مقاله پژوهشی

فصلنامهٔ بیماری‌های پستان ایران، سال هفتم، شماره سوم، پاییز ۱۳۹۳

# ارزیابی هرسپتین– لوتشیم ۱۷۷ در درمان سرطان پستان موش

**سمیرا رسانه***: استادیار پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها

**کمال یاوری**: استادیار پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده چرخه سوخت

## چکیده

**مقدمه:** هرسپتین یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که برای درمان سرطان پستان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این مطالعه هرسپتین با لوتشیم-۱۷۷ نشان‌دار شده و بعد از انجام کلیه تست‌های کنترل کیفی، اثر درمانی آن روی سرطان پستان موش مورد ارزیابی قرار گرفته است.

**روش بررسی:** هرسپتین به کمک شلاتور DOTA با لوتشیم نشان‌دار شد. کلیه تست‌های کنترل کیفی شامل بازده نشان‌دارسازی، بررسی پایداری در بافر و سرم خون، ایمونوراکتیویته و بررسی پایداری محصول در بدن موش انجام شد و اثر درمانی کمپلکس در بدن موش حامل تومور پستان مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** بازده نشان‌دارسازی بیش از ۹۰٪، پایداری در بافر و سرم تا ۷ روز به ترتیب ۸۵٪ و ۷۵٪ و ایمونوراکتیویته ۸۶٪، نشان می‌دهد هرسپتین- لوتشیم۱۷۷ قابلیت استفاده به عنوان داروی رادیوایمونوتراپی را دارد. بررسی اثر درمانی در بدن موش توموری نشان داد که تزریق این محصول (۳۰۰ $\mu Ci$) باعث متوقف شدن رشد تومور حداقل تا ۱۵ روز در بدن موش می‌شود.

**نتیجه‌گیری**: با توجه به نتایج رضایت‌بخش تست‌های حیوانی می‌توان امیدوار بود که هرسپتین- لوتشیم بتواند به عنوان یک داروی رادیوایمونوتراپی جدید در درمان سرطان‌های پستان انسان بکار رود که البته نیاز به مطالعات تکمیلی بیشتری دارد.

**واژه‌های کلیدی**: سرطان پستان، درمان، هرسپتین، نشان‌دارسازی، لوتشیم ۱۷۷، رادیوایمونوتراپی.

* نشانی نویسنده پاسخگو: سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها،گروه رادیوایزوتوپ، سمیرا رسانه.

نشانی الکترونیک: samira_rasaneh@hotmail.com

[ Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18 ]

[ DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.3.1.3 ]

## مقدمه

از میان سرطان‌ها، شیوع سرطان پستان در اکثر کشورهای پیشرفته در حال توسعه است (۱). تشخیص و شروع به درمان سریع در مراحل اولیه این بیماری، از عوامل موثر در بهبود بیماران مبتلا به سرطان پستان است (۱ و ۲). پیشرفت روزافزونی در طی سال‌های گذشته در درمان سرطان‌ها از جمله سرطان پستان انجام گرفته است. یکی از روش‌های مکمل در درمان سرطان، ایمونوتراپی یا استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال است که به‌صورت همراه با شیمی‌درمانی استفاده می‌شود. این روش درمانی بر اساس وجود آنتی‌ژن در سطح سلول‌های سرطانی و آنتی‌کور بر علیه آن استوار است.

در این روش آنتی‌ژن‌هایی که خاص سلول‌های سرطانی هستند انتخاب می‌شوند و آنتی‌کور بر ضد آن ساخته می‌شود (۳). با کمک آنتی‌کور روند رشد سلول متوقف شده و سلول از حالت سرطانی بودن خارج می‌شود. تا به حال آنتی‌ژن‌های زیادی که توسط سلول‌های سرطانی بیان می‌شوند شناخته شده که از مهم‌ترین آنها آنتی‌ژن HER2 است. HER2 از آن دسته آنتی‌ژن‌های تومور است که در سطح سلول‌های سالم هم وجود دارد ولی در سلول‌های سرطانی به مقدار خیلی زیاد بیان می‌شود (۴).

