



بررسی پارامترهای مختلف بر بازده نشان‌دارسازی ترکیب نشان‌دار $[^{67}\text{Ga}]\text{Ga-phytate}$ و برآورد دز جذبی آن در انسان بر اساس داده‌های موش

زینب بیات^۱، نسیم وحیدفر^۲، الهام سعیدزاده^{*۱}، مهدی صادقی^۲، سعید فرزانه فر^۲
۱. گروه مهندسی هسته‌ای، مهندسی پرتو پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، صندوق پستی: ۱۴۵۱۵-۷۷۵، تهران - ایران
۲. گروه پزشکی هسته‌ای، بیمارستان ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، صندوق پستی: ۱۴۱۹۷۳۳۱۳۳، تهران - ایران
۳. گروه فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، کدپستی: ۱۴۱۵۵-۶۱۸۳، تهران - ایران

*Email: esaeedzadeh@srbiau.ac.ir

مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۲۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۲/۲۳

چکیده

لنفوسینتی گرافی یکی از رایج‌ترین و مهم‌ترین روش‌های شناسایی تشخیص زود هنگام سرطان پستان در دنیا می‌باشد. از بین رادیوداروهای رایج برای این منظور $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-phytate}$ نتایج قابل توجهی در تشخیص لنف نودهای درگیر متاستاتیک آگزیلاری قبل از جراحی سرطان پستان را نشان داده است. نظر به این که نیمه‌عمر رادیونوکلوئید ^{67}Ga بیش‌تر از $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (۷۸٫۲۵ ساعت در مقایسه با ۶ ساعت) است تولید و ارائه رادیوداروی جایگزین $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-phytate}$ که شامل رادیونوکلوئید ^{67}Ga باشد از نظر امکان افزایش بازه زمانی مطالعاتی و انجام پروسه جراحی بسیار حایز اهمیت خواهد بود. در این مطالعه فیتیک اسید با ^{67}Ga نشان‌دار شد. خلوص رادیوشیمیایی رادیوداروی حاصل با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک رادیواکتیو ۹۹٪ محاسبه گردید. پایداری ترکیب حاصل در سرم خون انسانی بسیار رضایت‌بخش و در طول سه روز بیش از ۸۹٪ برآورد گردید. در مطالعات پیش‌بالینی نشان داده شد روش دفع رادیودارو عمدتاً کلیوی می‌باشد. نهایتاً دزیمتری تخمینی انسانی بر اساس داده‌های پیش‌بالینی مورد بررسی قرار گرفت.

کلیدواژه‌ها: لنفوسینتی گرافی، رادیودارو، سرطان پستان، غدد لنفاوی

Investigating various parameters on the labeling efficiency of $[^{67}\text{Ga}]\text{Ga-phytate}$ and its absorbed dose estimation in humans based on mouse data

Z. Bayat¹, N. Vahidfar², E. Saeedzadeh^{*1}, M. Sadeghi³, S. Farzanefar²

1. Medical Radiation Engineering Department, Science and Research Branch, Islamic Azad University, P.O.Box: 14515-775, Tehran - Iran
2. Department of Nuclear Medicine, Vali-Asr Hospital, Tehran University of Medical Sciences, P.O.Box: 1419733133, Tehran - Iran
3. Medical Physics Department, Iran University of Medical Sciences, Postal code: 14155-6183, Tehran-Iran

Research Article

Received 17.1.2023, Accepted 13.5.2023

Abstract

One of the most significant and common methods for early detection of breast cancer in the world is lymphoscintigraphy. In clinical trials, $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-phytate}$ has shown remarkable results for the detection of metastatic axillary lymph nodes prior to surgery. It is expected that the introduction and development of an appropriate alternative radiopharmaceutical including ^{67}Ga for lymphoscintigraphy will be an important deal in the clinic as the half-life of ^{67}Ga is longer than that of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (78.25 hours versus 6 hours). Radiolabeling of phytic acid with ^{67}Ga is conducted in this study. Based on radioactive thin layer chromatography (RTLC), the radiochemical purity (RCP) was estimated at >99%. The final product represented satisfactory stability under human serum conditions, which was calculated to be greater than 89% during 3 days of study. Pre-clinical studies confirmed the urinary system as the main excretion route for radiopharmaceuticals. A human estimation dosimetry study based on preclinical data was also presented.

Keywords: Lymphoscintigraphy, Radiopharmaceutical, Breast cancer, Lymph nodes



۱. مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین انواع سرطان در زنان بوده که تشخیص زودهنگام آن می‌تواند نقش بسیار مهمی را در مدیریت این بیماری ایفا نماید. پزشکی هسته‌ای نقش منحصر به فردی در تشخیص زودهنگام سرطان پستان از طریق ابزارهای تشخیص مدرن دارد [۱]. هرچند سرطان پستان اولیه پاسخ به درمان حدود ۷۰-۸۰٪ را نشان می‌دهد، متأسفانه درمان این سرطان در مراحل پیشرفته از طریق روش‌های فعلی امکان‌پذیر نبوده [۲] و این بدخیمی یکی از علل اصلی مرگ و میر زنان سراسر جهان است [۳].

