیم آزاد و ترکیب نشان‌دار را نشان می‌دهد. هم‌چنین نتایج توزیع زیست‌شناختی  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab در موش‌های صحرایی سالم در شکل ۳ نشان داده شده است.



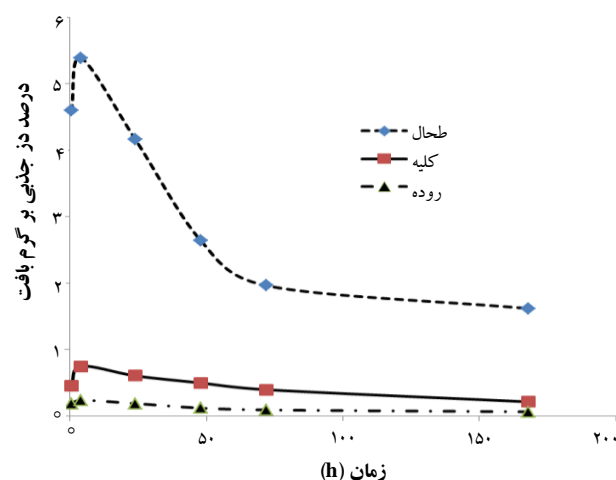
شکل ۱. طیف پرتوهای گامای  $^{177}\text{Lu}$ .



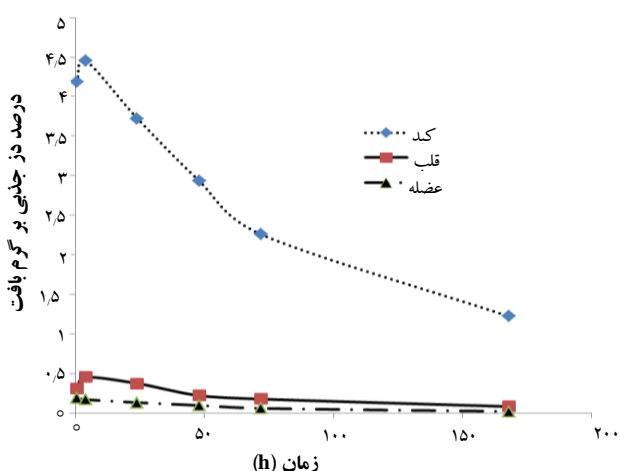
شکل ۲. کروماتوگرام  $^{177}\text{LuCl}_3$  (الف) و  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab (ب) (کاغذ واتمن شماره ۲ در DTPA با غلظت  $1 \text{ mol/l}$  و قدرت اسیدی معادل  $5 \text{ mol/l}$ ).

کاهش می‌یابد، هر چند مقدار آن در تمام زمان‌ها در این اندام‌ها نسبتاً بالا است. نتایج بررسی دز جذب شده در هر یک از اندام‌ها نشان می‌دهد که کبد و طحال به علت تجمع بالای پرتوزایی در سیستم رتیکولواندوتلیال، بیش‌ترین دز را دریافت می‌کنند. این نتایج با نتایج دزیمتری حاصل از بررسی پادتن‌های نشان‌دار با سایر رادیولانتانیدها در تطابق است [۱۶].

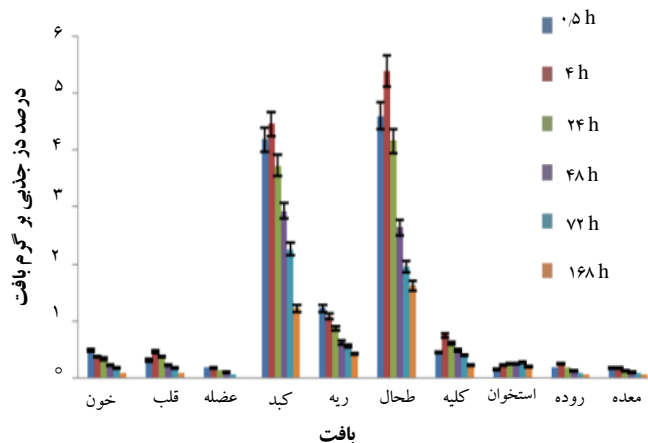
در نهایت باید یادآوری نمود که دز برآورد شده در این مطالعه، یک تخمین اولیه از دز جذبی ترکیب نشان‌دار لوتسیم- تراستوزومب است. برای تعیین میزان آسیب‌پذیری از دز تزریقی و میزان سمیت حاصل از آن، تزریق پرتوزایی‌های بالاتر و مطالعات طولانی مدت بر روی حیوانات برای بررسی میزان سمیت تأخیری دزهای درمانی لازم است [۱۷، ۱۸].



شکل ۳. درصد دز جذب شده در یکای جرم بافت‌های طحال، کلیه و روده‌ی موش‌های صحرائی سالم به صورت تابعی از زمان پس از تزریق دارو.