آنتی‌بادی هرسپتین علیه آنتی‌ژن HER2 ساخته شده و در درمان سرطان‌های پستان که از نوع بیان‌کننده زیاد این آنتی‌ژن هستند بکار برده می‌شود (۴ و ۵). هرسپتین نیز مانند هر داروی دیگری عوارض جانبی دارد. از عوارض دارویی آن می‌توان به ایجاد صدمات و مشکلات قلبی در ۷-۵ درصد بیماران، کاهش تعداد گلبول سفید، افت فشار خون، تنگی نفس و احساس خستگی به علت کاهش تعداد گلبول‌های قرمز خون، سردرد و بدن درد، تب و لرز، سرگیجه، تهوع، استفراغ، اسهال، دانه‌های پوستی و ضعف عمومی بدن اشاره کرد (۶). ایجاد عارضه قلبی در بیماران زمانی حادتر می‌شود که بیمار مبتلا به سرطان خود دچار مشکل قلبی باشد در این صورت درمان با هرسپتین می‌تواند خطر مرگ را به همراه داشته باشد.

رادیوایمونوتراپی یک درمان هدفمند جایگزین و مناسب برای این افراد می‌تواند باشد (۷). در رادیوایمونوتراپی با استفاده از آنتی‌بادی‌ها مواد رادیواکتیو مناسب درمان در موقعیت تومور و سلول‌های سرطانی متمرکز می‌شود. این تکنیک، یک آنتی‌ژن مناسب انتخاب می‌شود، یک آنتی‌بادی بر علیه آن تهیه شده و با یک رادیوایزوتوپ درمانی نشان‌دار می‌شود. آنتی‌بادی نشان‌دار به‌صورت وریدی به بیمار تزریق شده و با واکنش آنتی‌ژن- آنتی کور به سطح سلول‌های سرطانی متصل می‌شود به این ترتیب با استفاده از تشعشع حاصل از مواد پرتوزای متصل به آنتی‌بادی، سلول‌ها را تابش‌دهی و نابود می‌کند (۸،۷).

لوتشیم-۱۷۷($^{177}$Lu) **با** نیمه عمر۶/۷ روز و انرژی بتای ماکزیمم ۴۹۷ KeV و دو اشعه گاما با انرژی‌های تقریبا مناسب تصویربرداری۲۰۸ KeV و۱۱۳KeV یک کاندیدای خوب و مناسب برای درمان سلول‌های سرطانی با حداقل آسیب به بافت سالم معرفی شده است(قدرت نفوذ در بافت حداکثر ۱/۳۵ mm) (۹). در این مطالعه آنتی‌بادی هرسپتین با لوتشیم-۱۷۷ نشان‌دار شده و بعد از انجام مراحل کنترل کیفی برای بررسی اثر درمانی آن در بدن موش مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

آنتی‌بادی هرسپتین محصول شرکت GenTech آلمان در ویال ۱۴۰ میلی‌گرم تهیه شد. لوتشیم ۱۷۷ از راکتور تحقیقاتی تهران در سازمان انرژی اتمی تهیه شد. آنتی‌بادی هرسپتین با کمک شلاتور DOTA به لوتشیم ۱۷۷ متصل شد (۱۰).

تست‌های کنترل کیفی در شرایط آزمایشگاه شامل تعیین نسبت شلاتور به آنتی‌بادی، بازده نشان‌دارسازی، پایداری در بافر و سرم خون، ایمونوراکتیویته به‌صورت کامل انجام و شرایط بهینه برای نشان‌دارسازی معرفی شد (۱۱). منظور از شرایط بهینه بهترین مقدار از نسبت آنتی بادی، شلاتور و لوتشیم برای نشاندارسازی که نهایتا منجر به بالاترین میزان از بازده نشان‌دارسازی و پایداری در بافر و سرم خون می‌شود.

بعد از انجام تست‌های کنترل کیفی در شرایط آزمایشگاه، بررسی پایداری محصول در بدن موش سالم مورد ارزیابی قرار گرفت. به این ترتیب که ترکیب نشاندار با اکتیویته Ci ۲۰۰ μ از طریق ورید دم به ۱۲ موش سالم تزریق شد. موش‌ها به‌صورت کاملا تصادفی در گروه‌های ۶ تایی تقسیم شدند. در زمان‌های ۴ و ۲۴ ساعت بعد از تزریق موش‌ها با گاز $CO_2$ کشته و ارگان‌های حیاتی از بدنشان خارج شده و درصد اکتیویته بر گرم بافت با کمک سیستم



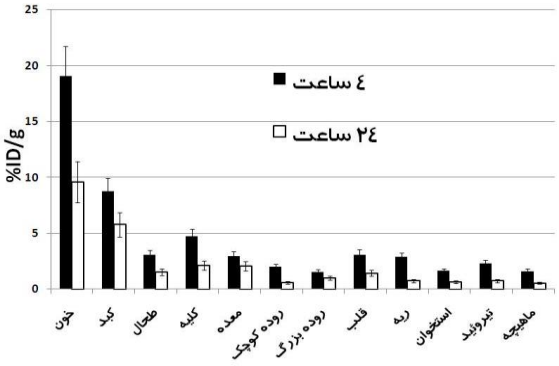
[ Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.3.1.3 ]