به طور کلی غدد لنفاوی به عنوان اولین محل‌های ایجاد متاستاز در سرطان پستان بوده و غدد لنفاوی زیر بغل^۱ به عنوان مهم‌ترین غدد لنفاوی در ارزیابی سرطان پستان شناخته می‌شوند [۴]. بنابراین، یکی از مطمئن‌ترین روش‌ها برای ارزیابی و مرحله‌بندی سرطان پستان ارزیابی غدد لنفاوی زیر بغل است [۵]. هرچند روش‌هایی هم‌چون جراحی یا بیوپسی در ارزیابی و تشخیص متاستازها در غدد لنفاوی با مشکلاتی همراه است، تصویربرداری هسته‌ای به عنوان روشی غیرتهاجمی، تشخیص آسان متاستازهای غدد لنفاوی را فراهم می‌سازد.

در میان عوامل مؤثر در انتقال ذرات به غدد لنفاوی جهت تصویربرداری از آن، نشان داده شده است که اندازه ذرات مؤثرترین عامل در انتقال و تجمع ذرات می‌باشد [۶]. اسید فیتیک توانایی شلاته کردن یون‌های فلزی چند ظرفیتی را داشته و لذا ترکیب تکنسیم-۹۹m- فیتات به عنوان یک رادیوداروی تشخیصی برای سرطان پستان استفاده می‌شود که نتایج قابل توجهی را در مطالعات بالینی از خود نشان داده است [۷-۸].

مقدار دز جذب شده پرتو (انرژی بر جای گذاشته شده در واحد جرم) که برحسب Gy (J/kg) بیان می‌شود، نه تنها برای ارزیابی خطرات مربوط به تجویز رادیوداروها، بلکه برای تعیین حداکثر مقدار قابل قبول تجویز نیز باید در نظر گرفته شود [۹]. برای این منظور، دز تابش داخلی پزشکی^۲ (MIRD) به عنوان یک روش پایه و شناخته شده، برای محاسبه دز جذبی در نظر گرفته شده است. با این حال، امروزه منابعی جدیدتر مانند منبع ارزیابی دز تابشی^۳ (RADAR) برای این منظور در دسترس هستند [۱۰].

با توجه به محدودیت‌های ترکیب تکنسیم-۹۹m- فیتات در زمان تصویربرداری از یکسو و ویژگی‌های فیزیکی گالیوم-۶۷ [نیمه‌عمر ۷۸/۲۵ ساعت؛ گسیل گاماها با انرژی ۹۳ کیلو الکترون ولت (۳۹٪)؛ ۱۸۴ کیلو الکترون ولت (۲۱٪)؛ ۲۹۶ کیلو الکترون ولت (۲۲٪)؛ ۳۷۸ کیلو الکترون ولت (۷٪)] از سوی دیگر اخیراً در مطالعه‌ای ترکیب گالیوم-۶۷- فیتات به عنوان ترکیبی مناسب جایگزین تکنسیم-۹۹m- فیتات پیشنهاد گردیده که نتایج تصویربرداری آن در خرگوش بسیار نویدبخش بوده است [۱۱].

در این مطالعه، به منظور تکمیل مطالعات پیش‌بالینی ترکیب نوین گالیوم-۶۷- فیتات، این ترکیب نشاندار در شرایط بهینه نشاندارسازی تهیه شده و پس از انجام مراحل کنترل کیفی و مطالعات پایداری به موش‌های سالم تزریق گردید و توزیع زیستی ترکیب نشاندار در موش مورد مطالعه قرا گرفت. نهایتاً با استفاده از روش RADAR، دز اندام مختلف انسان بر اساس داده‌های توزیع زیستی موش تخمین زده شد.

۲. روش کار

۱۲. مواد و تجهیزات

کلرید گالیوم غنی شده با خلوص بیش از ۹۵٪ از گروه جداسازی پرتوهای یونی (پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، تهران، ایران) و کیت سرد فیتات از شرکت پارس ایزوتوپ (تهران، ایران) تهیه شد. تولید گالیوم-۶۷ توسط سیکلوترون ۳۰ مگا الکترون ولتی (Cyclone-۳۰، IBA) انجام شد.

همه مواد شیمیایی دارای درجه شیمیایی خالص بودند و حلال‌های HPLC به عنوان درجه HPLC مورد استفاده قرار گرفت. محاسبات بر اساس پیک‌های ۹۳، ۱۸۴ و ۲۹۶ کیلو الکترون ولت گالیوم-۶۷ انجام شد. در این تحقیق کلیه مواد شیمیایی از سازمان انرژی اتمی تهران و بیمارستان امام خمینی تهران تهیه شدند. رادیوکروماتوگرافی با استفاده از دستگاه اسکتر ۲۴۱۹ RTLC، ساخت کشور ایران، انجام شد. تمام اندازه‌گیری‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (میانگین $\pm$ انحراف معیار) گزارش شده و نتایج با استفاده از آزمون t-student تجزیه و تحلیل شد. معنی‌داری آماری $p > 0.05$ تعریف شد. مطالعات حیوانی مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (ویرایش هشتم)، انتشارات SAGE انگلستان: لندن، انگلستان انجام شد.