شکل ۴. درصد دز جذب شده در یکای جرم بافت‌های کبد، قلب و عضله‌ی موش‌های صحرائی سالم به صورت تابعی از زمان پس از تزریق دارو.



شکل ۴. نتایج توزیع زیست‌شناختی  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab در موش‌های صحرائی سالم.

### ۳.۲ محاسبات دزیمتری

شکل‌های ۴ تا ۶ نشان‌دهنده‌ی نحوه‌ی درصد دز جذب شده در یکای جرم هر اندام به صورت تابعی از زمان پس از تزریق  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab در بافت‌های مختلف موش‌های صحرائی سالم هستند که بر اساس آن، مقدار دز جذب شده در اندام‌های بدن انسان محاسبه، و در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد که بیش‌ترین دز دریافتی در کبد و طحال به ترتیب برابر، ۰/۹۵ و ۰/۸۹ mSv به ازای ۱ MBq تزریق ترتیب نشان‌دار به دست می‌آید.

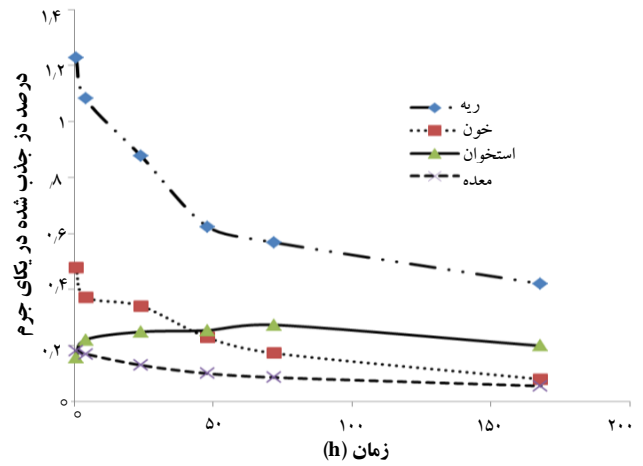
### ۴. نتیجه‌گیری

توزیع زیست‌شناختی ترکیب نشان‌دار لوتسیم- تراستوزومب حاکی از جذب بالای آن در طحال و در اندام‌های رتیکولواندوتلیال است که علت آن، تجمع نهایی لئوسیت‌های نوع B است. جذب فزاینده در طحال برحسب زمان به عنوان نتیجه‌ای از کاهش سلول‌های نوع B در گردش است، که به سرعت بعد از تجویز به پستانداران رخ می‌دهد. در حال حاضر این اثر روی انسان نشان داده شده است، که یک نشانه‌ی مهم درمان در بیماران لئومی است. در تمام بازه‌های زمانی پس از تزریق، پرتوزایی به طور عمده از خون حذف می‌شود که در توافق با دیگر پادتن‌های نشان‌دار است. این ترکیب مانند دیگر پروتئین‌های نشان‌دار، در کبد تجمع پیدا می‌کند. در مورد کبد و طحال، تجمع پادتن‌های نشان‌دار به طور عمده در ساعت‌های اولیه مشاهده می‌شود و پس از آن، پرتوزایی در این دو اندام



## پی نوشتها

1. Radioimmunotherapy
2. Monoclonal
3. Trace
4. Roche
5. Silena
6. DOTA-NHS: ۱، ۴، ۷، ۱۰ تترا آزاسیلکو دودکان- ۱، ۴، ۷، ۱۰- تترا استیک اسید مونو (N- هیدروکسی ساکسینیمید استر).
7. Size-Exclusion Chromatography



شکل ۶. درصد دز جذب شده در یکای جرم بافت‌های ریه، خون، استخوان و معده‌ی موش‌های صحرائی سالم به صورت تابعی از زمان پس از تزریق دارو.

جدول ۲. دز محاسبه شده‌ی هر یک از اندام‌های انسان پس از تزریق لوتسیم- تراستوزومب

دز جذب شده (mSv/MBq)	اندام
۰٫۰۱۳۳۸۶	فوق کلیه
۰٫۰۰۲۲۴۳	مغز
۰٫۰۰۲۷۸۴	پستان
۰٫۰۱۸۷۹۹	کیسه‌ی صفرا
۰٫۱۰۸۰۲۳	کولون نزولی
۰٫۰۰۴۷۴۳	روده‌ی کوچک
۰٫۰۱۷۴۵۰	معده
۰٫۰۰۵۸۶۴	کولون صعودی
۰٫۰۱۷۶۲۸	قلب
۰٫۱۸۱۹۷۶	کلیه‌ها
۰٫۹۴۸۶۵۴	کبد
۰٫۱۳۹۲۰۲	ریه‌ها
۰٫۰۳۰۵۰۲	عضله
۰٫۰۰۳۵۷۹	تخمندان‌ها
۰٫۰۱۳۰۴۳	لوزالمعده
۰٫۱۴۶۴۲۱	مغز قرمز استخوان
۰٫۳۴۳۴۷۲	سطح استخوان‌های قشری
۰٫۴۳۸۴۹۶	سطح استخوان‌های میله‌ای
۰٫۰۸۳۳۱۲	حجم استخوان‌های قشری
۰٫۲۱۱۷۲۳	حجم استخوان‌های میله‌ای
۰٫۸۸۳۱۸	طحال
۰٫۰۰۱۶۱۰	بیضه‌ها
۰٫۰۰۲۲۵۵	مثانه
۰٫۰۰۲۶۳۱	تیروئید
۰٫۰۰۲۹۵۸	رحم
۰٫۰۷۰۳۴۳	کل بدن





