

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از
پایان نامه کارشناسی ارشد

خانم سمیرا حیدری رشته فیزیک پزشکی پایان نامه کارشناسی ارشد خود را با عنوان « بررسی توانایی هرسپتین نشاندار شده با ^{99m}Tc در تفکیک رده های سلولی A431-MCF7-BT474 و توزیع حیاتی آن در موش سالم BALB/c » در تاریخ ۱۳۹۲/۲/۲۴ ارائه کردند.
بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنند.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

	(استاد راهنما)	دکتر حسین رجبی
	(استاد مشاور)	دکتر سمیرا رسانه
	(استاد ناظر)	دکتر بیژن هاشمی ملایری
	(استاد ناظر)	دکتر بهرام بلوری
	(نماینده تحصیلات تکمیلی)	دکتر منیژه مختاری دیزجی

آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آیین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب **سمیرا حیدری** دانشجوی رشته **فیزیک پزشکی** ورودی سال تحصیلی ۹۰-۸۹ مقطع کارشناسی ارشد دانشکده علوم پزشکی متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

امضا



سمیرا حیدری

تاریخ ۹۲/۳/۵

آئین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد نگارنده سمیرا حیدری در رشته فیزیک پزشکی است که در سال ۱۳۹۲ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر حسین رجبی، مشاوره دکتر سمیرا رسانه از آن دفاع شده است.

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شماندام کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شماندام چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب سمیرا حیدری دانشجوی رشته فیزیک پزشکی مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی

سمیرا حیدری

تاریخ و امضا

۹۲/۳/۵





پایان نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته فیزیک پزشکی

عنوان

بررسی توانایی هرسپتین نشاندارشده با ^{99m}Tc در تفکیک رده های سلولی - A431

MCF7-BT474 و توزیع حیاتی آن در موش سالم BALB/c

نگارش

سمیرا حیدری

استاد راهنما

دکتر حسین رجیبی

استاد مشاور

دکتر سمیرا رسانه

بهار ۱۳۹۲

تقدیم به :

پدر و مادر عزیزتر از جانم

"ای پدر از تو هر چه می گویم باز هم کم می آورم

خورشیدی شدی و از روشنایی ات جان گرفتم و در ناامیدی ها نازم را

کشیدی و لبریزم کردی از شوق

اکنون حاصل دستان خسته ات رمز موفقیتم شد

به خودم تبریک می گویم که تو را دارم و دنیا با همه بزرگیش مثل تو را ندارد.....

و تو ای مادر، ای شوق زیبای نفس کشیدن

ای روح مهربان هستی ام

تو رنگ شادی هایم شدی و لحظه ها را با تمام وجود از من دور کردی و

عمری خستگی ها را به جان خریدی تا اکنون توانستی طعم خوش

پیروزی را به من بچشانی"

و...

تقدیم به امیر حسین و امیر عباس نازنین

تشکر و قدردانی

منت خدای را عز و جل که طاعتش موجب قربت است و به شکر اندرش مزید نعمت. هر نفسی که فرو می رود ممد حیات است و چون بر می آید مفرح ذات. پس در هر نفسی دو نعمت است و بر هر نعمتی شکری واجب.

از دست و زبان که برآید کز عهده ی شکرش به در آید

با سپاس از پدر و مادر مهربانم که در تمام مراحل کار و تحصیل مرا حمایت کردند.
با سپاس فراوان از استاد راهنمای بزرگوام جناب آقای دکتر رجبی که راهنماییهای مهربانانه شان حقیقتاً روشنگر مسیر و مایه ی دلگرمی ام بود.
با تشکر از سرکار خانم دکتر سمیرا رسانه که در تمام مراحل این پروژه مرا همراهی نمودند و از هیچ کمکی مضایقه نکردند.

تشکر صمیمانه از سرکار خانم دکتر جوهری داما که دانش خود را در اختیار من گذاشتند.
تشکر ویژه خود را نثار جناب آقای دکتر یآوری می دارم که در انجام صحیح کارهای سلولی پایان نامه ام، کمک شایانی به من کردند.
با تشکر فراوان از دانشجویان آزمایشگاه تصویربرداری پزشکی هسته ای آقایان عسکری، تاجیک، طالشی، پرچ و صالحی که واقعا پیشرفت پروژه خود را تا حدود زیادی مدیون گوشزدها، راهنماییها و دلسوزی های آن ها میدانم.

