REVIEW ARTICLE

Lead-212 Radiopharmaceuticals for Receptor-Targeted Radionuclide Therapy

Solmaz Mojarad-Jabali[1,2]
Sajjad Molavipordanjani[1,2]

[1] Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 15, 2024; Accepted January 8, 2024)

Abstract

Receptor-targeted radionuclide therapy (RTRT) combines the power of particle-emitting radionuclides with the receptor-targeting capabilities of biomolecules, including antibodies and peptides. There are numerous radionuclides, but only a handful possess the necessary characteristics for targeted alpha therapy (TAT). Among them are actinium-225 (^{225}Ac), bismuth-213 (^{213}Bi), radium-224 (^{224}Ra), lead-212 (^{212}Pb), thorium-227 (^{227}Th), astatine-211 (^{211}At), and terbium-149 (^{149}Tb). Lead-212 (^{212}Pb) is a radionuclide that release both alpha and beta particles during its decay. The distinctive properties of ^{212}Pb, such as its relatively short half-life (10.64 hours), the commercial availability of ^{224}Ra/^{212}Pb generators, in vivo generation of alpha particles through ^{212}Bi at its target site, simple conjugating process, and strong binding to chelators such as DOTA and TCMC make this radionuclide particularly promising for targeted alpha therapy. TAT with ^{212}Pb has demonstrated significant therapeutic effectiveness in both in vitro and in vivo models. To date, numerous biological molecules, including antibodies and peptides, have been labeled with ^{212}Pb in preclinical studies to evaluate their therapeutic efficacy and receptor-targeting potential. These studies have focused on receptors such as the epidermal growth factor receptor (EGFR) family, somatostatin receptor 2 (SSTR2), melanocortin 1 receptor (MC1R), prostate-specific membrane antigen (PSMA), CD37, CD38, CD46, vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and chondroitin sulfate proteoglycan 4 (CSPG4). This review will first examine the physical properties of ^{212}Pb, followed by an analysis of its chemical characteristics, particularly its interactions with DOTA and TCMC. Finally, it will explore preclinical studies on ^{212}Pb-radiolabeled molecules and assess the clinical applications of radiotracers developed for receptor-targeted radionuclide therapy.

Keywords: RTRT, TAT, radionuclide, ^{212}Pb, radiotracers, radionuclide therapy

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (241): 133-148 (Persian).

Corresponding Author:Sajjad Molavipordanjani - Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: Sajjad.molavi@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و چهارم شماره ۲۴۱ بهمن سال ۱۴۰۳ (۱۴۸-۱۳۳)

رادیوداروهای سرب-۲۱۲ برای درمان رادیونوکلئیدی هدفمند گیرنده‌ها

سولماز مجردجبلی[۱و۲]
سجاد مولوی پردنجانی[۱و۲]

چکیده

سابقه و هدف: درمان رادیونوکلئید هدفمند بر اساس گیرنده (RTRT) قدرت رادیونوکلئیدهای ساطع کننده ذرات را با قدرت هدف‌گیری گیرنده‌ها با استفاده از مولکول‌های زیستی شامل آنتی‌بادی‌ها و پپتیدها را ترکیب می‌کند. رادیونوکلئیدهای متعددی وجود دارد؛ اما تعداد انگشت شماری از آن‌ها دارای ویژگی‌های مناسب برای آلفادرمانی هدفمند (TAT) هستند که از جمله آن‌ها می‌توان به اکتینیوم-۲۲۵ (^{225}Ac)، بیسموت-۲۱۳ (^{231}Bi)، رادیوم-۲۲۴ (^{224}Ra)، سرب-۲۱۲ (^{212}Pb)، توریم-۲۲۷ (^{227}Th)، استاتین-۲۱۱ (^{211}At) و تربیوم-۱۴۹ (^{149}Tb) اشاره نمود. سرب-۲۱۲ یک رادیونوکلئید است که با فروپاشی خود ذرات آلفا و بتا آزاد می‌کند. ویژگی‌های پررنگ سرب-۲۱۲ مانند نیمه عمر نسبی کوتاه (۱۰/۶۴ ساعت)، ژنراتورهای تجاری ^{224}Ra/^{212}Pb، تولید درون‌تنی ذرات آلفا از طریق واپاشی ^{212}Bi در محل مورد نظر، فرآیند کونژوگه شدن ساده و اتصال قوی به شلاتورها مانند DOTA و TCMC به این رادیونوکلئید را برای آلفا درمانی هدفمند جایگاه ویژه‌ای می‌دهد. TAT با سرب-۲۱۲ اثربخشی درمانی قابل توجهی را در هر دو مدل آزمایشگاهی و حیوانی نشان داده است. تاکنون مولکول‌های بیولوژیکی متعددی مانند آنتی‌بادی‌ها و پپتیدها در آزمایش‌های بالینی با سرب-۲۱۲ نشاندار شده‌اند تا اثر درمانی و توانایی آن ها برای هدف قرار دادن گیرنده‌های مختلف مانند گیرنده‌های فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR)، گیرنده سوماتوستاتین ۲ (SSTR2)، گیرنده ملانوکورتین ۱ (MC1R)، آنتی‌ژن غشای اختصاصی پروستات (PSMA)، CD37، CD38، CD46، مولکول چسبندگی سلول‌های عروقی ۱ (VCAM-1) و کندرویتین سولفات پروتئوگلیکان ۴ (CSPG4) مورد بررسی قرار دهند. بنابراین، در این مقاله مروری ابتدا بر روی خواص فیزیکی سرب-۲۱۲ و هم‌چنین پوشش ویژگی‌های شیمیایی این رادیونوکلئید (از جمله برهمکنش آن با DOTA و TCMC) تمرکز می‌شود. سپس مطالعات پیش بالینی روی مولکول‌های نشاندار شده با سرب-۲۱۲ و کاربرد بالینی رادیوتریسرهای معرفی شده برای درمان رادیونوکلئیدی هدفمند بر پایه گیرنده‌های اشاره شده، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

واژه های کلیدی: RTRT، TAT، رادیونوکلئید، ^{212}Pb، رادیوتریسر، درمان رادیونوکلئیدی