1. Axillary Lymph Nodes
2. Medical Internal Radiation Dose (MIRD)
3. Radiation Dose Assessment Resource



از گاز CO_2 در ۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت در گروه‌های سه تایی پس از تزریق قربانی شدند. سپس اندام‌های موش شامل: خون، کبد، طحال، کلیه‌ها، قلب، ماهیچه، استخوان و لنف خارج، با نرمال سالین شستشو و وزن شده و اکتیویته آن‌ها با آشکارساز HPGe اندازه‌گیری و اکتیویته بافت (A) توسط آشکارساز HPGe مطابق با رابطه (۱) محاسبه شد [۱۲]:

$$A = \frac{N}{\epsilon \gamma t_s k_p k_r k_a k_d k_e k_f k_g k_h} \quad (1)$$

که در آن ϵ بازده آشکارساز در انرژی فوتوپیک، γ احتمال انتشار فوتوپیک، t_s زمان زنده جمع‌آوری طیف نمونه برحسب ثانیه، k_1, k_2, k_3, k_4, k_5 و k_6 فاکتورهای اصلاحی به ترتیب برای واپاشی هسته از زمان جمع‌آوری نمونه برای شروع اندازه‌گیری، واپاشی هسته در طول دوره شمارش، خود تضعیفی در نمونه اندازه‌گیری‌شده، از دست دادن پالس‌ها به دلیل جمع‌بندی تصادفی و همرویدادی هستند. N سطح پیک خالص تصحیح شده فوتوپیک مربوطه بوده که به صورت زیر محاسبه می‌گردد:

$$N = N_s - (t_s/t_b)N_b \quad (2)$$

جایی که N_s سطح پیک خالص در طیف نمونه است، N_b سطح پیک خالص مربوطه در طیف زمینه و t_s زمان زنده جمع‌آوری طیف زمینه برحسب ثانیه است.

ID/g % هر اندام با استفاده از رابطه (۳) محاسبه شد. این کمیت به عنوان فعالیت خالص (تصحیح برای پس‌زمینه) هر اندام تقسیم بر فعالیت تزریقی (کل) و جرم اندام (gr) تعریف می‌شود:

$$ID / g\% = \left(\frac{Activity_{Organ}}{Activity_{Total}} \right) \times 100 / m_{Organ} \quad (3)$$

۶.۲ محاسبه فعالیت انباشته برای اندام‌های حیوانات
فعالیت انباشته شده در مقابل زمان برای اندام‌های مختلف حیوانات مطابق با معادله (۴) ترسیم شد:

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt \quad (4)$$

جایی که $A(t)$ اکتیویته هر اندام در زمان t است. منحنی‌ها با برازش دنباله هر منحنی به منحنی تک نمای با ضریب نمایی برابر با ثابت واپاشی فیزیکی رادیونوکلئید گالیوم-۶۷ تا بی‌نهایت تعمیم داده شدند. در حالی که اکتیویته خون در

۲.۲ تهیه رادیونوکلئید گالیوم-۶۷

رادیوایزوتوپ گالیوم-۶۷ تولید شده از بمباران روی-۶۸ غنی شده در واکنش هسته‌ای $^{68}Zn(p,n)^{67}Ga$ در سیکلوترون ۳۰ مگاالکترون ولتی بخش سیکلوترون مرکز تحقیقات سلامت و کشاورزی البرز در فرم کلراید تهیه شد. خلوص رادیونوکلیدی محلول کلراید گالیوم-۶۷ توسط آشکارساز HPGe بررسی گردید. خلوص رادیوشیمیایی کلراید گالیوم-۶۷ به روش رادیوکروماتوگرافی لایه نازک در حضور حلال سیتریک اسید ۰/۱ مولار به عنوان فاز متحرک بر روی کاغذ واتمن شماره ۲ با ابعاد $12 \times 1 \text{ cm}$ و سیلیکاژل به ترتیب به عنوان فاز ثابت کروماتوگرافی بررسی گردید. کاغذهای کروماتوگرافی با دستگاه TLC اسکنر قرائت گردید. خلوص شیمیایی محلول نهایی نیز جهت اطمینان از عدم حضور یون‌های روی و مس انجام گرفت.

۳.۲ تهیه و کنترل کیفی گالیوم-۶۷- فینات

نشان‌دارسازی فینات با افزودن کلرید گالیوم-۶۷ (۷۴ مگابکرل) به محلول اسید فیتیک (۱۵ میکرومولار، ۱۰ میلی‌گرم) در ۱ میلی‌لیتر آب انجام شد. خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نشان‌دار در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد و در زمان‌های ۱، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۳۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت. تمام آزمایشات در مقیاس آزمایشگاهی انجام شد و سه بار ($n=3$) تکرار گردید. از آنجایی که pH محصول نهایی در شرایط اسیدی بود، از $NaHCO_3$ (۰/۱ M) برای تنظیم pH=۶-۷ استفاده گردید. خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نهایی با استفاده از روش رادیوکروماتوگرافی لایه نازک (RTLC) انجام گرفت. برای این منظور از اسید سیتریک ۰/۱ مولار به عنوان فاز متحرک و از کاغذ سیلیکاژل به عنوان فاز ثابت استفاده شد.