از کارشناسان و کارکنان سازمان انرژی اتمی بویژه آقایان مهندس شفیعی، طالبی، میرفلاح، مزیدی و خانم ها فروتن، ذوقی و خدابخشی کمال تشکر را دارم.

با سپاس از خانم ها سالاری و عبدالهی که در انجام کارهای آماری، به من یاری رساندند.
و با سپاس و قدردانی از تمامی اساتید و دانشجویان گروه فیزیک پزشکی که در لحظات سخت کار، نصایحشان مایه ی آرامش من بود.

چکیده

سرطان پستان، یکی از شایعترین سرطان‌ها در زنان است که حدود ۱/۳-۳۰٪ همه سرطان‌ها در زنان را به خود اختصاص داده و عامل ۱۹٪ از مرگ‌های ناشی از سرطان است. روش‌های تشخیصی مختلفی برای سرطان پستان ارائه شده است. رادیوایمونوسینتی گرافی یکی از جدیدترین این روش‌ها است که طی آن آنتی‌بادی معینی علیه آنتی‌ژن موردنظر انتخاب شده و با رادیوایزوتوپ تشخیصی مناسب نشاندار می‌گردد. کمپلکس نشاندار به بیمار تزریق و پرتو گسیل شده از رادیوایزوتوپ، زمینه را برای تصویربرداری و تخمین غیرتهاجمی نوع تومور فراهم می‌کند.

در این تحقیق، قابلیت هرسپتین نشاندار شده با تکنسیوم در اتصال به رده‌های سلولی سرطان پستان که آنتی‌ژن HER2 را در سطوح مختلف بیان می‌کنند مورد بررسی قرار گرفت.

پیش از انجام تست اتصال سلولی، انجام آزمون‌های کنترل کیفی برای بررسی پایداری، ایمونوراکتیویته و کشندگی سلولی کمپلکس لازم الاجرا می‌باشد. با توجه به این نکته، پایداری کمپلکس در بازه زمانی ۲۴ ساعت بعد از نشاندارسازی در بافر سالین و سرم خون انسان به کمک کاغذهای TLC اندازه‌گیری شد. همچنین با توجه به اینکه فرآیند نشاندارسازی روی توانایی آنتی‌بادی در اتصال به آنتی‌ژن سلولی اثر می‌گذارد، ایمونوراکتیویته طبق روش لیندمو تعیین شد. همچنین برای اطمینان از عدم کشندگی سلولی کمپلکس با توجه به اینکه کمپلکس تشخیصی می‌باشد، MTT assay روی رده‌های سلولی مورد آزمایش قرار گرفت. در مرحله بعد، آزمون اتصال سلولی کمپلکس ^{99m}Tc -Herceptin به رده‌های سلولی MCF7, A431 و SKBR3 برای بررسی اولین فرضیه تحقیق صورت گرفت. توزیع زیستی در موش سالم، از دیگر تست‌های بسیار مهمی بود که برای بررسی پایداری *in vivo* کمپلکس نشاندار صورت گرفت.

نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که کمپلکس حاصل با ایمونوراکتیویته ۶۵٪ از پایداری ۲۴ ساعته قابل قبولی در سرم خون و سالین برخوردار است و با توجه به نتایج اتصال سلولی احتمالاً می‌تواند در کارهای تشخیصی نیز مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: سرطان پستان - نشاندارسازی - مونوکلونال آنتی‌بادی - تکنسیوم 99m - هرسپتین