مقدمه

درمان هدفمند به عنوان یک روش درمانی جایگزین قابل توجه برای سرطان ظهور کرده است که مکمل رویکردهای سنتی مانند جراحی، شیمی درمانی و پرتوهای خارجی است(۳-۱). در میان درمان‌های هدفمند مورد تایید FDA، می‌توان به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و مولکول‌های کوچک، از جمله مهارکننده‌های تیروزین کیناز اشاره

مولف مسئول: سجاد مولوی پرنجانی- ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: Sajjad.molavi@gmail.com
۱. استادیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۶/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۸/۱۶ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۱۰/۱۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

نمود(۳). علاوه بر این، درمان هدفمند رادیونوکلئیدی (TRT) به‌سرعت به‌عنوان یک کلاس درمانی ارزشمند درحال بروز است، و مزیت منحصربه‌فردی مانند جذب انتخابی در تومور را فراهم می‌کند. TRT معمولا از یک وکتور هدفمند تخصصی استفاده می‌کند که اتصال انتخابی بالایی را برای یک گیرنده خاص در تومور نشان می‌دهد. پلتفرم‌های آنتی‌بادی، پپتیدها، پروتئین‌ها و مولکول‌های کوچک اغلب به عنوان وکتورهای انتقال دهنده رادیونوکلئید در TRT استفاده می‌شوند(۵،۴). یکی از مهم‌ترین ملزومات اساسی در ارزیابی پتانسیل درمانی وکتورهای نشاندار شده با رادیونوکلئیدها، ویژگی‌های کینتیکی آن‌ها است. به‌طور کلی، رادیوتریسرهایی که زمان گردش طولانی‌تری را در جریان خون نشان می‌دهند، تجمع در تومور را افزایش می‌دهند، که برای اثربخشی TAT مفید است. با این حال، مهم است که بدانیم زمان ماندن طولانی مدت در گردش خون ممکن است منجر به افزایش دوز تابش به بافت‌های سالم شود. بنابراین، نیمه عمر رادیونوکلئید باید با نیمه عمر پلاسمایی وکتور هماهنگ باشد تا نسبت تومور به پس زمینه بهینه حاصل شود. قابل توجه است که آسیب گزینشی ناشی از تشعشع به بافت‌های بدخیم ممکن است با رادیونوکلئیدهای با طول عمر بیش‌تر، افزایش یابد، که در زمینه درمانی سودمند است(۵). رادیونوکلئیدهای انتخاب شده برای TRT در درجه اول آن‌هایی هستند که ذرات α و β و هم‌چنین الکترون‌های اوژه ساطع می‌کنند(۸-۶). واپاشی α به آزاد شدن یک ذره α متشکل از دو پروتون و دو نوترون از هسته اتم رادیواکتیو گفته می‌شود. پرتو α آزاد شده از یک رادیوتریسر در بدن به دلیل عمق نفوذ محدود (از ۴۰ تا ۸۰ میکرومتر یا معادل ۲ تا ۱۰ قطر سلول می‌باشد) ضمن محافظت از بافت سالم، تخریب سلول‌های تومور بدون آسیب به سلول‌های نرمال را ممکن می‌سازد(۱۱-۹). از سوی دیگر ذرات α به دلیل بار و جرم بالا، انتقال خطی انرژی(LET) بالایی (یک ذره ۱۰۰keV/μm) دارند که منجر به اثرات نسبی بیولوژیک (RBE) قابل توجهی از جمله وقوع شکست‌های دو رشته‌ای DNA می‌شود. این آسیب به محتوای ژنتیک سلول منجر به مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌شود. در نتیجه، رادیو ایزوتوپ‌های گسیل‌دهنده α سمیت سلولی قابل توجهی را در محیط‌های تومور نورموکسیک و هیپوکسیک نشان می‌دهند(۱۲). تومورهای هیپوکسیک معمولاً مقاومت بیش‌تری در برابر درمان‌های تشعشع مبتنی بر فوتون‌ها و الکترون‌ها نشان می‌دهد؛ اما در برابر تابش α بسیار آسیب‌پذیرتر می‌باشند. TAT به‌عنوان یک رویکرد امیدوارکننده در درمان سرطان، به‌ویژه برای تومورهایی با قطرهای کوچک که بیان فضایی همگن مولکول گیرنده را نشان می‌دهند، در حال گسترش می‌باشد. قبل از شروع TAT، تایید بیان کافی گیرنده در بافت بدخیم ضروری است. معمولا می‌توان از طریق تکنیک‌های تصویربرداری مانند توموگرافی گسیل پوزیترون(PET) یا توموگرافی کامپیوتری با انتشار تک فوتون(SPECT)، از حضور گیرنده‌های مناسب در تومور داده‌های مورد نیاز را به‌دست آورد(۱۵-۱۳).

رادیونوکلئیدهای گسیل‌دهنده α زیادی از جمله ^{225}Ac، ^{213}Bi، ^{149}Tb، ^{211}At، ^{212}Pb، ^{227}Th و ^{224}Ra برای TAT ارائه و بررسی شده‌اند. هر کدام از این رادیونوکلئیدها ویژگی‌ها و نقاط ضعف خود را دارا می‌باشند. در این مقاله مروری آخرین مطالعات حیوانی و انسانی انجام شده بر روی رادیوتریسرهای ^{212}Pb مورد بررسی و کنکاش قرار گرفت.

ویژگی‌های رادیوهسته سرب-۲۱۲ (^{212}Pb)

در میان گسیل‌کننده‌های ذرات α در پزشکی هسته‌ای استفاده شود، ^{212}Pb توجه زیادی را برای TAT به خود جلب نموده است. سرب-۲۱۲ هسته مادر بیسموت-۲۱۲ (^{212}Bi)، نیمه عمر تقریباً ۶۱ دقیقه) می‌باشد. بنابراین، این رادیوهسته هسته به عنوان یک ژنراتور در داخل بدن برای تولید ^{212}Bi پیشنهاد شده است تا به‌طور موثر بر مشکل نیمه عمر کوتاه ^{212}Bi غلبه کند. استفاده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

از ^{212}Pb به عنوان ژنراتور درون تنی ^{212}Bi می‌تواند دوز تحویلی اشعه به تومور را تا بیش از ۱۰ برابر فعالیت تجویز شده ^{212}Bi افزایش دهد(تصویر شماره ۱).