۴.۲ مطالعات پایداری

نمونه‌ای از کمپلکس‌های نشان‌دار شده نهایی (۳۷ MBq) در شرایط استاندارد به مدت چهار روز در سالین بافر فسفات (PBS) و در محیط سرم انسانی (۵۰۰ میکرولیتر سرم انسانی تازه) نگهداری و سپس خلوص رادیوشیمیایی با استفاده از روش RTLC در بازه‌های زمانی ۸، ۲۴، ۴۸، ۷۲ ساعت با استفاده از اسید سیتریک ۰/۱ مولار به عنوان فاز متحرک و از کاغذ سیلیکاژل به عنوان فاز ثابت اندازه‌گیری شد.

۵.۲ توزیع بیولوژیکی گالیوم-۶۷- فینات در موش

۱/۸۵ مگابکرل از ترکیب نشان‌دار به صورت زیر جلدی به ۹ موش سالم از نوع رت صحرایی ویستار تزریق شد. موش‌ها (با استفاده



که در آن، H_T دز معادل برای هر اندام است و W_T فاکتور وزنی بافت [۱۷] است. این فاکتور از مقدار گزارش شده در ICRP ۱۰۳ به دست می‌آید. دز مؤثر برحسب سیورت (Sv) بیان می‌شود.

$$H_T = \sum_R W_R D_{T,R} \quad (۹)$$

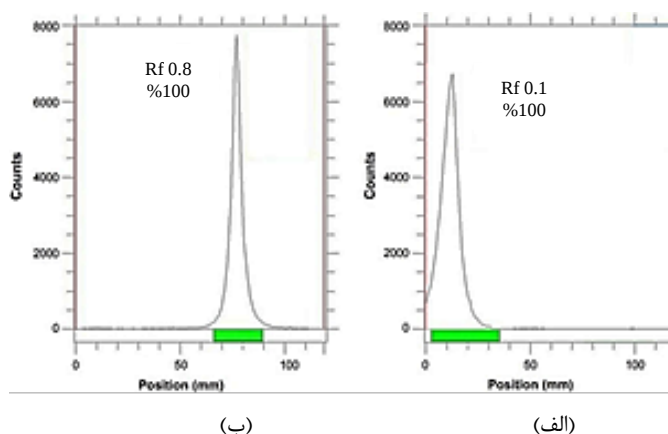
۳. نتایج و بحث

۱.۳ تهیه و کنترل کیفی گالیم-۶۷-فیتات

طیف گامای گالیم-۶۷ جهت بررسی میزان وجود سایر رادیونوکلئیدها، به وسیله آشکارساز HPGe به مدت ۳۰۰ ثانیه تهیه و ثبت گردید، که نتایج حاصل از طیف گامای گالیم-۶۷ نشان‌دهنده خلوص رادیونوکلئیدی بسیار بالای محصول نهایی (بیش از ۹۹/۹٪) می‌باشد.

خلوص رادیوشیمیایی گالیم-۶۷ به روش کروماتوگرافی لایه نازک توسط حلال سیتریک اسید ۰/۱ مولار به عنوان فاز متحرک و کاغذ سیلیکاژل به طور جداگانه به عنوان فاز ثابت کروماتوگرافی بررسی گردید (شکل ۱).

همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است گالیم-۶۷ آزاد در فاز متحرک سیتریک اسید ۰/۱ مولار و فاز ثابت کاغذ سیلیکاژل به سمت بالای کاغذ مهاجرت می‌کند. در این شرایط کاتیون Ga^{3+} با DTPA تشکیل کمپلکس داده و پارتیکل‌های گالیم در منطقه لکه‌گذاری و $Rf=0.1-0.0$ ثابت خواهند ماند و کمپلکس حاصل به منطقه جبهه حلال $Rf=0.9-1.0$ مهاجرت می‌نماید. انجام این تست حدوداً ۵ دقیقه زمان برد و نمودار حاصل از این تست به شرح زیر می‌باشد (شکل ۲).



شکل ۱. کروماتوگرام گالیم-۶۷ آزاد در فاز متحرک مخلوط آمونیم استات ۱۰٪: متانول با نسبت (۱:۱) بر روی سیلیکاژل (الف) و کروماتوگرام گالیم-۶۷ آزاد در سیتریک اسید ۰/۱ مولار به عنوان فاز متحرک و فاز ثابت کاغذ سیلیکاژل شماره ۲ (ب).

$t=0$ به عنوان مقدار کل فعالیت تزریقی در نظر گرفته شد، اکتیویته سایر اندام‌ها در آن زمان صفر در نظر گرفته شد.

۷.۲ ارزیابی اکتیویته انباشت برای اندام‌های انسان

از روش برون‌یابی جرمی جهت تبدیل اکتیویته انباشت اندام‌های حیوانی به اکتیویته انباشت اندام‌های انسان استفاده شد (معادله ۵) [۱۳].

$$\tilde{A}_{Human\ organ} = \tilde{A}_{Animal\ organ} \times \frac{Organ\ mass_{Human} / Body\ mass_{Human}}{Organ\ mass_{Animal} / Body\ mass_{Animal}} \quad (۵)$$

برای برون‌یابی از میانگین وزن استاندارد برای هر اندام انسانی استفاده شد [۱۴].