فهرست مطالب

۱.....	فصل اول مقدمه.....
۲.....	۱-۱. سرطان پستان.....
۳.....	۲-۱. روشهای تشخیص سرطان پستان.....
۵.....	۳-۱. رادیوایمونوسینتی گرافی.....
۶.....	۴-۱. درمان سرطان پستان.....
۷.....	۵-۱. نشانه های توموری در سرطان پستان.....
۷.....	۱-۵-۱. HER2.....
۹.....	۶-۱. آنتی بادی های مونوکلونال.....
۹.....	۷-۱. هرسپتین.....
۱۰.....	۸-۱. هرسپتین در درمانهای بالینی.....
۱۱.....	۹-۱. شناسایی آنتی ژن.....
۱۱.....	۱-۹-۱. IHC ^۲
۱۱.....	۲-۹-۱. FISH ^۳
۱۲.....	۱۰-۱. رادیونوکلئیدهای مورد استفاده در نشاندارسازی آنتی بادی ها.....
۱۲.....	۱-۱۰-۱. ید-۱۳۱.....
۱۲.....	۲-۱۰-۱. ید-۱۲۳.....
۱۳.....	۳-۱۰-۱. ایندیوم-۱۱۱.....
۱۳.....	۴-۱۰-۱. تکنسیوم-99m.....
۱۳.....	۱۱-۱. روشهای نشاندارسازی مونوکلونال آنتی بادی ها با ^{99m} Tc.....
۱۴.....	۱-۱۱-۱. روش مستقیم.....
۱۴.....	۲-۱۱-۱. روش غیر مستقیم.....
۱۴.....	۱۲-۱. دوزیمتری در رادیوایمونوتراپی.....

- ۱۳-۱. سوال تحقیق ۱۷
- ۱۴-۱. فرضیه تحقیق ۱۷
- فصل دوم مروری بر مطالعات گذشته ۱۸
- ۱-۲. مروری بر مطالعات گذشته ۱۹
- ۲-۲. نتیجه گیری ۲۸
- فصل سوم مواد و روش ها ۲۹
- ۱-۳. وسایل و دستگاه ها ۳۰
- ۲-۳. مواد شیمیایی مورد نیاز ۳۰
- ۳-۳. تهیه محلولهای مورد نیاز ۳۱
- ۱-۳-۳. بافر سیترات ۳۱
- ۲-۳-۳. بافر سدیم فسفات ۳۲
- ۳-۳-۳. محیط کشت DMEM ۳۲
- ۴-۳-۳. محیط کشت RPMI ۳۲
- ۵-۳-۳. آماده کردن EDTA تریپسین ۳۳
- ۶-۳-۳. کمپلکس HYNIC-Herceptine ۳۳
- ۷-۳-۳. کمپلکس ^{99m}Tc -Tricine ۳۴
- ۴-۳. نشاندارسازی آنتی بادی هرسپتین با ^{99m}Tc ۳۵
- ۵-۳. کنترل کیفی آنتی بادی نشاندار شده ۳۶
- ۱-۵-۳. بازده نشاندارسازی ۳۶
- ۲-۵-۳. پایداری کمپلکس در بافر سالین ۳۷
- ۳-۵-۳. پایداری کمپلکس در سرم خون تازه انسان ۳۷
- ۴-۵-۳. تعیین ایمونوراکتیویته ۳۸
- ۵-۵-۳. بررسی میزان سمیت سلولی کمپلکس ^{99m}Tc -HYNIC-Herceptin ۳۸

۳-۶.	میزان اتصال آنتی بادی نشاندار شده به رده های سلولی سرطان پستان.....	۳۹
۳-۷.	توزیع حیاتی در موش سالم BALB/c.....	۴۰
۳-۸.	تعیین اکتیویته تجمعی هر یک از اندام های موش سالم.....	۴۱
۳-۹.	تخمین دوز اندام ها با شبیه سازی مونت کارلو.....	۴۱
۳-۱۰.	آزمون های آماری.....	۴۲
	فصل چهارم نتایج.....	۴۳
۴-۱.	آزمون های کنترل کیفی.....	۴۴
۴-۱-۱.	بازده نشاندارسازی.....	۴۴
۴-۱-۲.	پایداری کمپلکس نشاندار شده در بافر سالین.....	۴۵
۴-۱-۳.	پایداری کمپلکس نشاندار شده در سرم تازه خون انسان.....	۴۵
۴-۱-۴.	تعیین ایمونوراکتیویته.....	۴۶
۴-۱-۵.	کشندگی سلولی.....	۴۷
۴-۲.	بررسی اتصال سلولی.....	۴۸
۴-۳.	بررسی توزیع حیاتی آنتی بادی نشاندار شده در موش ماده سالم BALB/c.....	۴۸
۴-۴.	مقایسه توزیع زیستی کمپلکس $^{99m}\text{Tc-HYNIC-herceptin}$ با کمپلکس DOTA.....	
۴۹.	$^{177}\text{Lu-herceptin}$	
۴-۵.	تخمین دز اندام ها با شبیه سازی مونت کارلو.....	۵۱
	فصل پنجم بحث، نتیجه گیری و پیشنهادها.....	۵۲
۵-۱.	نتیجه گیری.....	۶۲
۵-۲.	پیشنهاد ها.....	۶۳
	فهرست منابع.....	۶۴
	چکیده انگلیسی.....	۷۰