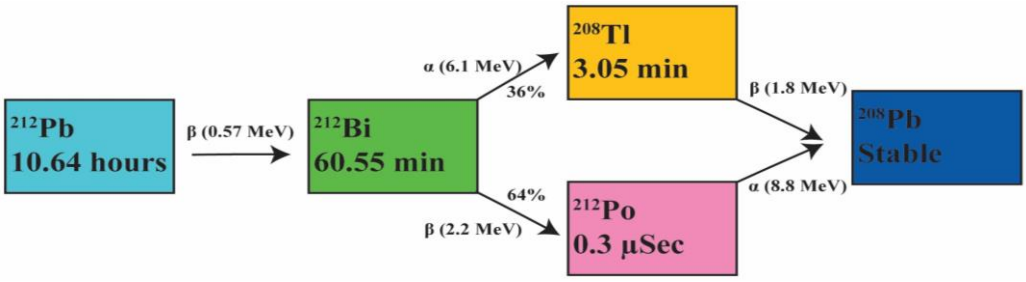
در مطالعات پیش بالینی، TAT با استفاده از رادیوهسته ^{212}Pb اثربخشی درمانی قابل‌توجهی را مدل درون‌تنی و برون تنی نشان داده است. مطالعات نشان دهنده‌ی آسیب‌های شکست دو رشته‌ای DNA در اثر استفاده از رادیوتریسرهای ^{212}Pb و اختلال در چرخه سلولی می‌باشند که منجر به کشتن قابل توجه سلول‌های توموری می‌شود. پیشرفت‌های اخیر در مطالعات پیش بالینی در مدل‌های توموری اطلاعات حیاتی مانند القای آپوپتوز، توقف G2/M، جلوگیری از ترمیم آسیب دو رشته‌ای DNA، مدولاسیون ژن‌ها در اثر استفاده از رادیوتریسرهای ^{212}Pb را فراهم نموده است که می‌تواند ورود این رادیوهسته به بالین را تسهیل نماید(۱۸-۱۶).

مولکول‌های بیولوژیکی متعددی مانند آنتی‌بادی‌ها و پپتیدها در آزمایش‌های بالینی با ^{212}Pb نشاندار شده‌اند تا دزیمتری و میزان اثربخشی درمانی آن‌ها ارزیابی شود(۱۹). قابل ذکر است که، در حال حاضر استفاده از ^{224}Ra که گسیل کننده آلفا به دلیل ایجاد ^{212}Pb با نیمه عمر نسبتاً طولانی مدت و عدم وجود شلاتور مناسب برای کاتیون Ra^{2+} محدود است. با این حال رادیوتریسرهای ^{212}Pb، که به‌عنوان نماینده‌ای از زنجیره واپاشی ^{224}Ra عمل می‌کنند، می‌توانند به عنوان جایگزین ^{224}Ra استفاده شوند. در همین راستا، ^{225}Ac و ^{212}Pb توانایی مشابهی برای آسیب رساندن به DNA در هر دوز جذب شده از خود نشان می‌دهند؛ اما ^{212}Pb از نظر دزیمتری، نیمه عمر و رادیوسنتز مناسب‌ترین است(۲۰). در مقایسه با ^{149}Tb باید گفت هرچند ویژگی‌های ^{149}Tb برای استفاده بالینی بسیار مناسب‌تر است، اما در حال حاضر قیمت پایین‌تر و در دسترس بودن ^{212}Pb آن را برای مطالعات پیش بالینی و بالینی به گزینه بهتری تبدیل کرده است. در موارد خاص، زمانی که سرعت واپاشی در درمان تومورهای با رشد سریع اهمیت دارد، ^{212}Pb ممکن است سودمندتر باشد(۲۲،۲۱). علاوه برکاربرد محدود و محتاطانه گسیل آلفا در رادیوتراپی، محدودیت‌های خاصی در ارتباط با استفاده از ^{212}Pb وجود دارد. به عنوان مثال رادیونوکلئید ^{208}Tl در آبشار واپاشی ^{212}Pb اشعه گاما با انرژی بالا (۲/۶ مگا الکترون ولت، ۹۹ درصد) ساطع می‌کند(تصویر شماره ۱). در همین راستا، برای استفاده از ^{212}Pb در رادیوایمینوتراپی، اصول محافظت از کارکنان در برابر پرتوهای γ پر انرژی ساطع شده توسط رادیونوکلئید دختر آن یعنی ^{208}Tl به خوبی تثبیت و توجیه شده است. شلاتور مورد استفاده برای ^{212}Pb معمولاً DOTA می‌باشد(۲۳).

شیمی و شلاتورهای سرب-۲۱۲

در سال‌های اخیر تلاش‌های بسیاری برای تولید شلاتورهای دو عاملی و کونژوگاسیون آن‌ها با بیوملکول‌ها برای کاربردهای TAT صورت گرفته است. در همین راستا کونژوگه کردن یک شلاتور به یک بیومولکول نباید تمایل اتصال آن به هدف خود را تحت تاثیر قرار دهد. از سوی دیگر کمپلکس بین شلاتورهای دو عاملی و رادیوهسته باید به اندازه کافی پایدار و انتخابی باشد. تاکنون شلاتورهای دو عاملی زیادی برای ^{212}Pb معرفی شده‌اند که در این میان ۱، ۴، ۷، ۱۰-تتراآزا-۱،۴،۷،۱۰-تترا-(۲-کربامونیل‌متیل)-سیکلودکان (TCMC) و ۱، ۴، ۷، ۱۰-تتراآزاسیکلودودکان-۱، ۴، ۷، ۱۰-تتراستیک اسید (DOTA) کاربرد بیش‌تری دارند. قابل ذکر است که شلاتور DOTA کاربردهای گسترده‌تری دارد؛ اما TCMC به صورت ویژه برای سرب استفاده می‌شود(۲۶-۲۴). هر چند ترکیب سرب با این دو شلاتور به‌خوبی در شرایط فیزیولوژیک پایدار است؛ اما مطالعات نشان می‌دهدکه کمپلکس Pb(II)-TCMC نسبت به‌کمپلکس Pb(II)-DOTA، به‌تغییرات اسیدیته تا pH 3.5 حساسیت کم‌تری دارد ومقاومت بیش‌تری در برابر تفکیک کاتالیز شده با اسید از خود نشان می‌دهد(۲۷). مطالعات نشان می‌دهد که سرب در ساختار کمپلکس