۸.۲ محاسبه دز جذب شده معادل

فرمول‌بندی RADAR (معادله ۶) جهت برآورد دز جذب شده در اندام‌های انسان بر اساس داده‌های توزیع زیستی در موش استفاده شد [۱۵].

$$D = \tilde{A} \times DF \quad (۶)$$

که در آن، $\tilde{A}$ اکتیویته انباشت برای هر اندام انسان است، و DF فاکتور دز است که به صورت معادله (۷) تعریف می‌گردد:

$$DF = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i}{m_t} \quad (۷)$$

در این معادله، n_i احتمال تابش با انرژی E_i (MeV) ساطع شده در هر گذار هسته‌ای، ϕ_i کسری از انرژی ساطع شده است که در اندام هدف جذب می‌شود، m_t جرم اندام هدف (برحسب کیلوگرم) و k ضریب نرمال‌سازی است. در این تحقیق، از DF ‌های ارائه شده در نرم‌افزار OLINDA/EXM [۱۶] برای محاسبه دز جذب شده در اندام‌های انسان استفاده شد.

۹.۲ محاسبه دز مؤثر

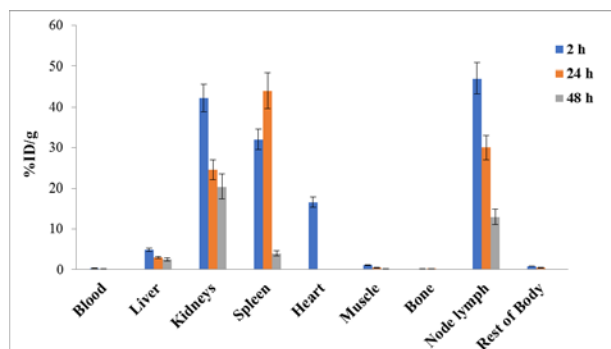
دز مؤثر (E) با استفاده از رابطه (۸) به شرح زیر محاسبه شد:

$$E = \sum_T W_T H_T \quad (۸)$$



جدول ۱. واکنش‌های انجام شده و نتایج حاصل

مواد و شرایط واکنش	فیتیک اسید (g)	سدیم بی‌کربنات (M)	دما (°C)	pH	مدت زمان واکنش (min)	راندمان (%)
۱	۸	۰٫۲	۸۰	۵-۴	۶۰	۷۶
۲	۸	۰٫۲	۸۰	۷-۶	۶۰	۸۵
۳	۱۰	۰٫۲	۱۰۰	۷-۶	۳۰	۸۶
۴	۱۰	۰٫۱	۱۰۰	۷-۶	۳۰	۹۹
۵	۱۰	۰٫۱	۱۰۰	۵-۴	۶۰	۷۵
۶	۱۰	۰٫۲	۱۰۰	۵-۴	۳۰	۷۰
۷	۱۰	۰٫۲	۱۰۰	۷-۶	۳۰	۸۹

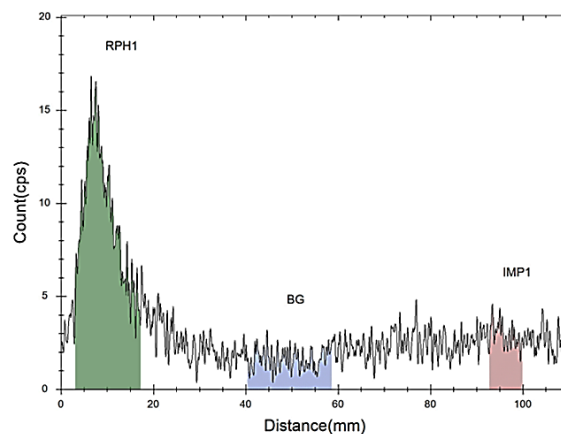


شکل ۳. توزیع زیستی ترکیب نشان‌دار گالیم-۶۷-فیتات در موش‌های سالم.

۴.۲ بررسی توزیع زیستی گالیم-۶۷-فیتات در موش

جهت بررسی توزیع زیستی ۱/۸۵ مگابکرل از ترکیب نشان‌دار به صورت داخل ورید دمی به موش‌های سالم تزریق شد. درصد دز تزریقی در هر گرم از اندام موش پس از تزریق کمپلکس تعیین شد. ID/g با استفاده از رابطه (۳) برای هر اندام تعیین شد.