- [1] American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta, GA: (2009).
- [2] J. Baselga, L. Norton, J. Albanell, Y.M. Kim, J. Mendelsohn, Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts, *Cancer. Res.* **58** (1998) 2825–2831.
- [3] H.B. Muss, A.D. Thor, D.A. Berry, C-ErbB-2 Expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer, *N. Eng. J. Med.* **330** (1994) 1260–1266.
- [4] M.G. Stabin, M. Tagesson, S.R. Thomas, M. Ljungberg, S.E. Strand, Radiation dosimetry in nuclear medicine, applied radiation and isotopes, (1999) 5073-5087.
- [5] J.J. Bevelacqua, Internal Dosimetry Primer, radiation protection management, **22** (2005) No.5.
- [6] H. Uusijarvi, P. Bernhardt, Translation dosimetry results of preclinical radionuclide therapy to clinical situations: influence of photon irradiation. cancer biotherapy and radiopharmaceuticals, **22** (2007) No. 2.
- [7] S. Palm, R.M. Enmon, C. Matei, K.S. Kolbert, S. Xu, P.B. Zanzonico, R.L. Finn, J.A. Koutcher, S.M. Larson, G. Sgouros, Pharmacokinetics and Biodistribution of (86)Y-Trastuzumab for (90)Y dosimetry in an ovarian carcinoma model: correlative MicroPET and MRI, *J. Nucl. Med.* **44** (2003) 1148-1155.
- [8] T.A. Deterding, J.R. Voraw, C.K. Wang, D. Eshima, L. Eshima, R. Keil, E. Malveaux, C.D. Kilts, M.M. Goodman, J.M. Hoffman, Biodistribution and radiation dosimetry of the dopamine transporter, *ligand. J. Nucl. Med.* **42** (2001) 376-381.
- [9] A. Bahrami-Samani, M. Ghannadi-Maragheh, A.R. Jalilian, H. Yousefnia, J. Garousi, S. Moradkhani, Development of 153Sm-DTPA-rituximab for radioimmunotherapy, *NUKLEONIKA*, **54** (2009) 271–277.
- [10] S. Zolghadri, A.R. Jalilian, H. Yousefnia, A. Bahrami-Samani, S. Shirvani-Arani, M. Ghannadi-Maragheh, Radiochim. Preparation and quality control of 166Ho-DTPA-antiCD20 for radioimmunotherapy. *Acta* **99** (2011) 1–6.
- [11] S. Banerjee, T. Das, S. Chakraborty, G. Samuel, A. Korde, S. Sri-Vastava, M. Venkatesha, M.R.A. Pillai, 177Lu-DOTA-lanreotide: a novel tracer as a targeted agent for tumor therapy, *Nucl. Med. Biol.* **31** (2004) 753–759.
- [12] W.S. Snyder, M.R. Ford, G.G. Warner, S.B. Watson, "S" absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs, (1975) Nm/mird pamphlet No.11.
- [13] R.B. Sparks, B. Aydogan, Comparison of the effectiveness of some common animal data scaling techniques in estimating human radiation dose. Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium Oak Ridge, TN: Oak Ridge Associated Universities. (1996) 705–716.
- [14] OLINDA-Organ Level Internal Dose Assessment Code (Version 1.1), copyright Vanderbilt University, (2007).
- [15] Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values, ICRP PUBLICATION **89** (2002) 18.
- [16] E. Radfar, A.R. Jalilian, H. Yousefnia, A. Bahrami-Samani, M. Ghannad-Maragheh, A comparative study of preliminary dosimetry for human based on distribution data in rats with 111In, 90Y, 153Sm, and 177Lu labeled rituximab, *Nucl. Tech. Radiat. Protec.* **27** (2012) 144-151.
- [17] H.F. Van Brocklin, Radiopharmaceuticals for Drug Development: United States Regulatory Perspective, Current Radiopharmaceuticals, **1** (2008) 2-6.
- [18] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals (CDER), Pharmacology and Toxicology, (2011).