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]



تصویر شماره ۱: آبشار واپاشی ^{212}Pb به رادیوهسته‌های دیگر

Pb(II)-TCMC در یک کره هشت کوئردینه قرار دارد و توسط چهار حلقه نیتروژن و چهار اتم اکسیژن آمید محصور شده است، که منجر به پایداری آن در شرایط اسیدی می‌شود. در همین راستا مطالعات نشان می‌دهد که ^{212}Pb-DOTA[^{212}Pb] حدود ۳۶ درصد هسته دختر ^{212}Bi را آزاد می‌کند که در اندام‌های غیر هدف تجمع می‌کند. برای رفع این مشکل استفاده از فرم ایمیدی DOTA یعنی TCMC به‌عنوان شلاتور ^{212}Pb مورد ارزیابی قرار گرفته است(۲۷،۲۲). TCMC یک شلاتور برجسته برای ارزیابی پیش بالینی و بالینی رادیوداروهای ^{212}Pb است(۲۸). کنژوگه کردن TCMC با بیو مولکول‌ها در مقایسه با DOTA باعث تسهیل حذف آن از بدن، و بهبود اینترنالیزاسیون آن‌ها در سلول‌های سرطانی می‌شود و پیامدهای زیانبار ناشی از جدا شدن ^{212}Bi از شلاتورهای ^{212}Pb را به حداقل می‌رساند(۳۱-۲۹). به دلیل ویژگی‌های بارز شلاتور TCMC، مشتقات مشابه آن جهت بهبود پایداری، نشاندارسازی و هدف‌گیری تومور در سال‌های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند(۳۳،۳۲).

مطالعات پیش بالینی آلفا درمانی هدفمند رادیوداروهای ^{212}Pb برای گیرنده‌های مختلف

رادیوتریسرهای گیرنده‌های فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR)

گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) متعلق به خانواده گیرنده‌های تیروزین کیناز ErbB است که شامل زیر خانواده‌ای متشکل از چهار تیروزین از جمله EGFR(ErbB-1)، HER2/neu(ErbB-2)، HER3(ErbB-3) و HER4(ErbB-4) می‌شود. آبشار سیگنالینگ EGFR تنظیم‌کننده بسیار کلیدی در تکثیر سلولی، تمایز، تقسیم، بقا سلول و توسعه سرطان است. در بسیاری از انواع سرطان، جهش‌هایی که بر بیان یا فعالیت EGFR تأثیر می‌گذارند؛ می‌توانند منجر به سرطان شوند. از این رو این خانواده از گیرنده‌ها هدف مناسبی برای توسعه عوامل درمانی در سرطان می‌باشند(۳۵،۳۴).

استفاده از آلفا-رادیوایمونوتراپی با ^{212}Pb به تنهایی یا همراه با شیمی درمانی در چندین بدخیمی داخل صفاقی به عنوان یک گزینه درمانی موثر مطرح شده است. در یک مدل سرطان تخمدان مقاوم به کربوپلاتین، درمان داخل صفاقی با آنتی‌بادی مونوکلونال نشاندار شده با ^{212}Pb که یک اپی‌توپ خاص را روی سلول‌های سرطان تخمدان تشخیص می‌دهد، باعث بهبود قابل توجه بقا شده است. در یک مدل متاستاتیک داخل صفاقی متاستاتیک آنتی‌بادی Panitumumab نشاندار شده با سرب (^{212}Pb-panitumumab) با اتصال به گیرنده‌های HER1 نتایج قابل توجهی را در مهار و سرکوب رشد تومور نشان داد(۳۶).

در یک مطالعه، تاثیر درمانی ۱۰ میکروکوری از ^{212}Pb-panitumumab با تراستوزوماب و ستوکسیماب نشاندار شده با ^{212}Pb مقایسه شد و مشخص شد که ^{212}Pb-panitumumab با میانگین بقای بیش از ۲۹۳ روز نسبت به دو رادیوتریسر دیگر برتری دارد. درمان با ۱۰ و ۲۰ میکروکوری از ^{212}Pb-panitumumab در ترکیب

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

با سه عامل شیمی درمانی نیز بررسی شد. بهترین نتایج در موش‌های تحت درمان با ۱۰ میکروکوری از ^{212}Pb-panitumumab و دو تزریق ۰/۲۵ میلی‌گرم توپوتکان یک روز قبل و بعد از TAT مشاهده شد که در آن ۸۰ درصد موش‌ها بیش از ۲۸۹ روز زنده ماندند. مطالعه دیگری اثر درمانی قطعه F(ab')2 آنتی‌بادی panitumumab نشاندار شده با سرب (^{212}Pb-panitumumab-F(ab')2) را در یک مدل تومورال مشابه ارزیابی کرد و بهبود قابل توجهی در بقا با هر دو روش تجویز IV و I.P گزارش کرد. به‌طور مشابه، در این مطالعه با ترکیب یک داروی شیمی درمانی مانند جمسیتابین یا پاکلیتاکسل با ۲۰ میکروکوری از ^{212}Pb-panitumumab-F(ab')2، کارایی درمانی و مدت بقا به طور قابل توجهی افزایش یافت(۳۷).

مطالعه‌ای بر روی میمون‌های سینومولگوس برای ارزیابی توزیع زیستی و مشخصات ایمنی ^{212}Pb-TCMC-trastuzumab قبل کارآزمایی‌های بالینی انجام شد. فعالیت ۳/۷ مگابکرل برکیلوگرم به صورت داخل صفاقی به هر حیوان تزریق شد و حدود ۹۵ و ۸۷ درصد از رادیواکتیویته ^{212}Pb و ^{212}Bi (ناشی از واپاشی) در داخل صفاق باقی ماندند. به علت جذب پایین رادیواکتیویته در سایر اندام‌ها، تغییر قابل توجهی در وزن بدن، پارامترهای آزمایشگاهی و معاینات پاتولوژیک تا ۹۰ روز بعد از تزریق مشاهده نشد(۳۸).