همان‌طور که داده‌های توزیع زیستی نشان می‌دهند بیش‌ترین تجمع اکتیویته باقی مانده در بدن موش در لنف‌ها می‌باشد که با گذشت زمان از تجمع اکتیویته در لنف‌ها کاسته می‌شود. همچنین جذب بالای کلیه‌ها و جذب پایین در دستگاه گوارش در ساعت‌های مختلف پس از تزریق ترکیب نشان‌دار نشان می‌دهد که مجاری اداری مسیر اصلی دفع ترکیب نشان‌دار است. رادیوداروی فیتیت در تزریق وریدی به دلیل تشکیل کلوئید در بستر جریان خون به سمت کبد جریان می‌یابد و توسط سیستم رتی‌کولوئندوتلیال به دام افتاده و دفع آن اکثراً از طریق سیستم کبد صورت می‌گیرد، از آن‌جا که تزریق انجام شده در این پژوهش به صورت زیرجلدی می‌باشد، میزان جذب رادیودارو در کبد کاهش یافته، جذب از طریق سیستم لنفاوی صورت گرفته و نهایتاً در روند متابولیسم از بدن دفع می‌گردد. مقادیر نسبت تجمع اکتیویته در اندام هدف (گره لنفاوی) به اندام غیرهدف در جدول ۲ آورده شده است.



شکل ۲. کروماتوگرام گالیم-۶۷-فیتات گالیم-۶۷ آزاد (راست) و گالیم-۶۷-فیتات (چپ) در فاز متحرک در سیتریک اسید ۰٫۱ مولار به عنوان فاز متحرک و کاغذ سیلیکاژل.

نتایج حاصل از بررسی خلوص شیمیایی محصول نهایی نشان داد که میزان قابل قبول 0.1 ppm از هر دو یون می‌باشد. که کمتر از 1 ppm بوده که علاوه بر آن‌که در حد مجازست، مشکل جدی را برای نشان‌دارسازی ایجاد نمی‌کند.

۲.۳ تهیه و کنترل کیفی گالیم-۶۷-فیتات

برای تعیین بهترین بازده نشان‌دارسازی با گالیم-۶۷، فرایند نشان‌دارسازی در شرایط گوناگون تکرار شد. نتایج حاصل از تأثیر پارامترهای تأثیرگذار شامل غلظت، دمای واکنش، pH واکنش و مدت زمان واکنش در جدول ۱ آورده شده است. شرایط بهینه نشان‌دارسازی بدین صورت تعیین گردید:

فیتیک اسید: ۱۰ میلی گرم، غلظت سدیم بی‌کربنات: ۰٫۱ مولار، دمای واکنش: ۱۰۰ درجه سانتی گراد، pH واکنش: ۷-۶ و مدت زمان واکنش: ۳۰ دقیقه.

خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نشان‌دار گالیم-۶۷-فیتات محصول نهایی با استفاده روش RTLC مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۳). داده‌های به‌دست آمده از اسپکترومتری نشان داد در این تولید، خلوص رادیونوکلیدی بالاتر از ۹۹٪ بوده است.

۳.۳ مطالعات پایداری

پایداری ترکیب نشان‌دار با نگهداشتن آن در دمای اتاق و در حضور سرم انسانی (۳۷ درجه سانتی‌گراد) در بازه‌های زمانی مختلف با تعیین خلوص رادیوشیمیایی مورد مطالعه قرار گرفت. در مطالعه میزان پایداری کمپلکس در دمای اتاق و در سرم خون انسانی خلوص رادیوشیمیایی کمپلکس در بازه‌های زمانی متفاوت به وسیله ITLC بررسی گردید. نتایج مطالعه پایداری ترکیب نشان‌دار، نشان داد که این ترکیب حتی پس از ۴۸ ساعت در دمای اتاق و در سرم خون انسان همچنان خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۸۹٪ خواهد داشت.



جدول ۳. دز مؤثر اندام‌های مختلف انسان پس از تزریق گالیوم-۶۷- فیتات

اندام هدف	دز جذب شده (mGy/MBq)	W_t	دز مؤثر (mSv/MBq)
آدرنال	۰٫۱۵۷	۰٫۰۰۸	۰٫۰۰۱
مغز	۰٫۰۰۴	۰٫۰۱	۰
کیسه صفرا	۰٫۱۷۷	۰٫۰۰۸	۰٫۰۰۱
روده بزرگ	۰٫۵۹۷	۰٫۱۲	۰٫۰۰۷
روده کوچک	۰٫۰۵۷	۰٫۰۰۸	۰
قلب	۰٫۰۸۹	۰٫۰۰۸	۰
غدد لنفاوی	۲٫۹۲۴	۰٫۰۵	۰٫۱۴۶
معدة	۰٫۰۹۸	۰٫۱۲	۰٫۰۱۱
کلیه	۱٫۹۴۹	۰٫۰۰۸	۰٫۰۱۵
کبد	۰٫۳۷۰	۰٫۰۴	۰٫۰۱۴
ریه	۰٫۰۵۵	۰٫۱۲	۰٫۰۰۶
مغز استخوان	۰٫۰۴۶	۰٫۱۲	۰٫۰۰۵
استخوان	۰٫۰۲۹	۰٫۰۱	۰
طحال	۲٫۴۶۴	۰٫۰۰۸	۰٫۰۱۹
تیروئید	۰٫۰۲۱	۰٫۰۴	۰
کل بدن	۰٫۰۷۹	۰٫۰۴	۰٫۰۰۳

ارزیابی ریسک مرتبط با تجویز رادیوداروها موضوع مهمی است که باید برای تعیین میزان بهینه اکتیویته تجویز شده در نظر گرفته شود. ارزیابی دز جذب شده اندام انسان بر اساس داده‌های حیوانات یک پیش‌نیاز و اولین قدم متداول سازگار با توصیه‌های ۶۲ ICRP است.