شمارشگر گاما(gamma counter) و ترازو برای هر اندام مشخص شد. برای بررسی اثر درمانی، بعد از توموری کردن موش‌ها مقدار ۳۰۰ μCi از محصول نشان‌دار از طریق ورید دم به ۴۰ موش توموری تزریق شده(۴ گروه ۱۰ تایی) و تا ۶۰ روز بعد از تزریق تغییر حجم تومور موش‌ها نسبت به روز اول درمان اندازه‌گیری و ثبت شد. به این ترتیب که با کمک کولیس ابعاد تومور در سه بعد (a,b,c) اندازه‌گیری و حجم از فرمول $\frac{\pi}{6}(a\times b\times c)$ محاسبه می‌شد. هر اندازه‌گیری ۳ بار تکرار شده و در نهایت میانگین‌گیری می‌شد. به موش‌ها، هرسپتین-لوتشیم (۱۰موش)، هرسپتین (۱۰موش)، لوتشیم (۱۰موش) و سرم نمکی نرمال سالین (۱۰موش) به عنوان گروه کنترل تزریق شد. نتایج تغییر ابعاد تومور به کمک آنالیز آنووا مورد بررسی قرار گرفت و حدود معناداری $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. کلیه آزمایشات حیوانی بعد از کسب مجوز، از کمیته اخلاق پزشکی پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای و مطابق با پروتکل هلسینکی سال ۱۹۷۵ انجام پذیرفت.

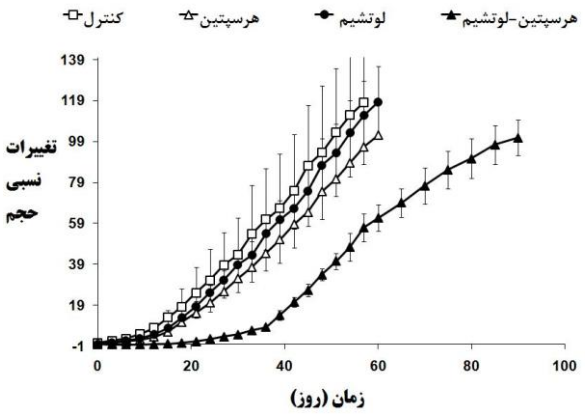
## یافته‌ها

بازده نشان‌دارسازی ۱/۵±۹۰/۵٪، پایداری در بافر و سرم تا ۷ روز به ترتیب ۸۵٪ و ۷۵٪ و ایمونوراکتیویته ۸۶٪ نشان از شرایط خوب و قابل قبول کمپلکس نشان‌دار است. نتایج بررسی پایداری هرسپتین نشان‌دار با لوتشیم ۱۷۷ در بدن موش سالم در شکل ۱ نمایش داده شده است. هیچ تجمع خاصی در ارگانی مشاهده نمی‌شود و تا ۲۴ ساعت اکتیویته کبد (۱/۱±۶/۳) و خون (۲/۳±۹/۵) بالاست که این نشان‌دهنده پایداری بالای این کمپلکس در شرایط in vivo است. جذب در کبد به علت این است که محل هضم و شکسته شدن آنتی‌بادی در کبد است. محل جذب لوتشیم آزاد در استخوان است از آنجایی‌که اکتیویته استخوان (۰/۲±۰/۹) در حد مجاز است (۱۲) پس کمپلکس از پایداری قابل قبولی برخوردار است.

اثر درمانی ترکیب نشان‌دار هرسپتین لوتشیم در بدن موش توموری بررسی شد که نتایج مربوط به آن در شکل ۲ نمایش داده شده است که تغییرات حجم تومور را به حجم اولیه(قبل از شروع درمان) در طول زمان را نشان می‌دهد.