مطالعات دیگری نیز در این زمینه صورت گرفته است که اثر درمانی ^{212}Pb-trastuzumab را در ترکیب با داروهای شیمی درمانی مورد ارزیابی قرار داده است. در همین راستا، ترکیب جمسیتابین با ^{212}Pb-trastuzumab سبب بیان متفاوت ژن‌های آپوپتوز شد و از طریق ژن‌های دخیل در آپوپتوز مانند p73، تکثیر سلولی را سرکوب کند و ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای DND را تاخیر می‌اندازد و با حفظ توقف G2/M منجر به مرگ سلولی می‌شود(۳۹). مطالعه دیگری بر روی اثر ترکیب جمسیتابین با ^{212}Pb-trastuzumab از افزایش بقای مدل‌های توموری در صورت دریافت دو دوز جمسیتابین قبل و بعد از دریافت ^{212}Pb-trastuzumab خبر می‌دهد(۴۰). علاوه بر جمسیتابین اثر ترکیب کربوپلاتین با ^{212}Pb-trastuzumab نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است. در همین راستا مشاهده شده است که میانگین بقای مدل‌های توموری که فقط ^{212}Pb-trastuzumab دریافت کردند، در مقایسه با مدل‌هایی که کربوپلاتین و ^{212}Pb-trastuzumab را دریافت کردند از ۵۸ روز به ۱۵۷ روز افزایش پیدا کرده است(۴۱). در همین راستا مطالعات در پریمات‌های غیر انسانی نشان‌دهنده پتانسیل کاربرد ^{212}Pb-trastuzumab در ارزیابی‌های بالینی می‌باشد(جدول شماره ۱)(۲۹).

رادیوتریسرهای گیرنده‌ی سوماتواستاتین شماره ۲ (SSTR2)

گیرنده سوماتوستاتین شماره ۲ (SSTR2) که به خانواده گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G تعلق دارد، پروتئینی است که در پانکراس (سلول‌های آلفا و بتا) و هم‌چنین در بافت‌های دیگر مانند مغز و کلیه و به مقدار کم‌تر در ژژنوم، کولون و کبد نیز بیان می‌شود. قابل ذکر است که گیرنده SSTR2 در اکثر تومورها بیان می‌شود و هدف مطلوبی برای کاربردهای درمانی و تشخیصی محسوب می‌شود(۴۳،۴۲).

در همین راستا ^{212}Pb-DOTAMTATE به‌عنوان یک رادیو لیگاند برای گیرنده SSTR2 در موش توموری مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تزریق تک دوز ^{212}Pb-DOTAMTATE به میزان ۲۰ میکروکوری ۱۰۰ درصد بقا را افزایش می‌دهد و با دوزهای تجمعی غیر سمی تا ۴۵ میکروکوری، هنگامی که به سه دوز کوچک‌تر ۱۵ میکروکوری تقسیم می‌شود، پروفایل سمیت مطلوبی را نشان می‌دهد و یک دوز ۱۰ میکروکوری از ^{212}Pb-DOTAMTATE، میانگین بقا را ۲/۴ برابر افزایش می‌دهد. از سوی دیگر اثربخشی ^{212}Pb-DOTAMTATE در طی سه چرخه درمانی و کاهش زمان بین تزریق‌ها