گالیوم-۶۷ یک رادیوایزوتوپ جذاب با خواص فیزیکی مناسب برای تصویربرداری به روش SPECT بوده که آن را گزینه‌ای مطلوب برای توسعه رادیوداروهای نوین می‌سازد.

در نهایت، نتایج ارزیابی دز نشان می‌دهد که اکثر ارگان‌ها دز نسبتاً بالایی را دریافت ننموده و دز معادل و مؤثر در انسان پس از تزریق ترکیب نشاندار گالیوم-۶۷-فیتات به ترتیب $۱٫۹۴۹۶۲۹ \text{ mGy/MBq}$ و $۰٫۱۵۵۹ \text{ mSv/MBq}$ برآورد شد.

۴. نتیجه‌گیری

ترکیب نشاندار گالیوم-۶۷-فیتات ترکیبی نوین بوده که می‌تواند به طور بالقوه برای تصویربرداری از گره‌های لنفاوی به روش SPECT استفاده شود. در این مطالعه، پس از تولید ترکیب نشاندار گالیوم-۶۷-فیتات با خلوص رادیوشیمیایی بیش از ۹۹ درصد در شرایط بهینه، توزیع زیستی ترکیب در موش‌های سالم بررسی شد. نتایج نشان داد که ترکیب نشاندار تجمع بالایی در گره‌های لنفاوی و در کلیه‌ها دارد. جذب بالای این ترکیب نشاندار در گره‌های لنفاوی در مقایسه با سایر اندام‌های غیرهدف، نشان می‌دهد که ترکیب نشاندار گالیوم-۶۷-فیتات یک عامل با پتانسیل بسیار بالا برای تصویربرداری SPECT

۵.۳ محاسبه فعالیت انباشته

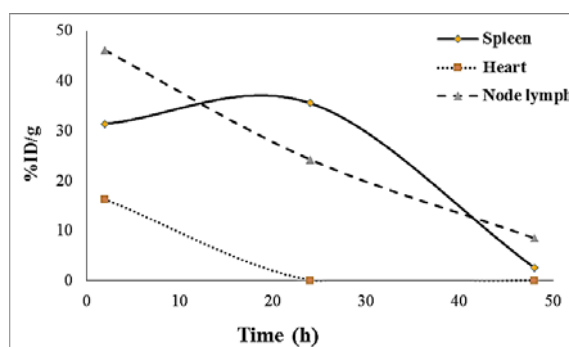
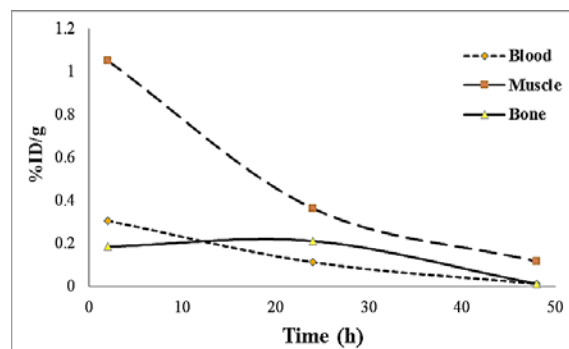
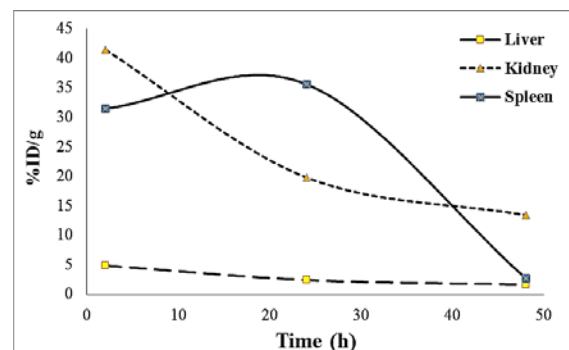
جهت محاسبه فعالیت انباشته هر یک از اندام موش منحنی‌های تصحیح نشده به واپاشی برای اندام اصلی موش پس از تزریق ترکیب نشاندار رسم شد (شکل ۴).

۶.۳ محاسبه دز معادل و مؤثر

دز جذب شده اندام مختلف انسان پس از تزریق ترکیب نشاندار گالیوم-۶۷-فیتات با استفاده از فرمول‌بندی RADAR بر اساس داده‌های توزیع زیستی موش برآورد شد (جدول ۳).

جدول ۲. مقادیر نسبت تجمع اکتیویته در اندام هدف/غیرهدف در ساعت‌های مختلف پس از تزریق

نسبت تجمع در لث به	۲ ساعت	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت
خون	۱۵۱	۲۱۴/۳	۶۵۰
کبد	۹٫۵	۱۰٫۱	۵٫۲
کلیه	۱٫۱	۱٫۲	۰٫۶۳
ماهیچه	۴۳٫۹	۶۶٫۶	۷۲٫۲



شکل ۴. منحنی‌های تصحیح نشده به واپاشی برای اندام اصلی موش پس از تزریق ترکیب نشاندار گالیوم-۶۷-فیتات.