فهرست نمودارها

- نمودار ۴-۱. نمودار رادیوکروماتوگرام آنتی بادی نشاندار شده به روش غیر مستقیم به کمک HYNIC
بعنوان چلاتور. ۴۴.....
- نمودار ۴-۲. پایداری کمپلکس $^{99m}\text{Tc-HYNIC-Herceptin}$ در طول ۲۴ ساعت پس از شروع واکنش
در بافر سالین (درجه حرارت اتاق) و سرم خون انسان (دمای ۳۷ درجه) که با TLC انجام شده است.
۴۵.....
- نمودار ۴-۳. ایمونوراکتیویته کمپلکس $^{99m}\text{Tc-Herceptin-HYNIC}$ که طبق روش لیندمو به دست آمده
و بر حسب اکتیویته کل به اکتیویته اتصال یافته در مقابل عکس تعداد سلول ها رسم شده است. ۴۶
- نمودار ۴-۴. درصد بقای سلولهای A431, MCF7, SKBR3 در غلظت های مختلف هرسپتین ۴۷
- نمودار ۴-۵. درصد اتصال سلولی کمپلکس $^{99m}\text{Tc-HYNIC-Herceptin}$ به رده های سلولی
A431, SKBR3, MCF7 در مقابل غلظت های مختلف هرسپتین نشاندار شده ۴۸
- نمودار ۴-۶. توزیع حیاتی کمپلکس $^{99m}\text{Tc-Herceptin-HYNIC}$ در موش های ماده سالم BALB/c در
۴ و ۲۴ ساعت پس از تزریق ۴۹

فصل اول

مقدمه

۱-۱. سرطان پستان^۱

بیماری سرطان که امروزه یکی از دلایل اصلی در مرگ و میر به شمار می رود، اختلالی است که تقسیم و رشد عادی سلولها را مختل کرده و منجر به تخریب، تسخیر و فاسد شدن بافتهای سالم می گردد. تجمع این سلولهای غیر عادی منجر به بروز تومور می شود.

سرطان پستان، شایعترین سرطان در زنان است که بعنوان اولین عامل مرگ ناشی از سرطان در آمریکا شناخته شده است. این سرطان حدود ۱/۳-۳۰٪ همه سرطان ها را در زنان به خود اختصاص داده و عامل ۱۹٪ از مرگ های ناشی از سرطان است. شیوع سرطان پستان در کشورهای صنعتی غیر از ژاپن، بیشتر از کشورهای کمتر توسعه یافته است. در حال حاضر، سرطان پستان شایعترین بدخیمی در تمام طول عمر زنان و همانند بیماریهای قلبی عروقی در مردان، علت اصلی مرگ در سنین ۴۰-۴۹ سالگی تشخیص داده شده است. طبق آمار، در سال ۱۹۹۹ بیش از ۷۹۵ هزارمورد - ۲۱٪ همه سرطانها - از این سرطان گزارش شده است که ۳۱۴ هزار مورد - ۱/۱۴٪ - آنها جان خود را از دست داده اند [۱].

در ایران، پس از بیماریهای قلبی - عروقی و سوانح، سرطان سومین عامل مرگ و میر است. سالانه بیش از ۳۰ هزار نفر در اثر سرطان جان خود را از دست می دهند. در این میان، سرطان پستان شایعترین سرطان و اولین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان ایرانی است. متأسفانه میانگین سن بروز سرطان پستان در زنان ایرانی، ۱۵-۱۰ سال کمتر از کشورهای غربی است. نکته قابل توجه در مورد

¹ Breast cancer

سرطان پستان در ایران این است که حدود ۶۵٪ مبتلایان زمانی به پزشک مراجعه می کنند که بیماری آنها از محدوده ی پستان گذشته و به ناحیه زیر بغل انتشار یافته است. این رقم در کشورهای پیشرفته، ۳۰٪ و در کشورهایی که غربالگری پستان دارند، زیر ۱۵٪ می باشد.