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

جدول شماره ۱: رادیوتریسرهای ^{212}Pb در مطالعات پیش بالینی

رادیودارو	گیرنده	یافته ها	اثرات جانبی	منبع
^{212}Pb-panitumumab	HER1	• بیشترین تاثیر درمانی توسط توپوتکان ۲۴ ساعت قبل و بعد از رادیوایمنوتراپی به دست آمده است • اثربخشی درمانی برتر از ^{212}Pb-trastuzumab	• درمان به خوبی تحمل می شود.	(۳۶)
^{212}Pb-panitumumab-F(ab')$_2$	EGFR	• تزریق داخل وریدی ۲۰ میکرو کوری از نظر اثربخشی بهینه بود. • دوز ۳۰ میکرو کوری از نظر میزان بقا بهینه بود. • افزایش قابل توجهی در میانگین بقا از طریق ترکیب رادیوتریسر با جمسیتابین یا پاکلی تاکسل	• کاهش وزن قابل توجه در تمام گروه های درمانی • سمیت متوسط با دوز ۳۰ میکروکوری	(۳۷)
^{212}Pb-TCMC-trastuzumab	HER2	• کاهش قابل توجه سرعت رشد تومور به میزان ۶۰-۸۰درصد از طریق تزریق تک دوز وریدی • میزان بقای گروه تحت درمان به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل است.	• بدون سمیت جدی	(۳۸)
^{212}Pb-trastuzumab	HER2	• افزایش توقف رشد مرتبط با استرس درهنگام استفاده با جمسیتابین، که ازطریق تنظیم مثبت ژن‌های مرتبط با آپوپتوز رخ داد.	–	(۳۹)
^{212}Pb-trastuzumab	HER2	• بهبود قابل توجهی در میزان متوسط بقا با یا بدون جمسیتابین • اثربخشی در رژیم‌های درمانی، کاملاً ثابت شده است.	• بدون سمیت	(۴۰)
^{212}Pb-trastuzumab	HER2	• اثر درمانی با میانگین بقای ۵۸ روز، با پیش درمانی کربوپلاتین ۲۴ ساعت قبل از تزریق به ۱۵۷ روز افزایش یافت.	• بدون سمیت	(۴۱)
^{212}Pb-TCMC-trastuzumab	HER2	• تقریباً ۹۰ درصد از ^{212}Pb و محصول فروپاشی آن ^{212}Bi در حفره صفاقی یافت شد.	• بدون سمیت پرتوی	(۵۱)
^{212}Pb-DOTAMTATE	SSTR2	• حداکثر دوز قابل تحمل در محدوده ۲۰ تا ۴۰میکروکوری بود. • افزایش میانگین زمان بقا. • افزایش اثربخشی بیشتر از طریق ترکیب فلئورویوراسیل	• عوارض جانبی قابل قبول، بدون اثرات سمی دوزهای تجمعی تا ۴۵ میکروکوری	(۴۴)
[^{212}Pb]Pb-eSOMA-01	SSTR2	• پایداری سرم بالا • بیشترین جذب تومور نسبت به سایر رادیو لیگاندهای • بیشترین دوز جذب شده در تومور و کمترین دوز جذب شده در کلیه ها را نسبت به سایر رادیو لیگاندها را نشان داد.	• سمیت‌های پرتویی محدودکننده دوز برای کلیه‌ها.	(۴۵)
[^{212}Pb]Pb-PSC-PEG$_2$-TOC	SSTR2	• بهبود قابل توجهی در ویژگی های هدف گیری تومور، مانند تجمع و احتباس تومور، و اتصال گیرنده نسبت به [^{203}Pb]Pb-DOTA^0-Tyr^3-octreotide (DOTATOC) • اثربخشی درمانی وابسته به دوز • یک عامل امیدوارکننده برای موارد NET	• سمیت پرتویی محدود	(۳۳)
[^{212}Pb]VMT01	MC1R	• مهار قابل توجه رشد تومور • افزایش قابل توجه لنفوسیت های نفوذ کننده تومور $CD3^+$ ، $CD4^+$ و $CD8^+$ • اثر سینرژیست ضد تومور با ترکیب [^{212}Pb]VMT01 و anti-PD-1 وanti-CTLA-4	• عوارض جانبی قابل	(۴۹)
^{212}Pb-DOTA-GGNle-CycMSH$_{hex}$	MC1R	• اتصال ویژه به MC1R • انباشتگی طبیعی در اندام ها • مشاهده آسان ضایعات ملانوم متاستاتیک توسط SPECT	–	(۵۰)
[^{212}Pb]DOTA-MC1L	MC1R	• ترکیب [^{212}Pb]DOTA-MC1L با BRAFi و/یا HDACi منجربه بهبود قابل توجهی درتوقف رشد تومور می‌شود.	• بدون سمیت حاد • سمیت کلیوی خفیف	(۵۲)
[^{212}Pb]Pb-NG001	PSMA	• اتصال و ایترنالیزاسیون مشابه در مقایسه با [^{212}Pb]Pb-PSMA-617 • جذب قابل مقایسه با [^{212}Pb]Pb-PSMA-617 • کاهش تقریباً ۲،۵ برابری در جذب کلیوی در مقایسه با [^{212}Pb]Pb-PSMA-617	–	(۵۳)
^{212}Pb-NG001	PSMA	• مهار قابل توجه رشد تومور. • افزایش میانگین بقا.	• بدون سمیت پرتوی مزمن	(۵۴)
[^{212}Pb]Pb-NG001	PSMA	• پایداری بالا • جذب تومور قابل مقایسه با PSMA-617 • جذب از کلیه کمتر از PSMA-617	• بدون سمیت	(۵۵)
^{212}Pb-L2	PSMA	• القای مهار رشد تومور وابسته به دوز. • تاخیر در رشد تومور در هر دو مدل تومور بزرگ و میکرو متاستاتیک • بهبود میزان بقا نسبت به ^{177}Lu-PSMA-617	• سمیت طولانی مدت در کلیه	(۵۶)
^{212}Pb-CA012	PSMA	• پایدار در سرم به مدت ۷۲ ساعت. • جذب اختصاصی بالاتر در تومورها	–	(۵۷)
^{212}Pb-NNV003	CD37	• افزایش قابل توجهی در زمان متوسطبقا پس از درمان. • تا ۹۰ درصد از مدل ها بعد از ۲۸ هفته زنده بودند.	• سمیت خونی گذرا	(۵۸)
^{212}Pb-daratumumab	CD38	• افزایش میانگین بقا تا ۵۵ روز با دوز ۲۷۷،۵ کیلوبکرل. • مهار قابل توجه رشد تومور در مقایسه با گروه کنترل.	• بدون سمیت جدی تا ۳۷۰ کیلوبکرل.	(۵۹)
^{212}Pb-TCMC-YS5	CD46	• مهار قابل توجه رشد تومور و افزایش قابل توجه میزان بقا در حیوانات تحت درمان نسبت به مدل های درمان نشده. • پنجره درمانی عالی	• به خوبی در بدن تحمل می شود.	(۶۰)
^{212}Pb-αVCAM-1	VCAM-1	• کاهش محسوس بار متاستاتیک نسبت به پرتو درمانی خارجی • کاهش رشد تومور و محل متاستاز مغزی نسبت به گروه های کنترل • بهبود قابل توجهی در زمان بقا نسبت به گروه کنترل.	• بدون سمیت جدی	(۶۱)
^{212}Pb-225.28 and ^{212}Pb-F3-C25	CSPG4	• جذب بیشتر تومور ^{212}Pb-225.28 نسبت به ^{212}Pb-F3-C25 • ^{212}Pb-225.28 حدود ۶ تا ۷ برابر بیشتر از ^{212}Pb-F3-C25 در مهار بقای کلونوژنیک موثر است. • سرکوب رشد تومور توسط ^{212}Pb-225.28 وابسته به دوز است.	• سمیت متوسط در دوزهای موثر ^{212}Pb-225.28	(۶۲)
^{212}Pb-376.96	B7-H3 epitope	• میل اتصال قوی و $۱۰^{۴-۱۰^{۵}}$ محل اتصال در هر سلول. • اتصال ویژه ۷۱ تا ۸۸ درصد. • تفاوت معنی داری بین جذب تومور ^{212}Pb-376.96 و ^{212}Pb-F3-C25 وجود ندارد. • تجمع قابل توجه صفاقی پس از ۲۴ ساعت. • کاهش قابل توجه در بقای کلونوژنیک در تجویز همزمان ^{212}Pb-376.96 و کربوپلاتین. • افزایش قابل توجه بقا ۳-۲ برابر از طریق ^{212}Pb-376.96 به تنهایی یا در ترکیب با کربوپلاتین • افزایش میزان بقا به صورت وابسته به دوز.	• اثر سیتوتوکسیک هم روی سلول های چسبنده تمایز یافته و هم بر روی های غیر چسبنده	(۶۳)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