8. Moslehi M, Shanei A, Hakimian S.M.R, Mahmoudi G, BaradaranGhahfarokhi M. ^{99m}Tc -phytate lymphoscintigraphy for detection of sentinel node: preliminary results of the first year's clinical experience in Isfahan Iran. *J. Med. Signals Sens.* 2015;5(1):69.
9. Stabin M.G, Tagesson M, Thomas S.R, Ljungberg M, Strand S.E. Radiation dosimetry in nuclear medicine. *Appl Radiat Isot.* 1999;50:73-87.
10. Stabin M.G, Siegel J.A. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. *Health Phys.* 2003;85:294-310.
11. Bayat Z, Saeedzadeh E, Vahidfar N, Sadeghi M, Farzenefar S, Daha F.J, Salehi Y. Preparation and validation of ^{67}Ga -phytate kit and Monte Carlo dosimetry: an effort toward developing an impressive lymphoscintigraphy tracer. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry.* <https://doi.org/10.1007/s10967-021-08183-z>.
12. Yousefnia H, Zolghadri S, Jalilian A.R, Tajik M, Ghannadi-Maragheh M. Preliminary dosimetric evaluation of ^{166}Ho -TTHMP for human based on biodistribution data in rats. *Appl Rad Iso.* 2014;94: 260-265.
13. Sparks R.B, Aydogan B. Comparison of the Effectiveness of Some Common Animal Data Scaling Techniques In Estimating Human Radiation Dose. *TN (United States): Oak Ridge Associated Universities.* 1999.
14. Yousefnia H, Zolghadri S, Jalilian A.R, Tajik M, Ghannadi-Maragheh M. Preliminary dosimetric evaluation of $(166)\text{Ho}$ -TTHMP for human based on biodistribution data in rats. *Appl Radiat Isot.* 2014;94:260-265.
15. Shanehsazzadeh S, Yousefnia H, Jalilian A.R, Zolghadri S, Lahoot A. Estimated human absorbed dose for $(68)\text{Ga}$ -ECC based on mice data: Comparison with $(67)\text{Ga}$ -ECC. *Ann Nucl Med.* 2015;29:475-81.
16. Stabin M.G, Sparks R.B, Crowe E. OLINDA/EXM: The second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J. Nucl Med.* 2005;46:1023-1027.
17. Brenner D.J. Effective dose: A flawed concept that could and should be replaced. *Br. J. Radiol.* 2008;81:521-523.

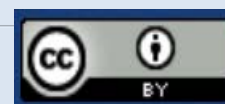
غدد لنفاوی است. دز مؤثر انسان نیز بر اساس داده‌های موش بر اساس روش RADAR برآورد شد نشان داد که این ترکیب نشاندار از نظر پرتوی نسبتاً ایمن بوده و دز قابل توجهی را در بدن و اندام‌های مختلف بر جای نمی‌گذارد.

مراجع

1. Evangelista L, Rita Cervino A. Nuclear imaging and early breast cancer detection. *Curr Radiopharm.* 2014;7(1):29-35.
2. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. (Primer) *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;66.
3. Vahidfar N, Aghanejad A, Ahmadzadehfah H, Farzanehfah S, Eppard E. Theranostic advances in breast cancer in nuclear medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4597.
4. Pohlodek K, Bozikova S, Meciarova I, Mucha V, Bartova M, Ondrias F. Prediction of additional lymph node involvement in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *Neoplasma;* 2016;63(3):427-434.
5. Cools-Lartigue J, Sinclair A, Trabulsi N, Meguerditchian A, Mesurolle B, Fuhrer R, Meterissian S. Preoperative axillary ultrasound and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of axillary metastases in patients with breast cancer: predictors of accuracy and future implications. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(3):819-827.
6. Uren R, Howman-Giles R, Chung D, Spillane A, Noushi F, Gillett D, Gluch L, Mak C, West R, Briody J. SPECT/CTscans allow precise anatomical location of sentinel lymph nodes in breast cancer and redefine lymphatic drainage from the breast to the axilla. *Breast.* 2012;21(4):480-486.
7. Tavares M.G, Sapienza M.T, Galeb N.A, Belfort F.A, Costa R.R, Osório C.A, Góes J.C, Endo I.S, Soares J, Lewin S. The use of ^{99m}Tc -phytate for sentinel node mapping in melanoma, breast cancer and vulvar. *European Journal of Nuclear Medicine.* 2001.

COPYRIGHTS

©2021 The author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, as long as the original authors and source are cited. No permission is required from the authors or the publishers.



استناد به این مقاله

بیات، زینب، وحیدفر، نسیم، سعیدزاده، الهام، صادقی، مهدی، فرزانه‌فر، سعید. (۱۴۰۳)، بررسی پارامترهای مختلف بر بازده نشان‌دارسازی ترکیب نشان‌دار ^{67}Ga -phytate و برآورد دز جذبی آن در انسان بر اساس داده‌های موش. *مجله علوم و فنون هسته‌ای*، ۱۰۷ (۱)، ۴۶-۵۲. DOI: 10.24200/nst.2023.1287.1840
 Url: https://jonsat.nstri.ir/article_1567.html