عواملی در شیوع سرطان پستان موثر هستند که برخی از آنها عبارتند از:

۱- وراثت: ۱۰٪-۵٪ سرطان ها به عوامل خانوادگی مربوط است. دو ژن BRCA1 و BRCA2 مسئول اکثر سرطان های ارثی پستان هستند- کمتر از ۲۰٪ زنان با این سرطان، این دو ژن را با هم دارند.-

۲- سن: از سن ۲۵سالگی تا یائسگی، بیشترین احتمال ابتلا به سرطان پستان وجود دارد و این احتمال بعد از یائسگی با آهنگ کمتری افزایش پیدا می کند.

۳- بیماری خوش خیم و تکثیری پستان: ضایعات خوش خیم، احتمال ابتلا را افزایش می دهد.

۴- رادیوتراپی: در معرض اشعه قرار گرفتن نیز می تواند افزایش ابتلا به سرطان را در پی داشته باشد.

۵- استروژن: افزایش دوره دسترسی به استروژن، احتمال ابتلا را افزایش می دهد.

۲-۱. روشهای تشخیص سرطان پستان

خوشبختانه با وجود نرخ شیوع بالا، این بیماری در صورت تشخیص به موقع به خوبی قابل کنترل بوده و در مواردی نیز با درمان قطعی همراه است. سرطان پستان از جمله بدخیمی هایی است که غربالگری در مورد آن صورت می گیرد که با نتایج قابل قبولی همراه بوده است. افرادی که در مراحل اولیه بیماری آنها تشخیص داده شده است، پیش آگهی خوبی دارند طوریکه نرخ بقای ۵ ساله بدون بیماری در آنها ۸۹٪ و نرخ بقای مجموع ۹۸٪ است [۲، ۳]. همچنین طبق آمار، علیرغم افزایش بروز سرطان پستان، مرگ و میر ناشی از آن در کشورهای غربی در اثر افزایش آگاهی و غربالگری و درمان برنامه ریزی شده، در حال کاهش است؛ هرچند بیش از ۶۰٪ افراد مبتلا به سرطان پستان در نهایت در اثر عود دوردست بیماری جان خود را از دست می دهند.

ماموگرافی به همراه معاینه فیزیکی، روش های استاندارد غربالگری هستند که مکمل یکدیگرند. براساس چندین مطالعه غربالگری در زنان ۶۹-۵۰ ساله، کاهش ۲۷٪-۲۰٪ مرگ و میر مشاهده شد [۲]. ماموگرافی، بهترین و شناخته شده ترین روش تصویربرداری تشخیص این سرطان است که بطور روتین هر دو سال برای زنان بالای ۴۰ سال پیشنهاد می شود. ماموگرافی برای توده های کوچک و غیر قابل لمس - کوچکتر از ۱cm - با حساسیت بالا - ۸۵٪ تا ۹۰٪- استاندارد طلایی است. این روش در تشخیص بیماران بدون علامت خیلی موثر بوده و در سال های اخیر یک فاکتور مهم در کاهش مرگ و میر بوده است [۲]. با این وجود، حساسیت ماموگرافی به سن بیمار و تراکم پستان بستگی دارد و در زنان جوان با پستان متراکم، حساسیت کمتر است [۳]. همچنین در بیماران با پستان متراکم یا در بیمارانی که قبلا جراحی شده یا تحت رادیوتراپی قرار گرفته اند، میزان منفی کاذب حدود ۲۵٪-۴۰٪ بوده و نتیجه بدست آمده قابل اعتماد نیست [۲]. روش دیگر، سونوگرافی است که روشی حساس با حداقل خاصیت تهاجمی است که بویژه از نظر هزینه و در دسترس بودن مناسب است. سونوگرافی با دقت ۹۵٪-۱۰۰٪ روش ارجح برای افتراق توده توپر^۱ از کیستیک می باشد. برای آسپیراسیون کیست و بیوپسی تحت هدایت تصویربرداری نیز این روش مفید است. MRI از دیگر مدالیته های تشخیصی سرطان پستان است. مزیت این روش عدم استفاده از اشعه و حساسیت و رزولوشن بالا است. هر چند، هزینه بالای انجام این تصویربرداری، باعث شده که این روش مقرون به صرفه نباشد. ضمن این که ۱۵٪ زنان به دلیل ترسی که از فضای بسته گانتری دارند نمی توانند MRI را تحمل کنند. در نهایت، بیوپسی باز با بی حسی موضعی که به عنوان عملی مجزا قبل از تصمیم گیری در مورد درمان قطعی صورت می گیرد، قابل اعتمادترین روش برای تشخیص است که به دلیل تهاجمی بودن، انجام آن برای بیمار و پزشک خوشایند نیست [۲].