**شکل ۱: توزیع بیولوژیکی هرسپتین-لوتشیم در بدن موش سوری سالم در زمان ۴و۲۴ ساعت بعد تزریق**




**شکل ۲: بررسی مقایسه‌ای اثر درمانی هرسپتین، لوتشیم و هرسپتین-لوتشیم در موش حامل تومور سرطان پستان**

برای اطمینان از اینکه این اثر مربوط به ترکیب هرسپتین لوتشیم است، هرسپتین و لوتشیم به‌صورت جداگانه و با همان دوز موجود در کمپلکس به موش‌ها تزریق شده و تغییرات اندازه تومورها بررسی شد. نتایج آزمون آماری آنووا نشان داد که با تزریق هرسپتین یا لوتشیم به تنهایی (معادل دوز موجود در کمپلکس) هیچ تغییر معناداری ($p<۰/۰۵$) در اندازه تومورها ایجاد نمی‌شود این در حالی است که تزریق کمپلکس نشان‌دار با دوز آزمایشی مورد استفاده (۳۰۰ μCi معادل ۸ MBq)، از رشد تومور حداقل تا ۱۵ روز جلوگیری می‌کند و بعد از آن نیاز به تزریق مجدد دارد. در جدول ۱ تغییرات اندازه تومور موش‌ها بعد از تزریق هرسپتین- لوتشیم ۱۷۷، هرسپتین و گروه کنترل در روزهای مختلف با یکدیگر مقایسه شده است.

[ Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18 ]

DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.3.1.3 ]

**جدول ۱: تغییر ابعاد تومور موش‌ها بعد از تزریق هرسپتین-لوتشیم ۱۷۷، هرسپتین و گروه کنترل در روزهای مختلف**

| اندازه تومور در گروه کنترل ($cm^3$) | اندازه تومور در گروه هرسپتین ($cm^3$) | اندازه تومور در گروه هرسپتین-لوتشیم ۱۷۷ ($cm^3$) | زمان(روز) بعد از تزریق |
|---|---|---|---|
| **۱۸±۱۰** | ۱۳±۷ | -۱۳±۹ | ۳ |
| **۶۴±۳۲** | ۶۷±۳۰ | -۱۹±۹ | ۶ |
| **۲۴۳±۸۴** | ۲۵۴±۹۴ | -۱۳±۸ | ۹ |
| **۴۳۲±۱۵۰** | ۴۰۷±۱۳۶ | -۵±۴ | ۱۲ |
| **۵۱۰±۱۲۵** | ۵۳۱±۱۱۳ | ۰/۹±۰/۵ | ۱۵ |
| **۶۳۰±۹۱** | ۶۸۳±۹۹ | ۸±۴ | ۱۸ |

## بحث

هرسپتین یک داروی شیمی‌درمانی متداول در درمان سرطان پستان محسوب می‌شود (۱۳) که در برخی از افراد باعث ایجاد عوارض جانبی از جمله صدمات قلبی می‌شود (۶). استفاده از کمپلکس هرسپتین نشان‌دار با لوتشیم می‌تواند به عنوان جایگزینی مناسب برای درمان سرطان در این‌گونه افراد معرفی شود. در این تحقیق هرسپتین با لوتشیم که یک ماده رادیواکتیو بتازاست، با استفاده از شلاتور DOTA-NHS نشان‌دار شده و بعد از انجام آزمون‌های کنترل کیفی برای درمان سرطان پستان در موش مورد استفاده قرار گرفت. بازده نشان‌دارسازی هرسپتین- لوتشیم ۱/۵±۹۰/۵٪، پایداری در بافر و سرم در روز هفتم به ترتیب ۸۵٪ و ۷۵٪ و ایمونوراکتیویته ۸۶٪ با سلول‌های SKBr3 بدست آمد. بررسی اثر درمانی در بدن موش توموری نشان داد که تزریق هرسپتین- لوتشیم با اکتیویته ۳۰۰ µCi معادل ۸ MBq باعث متوقف شدن رشد تومور حداقل تا ۱۵ روز در بدن موش می‌شود. در بررسی که Kang و همکارانش در سال ۲۰۱۲ انجام دادند شلاتور جدید سنتز و برای نشان‌دارسازی آنتی‌بادی هرسپتین با لوتشیم و ایتریم بکارگرفته شد و نتایج حاصل از آن با نتایج شلاتورهای C-DOTA، C-DTPA، C-NOTA و 3p-C-DEPA مقایسه شد.

بازده نشان‌دارسازی برای اتصال هرسپتین به لوتشیم با شلاتور 3p-C-DEPA، ۹۲/۲٪ ، بعد از ۲۴ ساعت درصد اکتیویته خون ۱۰±۱۴، بعد از ۱۲۰ ساعت درصد اکتیویته کبد ۰/۶±۲/۲ و درصد اکتیویته کلیه‌ها ۰/۱±۱/۲ بدست آمد (۱۴).