افزایش می‌یابد. استفاده از عوامل شیمی درمانی مانند ۵-فلوئوروواوراسیل، در ترکیب با سه چرخه ۱۰ میکروکوری از ^{212}Pb-DOTAMTATE منجر به از بین رفتن تومور در ۷۹ درصد از مدل‌های توموری در پایان هفته ۳۱ام مطالعه شده است(۴۴). مطالعه‌ای دیگر، مجموعه‌ای از لیگاندهای آنالوگ سوماتواستاتین را برای هدف‌گیری گیرنده SSTR2 با جفت ترانوستیک ^{212}Pb/^{203}Pb نشاندار کرده و مورد بررسی قرار داد. درهمین راستا سه لیگاند eSOMA-01، eSOMA-02 و eSOMA-03 نشاندار و بررسی شدند. دراین میان ^{203}Pb–eSOMA-01 ^{203}Pb–eSOMA-02 پایداری بالایی در PBS و سرم موش تا ۲۴ ساعت نشان دادند، در حالی که ^{203}Pb–eSOMA-03 در آن شرایط ناپایدار بود. همه رادیوتریسرهای پیشنهاد شده تمایل در حد نانومولاری (۳/۱-۲/۵ نانومتر) برای SSTR2 نشان دادند. ^{212}Pb–eSOMA-01 بیش‌ترین جذب تومورd را در توزیع بیولوژیک نشان داد درحالی که کم‌ترین دوز جذب شده در کلیه‌ها را دارد. به این ترتیب ^{212}Pb–eSOMA-01 یک کاندید امیدوارکننده برای آلفا درمانی هدفمند تومورهای نوروآندوکراین است؛ هرچند بررسی‌های بیش‌تر برای تایید پتانسیل آن در این راستا مورد نیاز است(۴۵).

لیگاند DOTA^{0}-Tyr^{3}-octreotide به اختصار DOTATOC یک لیگاند شناخته شده برای برای SSTR2 می‌باشد. با اصلاح شلاتور و فضادهنده در ساختار این لیگاند، PSC-PEG$_2$-TOC به دست آمد. این لیگاند با جفت ترانوستیک ^{212}Pb/^{203}Pb نشاندار و مورد ارزیابی قرار گرفت. رادیوتریسرهای به‌دست آمده شامل ^{212}Pb–PSC–PEG$_2$–TOC و ^{212}Pb-PSC-PEG$_2$-TOC در مدل توموری بررسی شدند. نتایج نشان می‌دهد که ^{212}Pb–PSC–PEG$_2$–TOC علاوه بر پایداری بیش‌تر تجمع بالاتری هم در محل تومور دارد و منجر به ۸۰ درصد بقا و ۷۰ درصد پاسخ کامل به درمان می‌شود (جدول شماره ۱)(۳۳).

رادیوتریسرهای گیرنده ی ملاتونین شماره 1 (MC1R)

گیرنده ملانوکورتین ۱ (MC1R) که به عنوان گیرنده هورمون محرک ملانوسیت (MSHR)، گیرنده پپتیدی فعال‌کننده ملانین یا گیرنده ملانوتروپین نیز شناخته می‌شود، یک گیرنده جفت شده با پروتئین G است. به‌طور معمول در پوست و ملانوسیت‌ها و به میزان کم‌تری در ماده خاکستری مغز، آستروسیت‌ها و لکوسیت‌ها بیان می‌شود. MC1R به شدت در ملانوم‌ها، سرطان پوست و برخی سرطان‌های دیگر بیان می‌شود، اما در کارسینوم‌ها وجود ندارد(۴۸-۴۶).

درمان با آنالوگ α-MSH نشاندار شده با ^{212}Pb به نام ^{212}Pb–VMTO1، صورت تنها یا در ترکیب با دو مهارکننده نقاط بررسی ایمنی (ICIs)، موجب اثر ضد توموری قابل توجهی و طولانی شدن بقا را در مدل موشی ملانوم می‌شود. شایان ذکر است، که به کار بردن دوز مشابه از رادیوتریسر در سه بخش جداگانه هیچ‌گونه اثر درمانی را ایجاد نکرد. به‌طور مشابه، یک پپتید محرک هورمون α–ملانوسیت (α-MSH) نشاندار شده با ^{203}Pb به‌طور خاص تومورهای بیان‌کننده MC1R را در مدل‌های ملانوما مورد هدف قرار می‌دهد و امکان تصویربرداری توسط SPECT را فراهم می‌کند. به این ترتیب این پپتید می‌تواند بعد از نشاندار شدن با ^{212}Pb به عنوان جفت ترانوستیک در، درمان و ارزیابی پاسخ درمانی در بیماران ملانوما استفاده شود(۴۹). در مطالعه‌ای دیگر رادیو لیگاند DOTA-GGNle-CycMSH$_{hex}$ برای هدف‌گیری MC1R با جفت ترانوستیک ^{212}Pb/^{203}Pb در سلول‌های ملانوما و مدل‌های توموری مورد ارزیابی قرار گرفته است.

^{212}Pb-DOTA-GGNle-CycMSH$_{hex}$ به سلول‌های سرطان ملانوما و تومور ملانوما در موش‌های C57 دارای ملانوم متاستاتیک ریویی به‌صورت ویژه متصل می‌شود که در تصویربرداری رافی کامپیوتری با گسیل تک فوتون (SPECT) قابل مشاهده است. در همین راستا ^{212}Pb-DOTA-GGNle-CycMSH$_{hex}$ به عنوان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

رادیوتریسر درمانی برای ملانوما معرفی شد(۵۰). در مطالعه‌ای دیگر ترکیب مهارکننده‌های پروتئین BRAF ($BRAF_i$) و مهار کننده‌های هیستون داستیلاز(HDACi) با رایوتریسر ^{212}Pb-DOTA-MC1L درسلول‌ها و تومورهای ملانوما دارای MC1R مورد بررسی قرار گرفت.

استفاده از $BRAF_i$و HDACi موجب افزایش بیان MC1R تا چهار برابر و درنتیجه افزایش اتصال ^{212}Pb-DOTA-MC1L به این گیرنده‌ها می‌شود که درنهایت باعث اثرات مثبت در درمان تومور می‌شود(جدول شماره ۱)(۵۲).