همه ی روشهای تصویربرداری ذکر شده، بدن را از نظر آناتومی مورد بررسی قرار داده و تنها وجود توده را نشان می دهند بدون اینکه اطلاعاتی از خوش خیم یا بدخیم بودن و نوع و مرحله

¹ Solid

بیماری در اختیار ما قرار دهد و همین امر سبب انجام بیوپسی از تعداد زیادی از بیماران با توده ی خوش خیم شده است. در سال های اخیر، پزشکی هسته ای در آشکارکردن سرطان پستان در بیمارانی که توده مشخص نشده با ماموگرافی دارند وارد شده است. تکنیک های مختلفی در پزشکی هسته ای برای این منظور استفاده می شوند که رادیوایمونوسینتی گرافی یکی از جدیدترین این روشهاست.

۱-۳. رادیوایمونوسینتی گرافی^۱

بررسی های مولکولی نشان داده اند که سرطانی شدن سلول ها، بیان برخی آنتی ژن ها در سطح آن ها را افزایش می دهد [۴]. این یافته می تواند در شناسایی تومورها بسیار کمک کننده باشد. رادیوایمونوسینتی گرافی یک روش جدید در تشخیص اولیه سرطان است که از ساختارهای مرتبط با تومور برای ارسال هدفمند رادیونوکلیئدها به تومور استفاده می کند. طی این روش، آنتی بادی مشخصی علیه آنتی ژن موردنظر انتخاب شده و با رادیوایزوتوپ تشخیصی مناسب نشاندار می گردد. کمپلکس حاصل به بیمار تزریق شده و پرتو گسیل شده از رادیوایزوتوپ، زمینه را برای تصویربرداری و تخمین غیر تهاجمی نوع تومور فراهم می کند [۵]. رادیوایمونوسینتی گرافی در مرحله بندی بیماران قبل از جراحی و پیگیری بیماران با ریسک بالای ابتلا به سرطان و یا عود مجدد، بسیار موثر است. توجه شود که RIS، آنتی ژن های سطح سلول توموری را شناسایی کرده و اساسا با دیگر مدالیته های تصویربرداری متفاوت است [۶].

علیرغم یافته های فراوان در الگوریتم ها و دستورالعمل های تشخیصی، محدودیت ذاتی این روش مثل کارایی ثبت کم و رزولوشن پایین، کاربرد رادیوایمونوسینتی گرافی را بویژه در آشکارسازی تومورهای کوچک محدود کرده است [۷]. قیمت بالای این آزمایش، استفاده از پرتوهای یونیزان و این

¹ Radioimmunescentigraphy (RIS)

که بررسی‌ها روی جمعیت کمی از زنان با شیوع بالای بیماری صورت گرفته، RIS را از این که یک ابزار غربالگری باشد خارج کرده است.