در مطالعه دیگری که Abbas و همکارانش در سال ۲۰۱۳ انجام دادند، هرسپتین با لوتشیم و توریم که یک عنصر آلفازاست نشان‌دارشده، توزیع و اثر درمانی آن در موش حامل تومور انسانی SKBr3 مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. بعد از ۲۴ ساعت درصد اکتیویته خون ۵±۹، کبد ۴±۱۲ و کلیه‌ها ۱±۳ بدست آمد. نتایج نشان داد که بازده درمانی هرسپتین- لوتشیم بسیار بیشتر و بهتر از هرسپتین- توریم است. بازدارندگی رشد تومور SKBr3 بعد از تزریق هرسپتین- لوتشیم با دوز ۲۰۰ MBq/kg برابر با ۸۹ بود (۱۵). علت این اختلاف با کمپلکس هرسپتین- لوتشیم در این تحقیق می‌تواند بخاطر نوع تومور مورد استفاده در این مطالعه (موشی و درجات بسیار ضعیف جذب) و تومور SKBr3 در بررسی Abbas (جذب بسیار بالا و از نوع انسانی) باشد.

## نتیجه گیری

نتایج خوب این تحقیق از اثر درمانی هرسپتین- لوتشیم در بدن موش حامل تومور سرطان پستان، نشان داد که این ترکیب نشان‌دار احتمالا می‌تواند به عنوان داروی رادیوایمونوتراپی در درمان سرطان پستان انسان بکار گرفته شود که برای حصول به این هدف نیاز به انجام تست‌های کیفی دقیق‌تر و بیشتری دارد که در بررسی‌های آتی انجام خواهد شد.

[ Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.3.1.3 ]

## References

1. Davoli A, Hocevar BA, Brown TL. Progression and treatment of HER2-positive breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2010; 65(4): 611–23.
2. Agus DB, Bunn PA, Franklin W, Garcia M, Ozols RF. HER-2/neu as a therapeutic target in non-small cell lung cancer, prostate cancer, and ovarian cancer. Semin Oncol 2000; 27(6): 53–63.
3. Natali PG, Nicotra MR, Bigotti A, Venturo I, Slamon DJ, Fendly BM et al. Expression of the p185 encoded by HER2 oncogene in normal and transformed human tissues. Int J Cancer 1990; 45(3): 457–61.
4. Ross JS, McKenna BJ. HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract. Cancer Invest 2001; 19(5): 554–68.
5. Albanell J, Codony J, Rovira A, Mellado B, Gascón P. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies: scientii c update on trastuzumab and 2C4. Adv Exp Med Biol 2003; 532: 253–68.
6. Seidman A, Hudis C, Pierri M, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002; 20(5): 1215–21.
7. Sharkey RM, Goldenberg DM. Perspectives on cancer therapy with radiolabeled monoclonal antibodies. J Nucl Med 2005; 46: 115 –27.
8. Kletting P, Meyer C, Reske S, Glatting G. Potential of optimal preloading in anti-CD20 antibody radioimmunotherapy: an investigation based on pharmacokinetic modeling. Cancer Biother Radiopharm 2010; 25(3): 279–87.
9. Bednarczyk EM. Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine, 3rd Edition Washington: Ann Pharmacother, 2012.
10. Rasaneh S, Rajabi H, Babaei M, Johari-Daha F, Salouti M. Radiolabeling of trastuzumab with 177Lu via DOTA, a new radiopharmaceutical for radioimmunotherapy of breast cancer. Nucl Med Biol 2009; 36(4): 363–9.
11. Rasaneh S, Rajabi H, Babaei M, Johari-Daha F. Synthesis and biodistribution studies of 177Lu– trastuzumab as a therapeutic agent in the breast cancer mice model. J Label Compd Radiopharm 2010; 53(9): 575–9
12. Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Hamacher KA, Kostakoglu L, Konishi S, Milowski MI, et al. Prediction of myelotoxicity based on bone marrow radiation-absorbed dose: radioimmunotherapy studies using 90Y- and 177Lu-labeled J591 antibodies specific for prostate-specific membrane antigen. J Nucl Med 2005; 46(5):850-8.
13. Winer E, Burstein H. New combinations with Herceptin in metastatic breast cancer. Oncology 2001; 61(2):50-7
14. Kang CS, Sun X, Jia F, Song HA, Chen Y, Lewis M, et al. Synthesis and preclinical evaluation of bifunctional ligands for improved chelation chemistry of 90Y and 177Lu for targeted radioimmunotherapy. Bioconjug Chem 2012; 23(9): 1775-82.
15. Abbas N, Heyerdahl H, Bruland ØS, Brevik EM, Dahle J. Comparing high LET 227Th- and low LET 177Lu-trastuzumab in mice with HER-2 positive SKBR-3 xenografts. Curr Radiopharm 2013; 6(2): 78-86.

[ Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18 ]

DOR: 20.1001.1.17359406.1393.7.3.1.3 ]