۱-۴. درمان سرطان پستان

از اواخر دهه ۱۹۵۰، جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی مدالیته‌های اصلی در درمان سرطان پستان بوده‌اند. اولین روش درمانی، جراحی است که با توجه به وسعت بیماری، همه یا قسمتی از یک یا هر دو پستان و در موارد پیشرفته غدد لنفاوی آگزیلاری نیز برداشته می‌شود. رادیوتراپی ابزاری ارزشمند برای کنترل ناحیه‌ای بیماری در سرطان پستان اولیه است و برای متاستازهای دور کاربرد ندارد [۳]. توجه شود که اگرچه اشعه بصورت اختصاصی عمل نمی‌کند و همه اندام‌های در دسترس را متاثر می‌کند ولی رشد بالای سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های نرمال، باعث افزایش حساسیت این سلول‌ها به اشعه شده است [۸]. دیگر روش رایج درمان سرطان، شیمی‌درمانی است که از داروهای ضد سرطان که برای سلول سرطانی کشنده هستند استفاده می‌کند. شیمی‌درمانی در سرطان‌های پیشرفته ناحیه‌ای پستان درمان استاندارد محسوب می‌شود که بویژه در متاستازها کاربرد دارد. فقدان انتخاب پذیری و سمیت بالا، شیمی‌درمانی را نیازمند داروهایی با عملکرد اختصاصی کرده است [۴، ۹]. پیشرفت در بیولوژی مولکولی، شناخت بیولوژی تومور و موفقیت بیشتر در درمان و مراقبت از بیماران را به همراه داشته است [۱۰، ۱۱]. در اواخر ۱۹۸۰، بررسی‌هایی برای شناسایی بیولوژی سلولی شبکه سیگنال دهی که فعالیت‌های سلولی را کنترل می‌کند، انجام شد. تعریف نقش کلیدی پروتئین کینازها به عنوان oncoprotein‌های بالقوه، منجر به پیدایش قطب جدید درمان‌های هدفدار شده است. یکی از روش‌های هدفمند، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی است که علیه پروتئین کینازهای عرضی غشای فضای خارج سلولی هدفدار می‌شوند [۱]. در رابطه با سرطان پستان اولین درمان هدفدار tamoxifen بود که حدود ۳۰ سال پیش کشف شد [۱۲]. این تکنیک هدفمند، آنتی‌بادی را به محل مورد نظر می‌فرستد که اثرات کشندگی خود را با مکانیسم‌های خاص برجای بگذارد [۱۳]. رادیوایمونوتراپی یک رادیوتراپی هدفمند سیستماتیک است که اثر ضد توموری

آن به طور اولیه ناشی از رادیواکتیویته ی آنتی بادی نشاندار شده است که بطور پیوسته گسیل شده و دوز غیر همگنی بر جای می گذارد [۱۱، ۱۴]. رادیوایزوتوپ هایی که بکار گرفته می شوند، باید بویژه گامای پر انرژی یا بتا ساطع کنند. ^{131}I ، ^{177}Lu و ^{90}Y و اخیراً ^{203}Pb از جمله رادیوایزوتوپ هایی هستند که بررسی شده اند [۱۵، ۱۶]. طی بررسی های انجام شده، مشخص شد که آنتی بادی نشاندار شده با رادیوایزوتوپ نسبت به آنتی بادی تنها کشندگی حدود ۳ برابر برای رده های سلولی ایجاد می کند [۱۳، ۱۷].

۵-۱. نشانه های توموری در سرطان پستان

پروتئین های حاصل از انکوژن ها و ژن های سرکوبگر تومور، نقش مهمی در پیشرفت تومور دارند و آشکارسازی آنها می تواند نشانه مولکولی مفیدی در تشخیص، درمان و مداخلات پزشکی باشد. در سال های اخیر، مطالعاتی در راستای تغییرات این ژن ها در بافت های توموری انسان و رابطه آنها انجام شده است. در بیشتر موارد، تغییرات اولیه در فرآیند کارسینوژنز رخ می دهد و سپس با پیشرفت های بعدی سرطان در ارتباط است. آشکار سازی این تغییرات در محیط خارج سلولی مثل خون می تواند یک علامت مولکولی سرطان زایی در مطالعات انسانی روی تشخیص، پیش آگهی و پیشگیری از آن باشد [۴، ۱۸]. CEA, TAG-72 و HER2 از جمله این آنتی ژن ها هستند که بیان آنها در انواع سرطان ها افزایش پیدا می کند.

۱-۵-۱. HER2

طبق بررسی های انجام گرفته، بیشتر انواع فاکتورهای رشد بعنوان محرکهای تکثیر سلولی در سرطانزایی مطرح شده اند. HER2 یک گیرنده فاکتور رشد تیروزین کیناز عرضی غشا است که حاصل بیان ژن $her2(erbB2/neu)$ بوده و در رشد و تمایز فیزیولوژیک سلول نقش دارد. این آنتی ژن در سلول های سالم هم دیده می شود ولی در سلول های سرطانی اپیتلیال بسیار بیشتر بیان می شود. اگر لیگاند موردنظر - فاکتور رشد - به این گیرنده متصل شود، فعالیت داخل سلولی کیناز را افزایش داده و