رادیوتریسرهای آنتی ژن ویژه غشاء پروستات (PSMA)

آنتی‌ژن غشایی ویژه پروستات (PSMA) یک گلیکوپروتئین گذرنده از غشاء است که در اکثر سرطان‌های پروستات بیش از حد بیان می‌شود و به عنوان هدفی برای درمان‌های هدفمند مورد استفاده قرار می‌گیرد. رویکردهای متفاوتی برای هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی بیان‌کننده PSMA وجود دارد که از میان می‌توان به آلفا تراپی اشاره نمود(۶۵،۶۴).

تاکنون چندین لیگاند هدف گیری آنتی ژن ویژه غشا پروستات (PSMA) با ^{212}Pb نشاندار شده‌اند و برای TAT بررسی شده‌اند. NG001 یک لیگاند جدید برای PSMA است که از شلاتور TMCT و یک ساختار مبتنی بر اوره برای اتصال به PSMA بهره می‌برد. NG001 نشاندار شده با ^{212}Pb (^{212}Pb-NG001) اتصال سلولی و جذب تومور بالایی دارد و بر خلاف ^{212}Pb-PSMA-617 جذب کلیوی بسیار پایین‌تری دارد. این رادیوتریسر اثر ضد توموری مشخصی را زنوگرافت C4-2 (یک رده سلولی سرطان پروستات انسانی) نشان داده است و دارای جذب مطلوب تومور و پاکسازی سریع از اندام‌های غیر هدف می‌باشد. در مطالعه سمیت طولانی مدت با تزریق ۵۰ یا ۳۳۰ کیلوبکرل از ^{212}Pb-NG001 به موش هیچ‌گونه سمیت مرتبط با تشعشع در یک دوره ۱۲ ماهه مشاهده نشد. مطالعات مشابه دیگری نیز در این زمینه وجود دارد که در برخی از آن‌ها به دلیل ایجاد آسیب‌های کلیوی در اثر دوزهای جذبی بالا این ارگان محدودکننده دوز تزریقی بوده است(۵۴،۵۳). استفاده از ژنراتور ^{224}Ra/^{212}Pb به دلیل کمپلکس نشدن ^{224}Ra به عنوان هسته مادر منجر به تجمع رادیواکتیویته بالا در استخوان می‌شود(۵۵).

در مطالعه‌ای دیگر پنج لیگاند با وزن مولکولی کم با کدهای L1 تا L5 با استفاده از داربست لیزین-اوره-گلوتامات سنتز شدند. امکان کاربرد این لیگاند ها بعد از نشاندار سازی با جفت ترانوستیک ^{212}Pb/^{203}Pb برای درمان و تصویربرداری مورد ارزیابی قرار گرفت. فعالیت‌های مهاری همه این لیگاندها علیه PSMA در محدوده ۰/۱۰ تا ۱۷ نانومولار بود. در این میان لیگاند L2 نشاندار شده با جفت ترانوستیک ^{212}Pb/^{203}Pb بهترین ویژگی‌ها را از خود بروز داد. تجویز تک دوز ^{212}Pb-L2 در مدل توموری PSMA مثبت باعث مهار وابسته به دوز رشد تومور می‌شود. هم‌چنین در مدل میکرومتاستاتیک ^{212}Pb–L2 در مقایسه با ^{177}Lu–PSMA-617 افزایش بقا بیش‌تری را نشان داد. مطالعات سمیت در موش‌های CD-1 سالم و فاقد ایمنی، کلیه را به عنوان اندام محدودکننده دوز نشان داد(۵۶).

در مطالعه‌ای دیگر مجموعه از لیگاندها به عنوان رادیولیگاندهای PSMA مورد ارزیابی قرار گرفتند. تمایل همه این رادیولیگاندها در محدوده نانومولار بود؛ اما ترکیباتی با نام‌های ^{212}Pb-CA09 و ^{212}Pb-CA012 ویژگی‌های بهتری مانند اینترنالیزاسیون ویژه القا شده با لیگاند و پایداری در سرم بهتری از خود نشان دادند. قابل ذکر است که ترکیب ^{212}Pb-CA012 جذب اختصاصی بالاتری را در تومورها نسبت به سایر اندام‌ها، و پاکسازی سریع کلیه را در ۲۴ ساعت نشان داد (جدول شماره ۱)(۵۷).

سایر گیرنده‌ها

رادیوایمونوتراپی با آنتی‌بادی ضد CD37 نشاندار شده با سرب ^{212}Pb-labeled-anti-CD37 در دو مدل موشی لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) و لنفوم غیر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

هوچکین بررسی شد. در هر دو مدل، جذب رادیوتریسر در اندام‌های پرخون بالا و سریع بود، با این حال جذب تومور کندتر بود و در ۲۴ بعد از تزریق به اوج می‌رسید. موثرترین دوز که ۹۱ درصد از موش‌ها تا پایان ۸ هفته دوره مطالعه زنده ماندند ۵۵۵ کیلوبکرل در مدل CLL بود(۵۸).

درمان با ^{212}Pb-Daratumumab که آنتی‌ژن‌های CD38 انسانی را هدف قرار می‌دهد منجر به کنترل قابل توجه رشد تومور و طولانی شدن بقا در مدل زنوگرافت مولتیپل میلوما شد. از آن‌جایی‌که Daratumumab به CD38 موش متصل نمی‌شود، مطالعات توزیع زیستی و سمیت اضافی با استفاده از آنتی CD38 موشی نشاندار شده با ^{212}Pb انجام شد. براساس این مطالعه تجمع رادیواکتیویته بالایی در کبد و طحال در موش‌های تحت درمان مشاهده شد. و کاهش وزن وابسته به دوز قابل توجهی در این مطالعه گزارش شده است(۵۹). ^{212}Pb-TCMC-YS5 رادیوتریسر دیگری است که به CD46 متصل می‌شود و در مدل‌های توموری گوناگون تا دوز ۲۰ میکروکوری به خوبی تحمل می‌شود. این رادیودارو تأثیر قابل توجهی بر مهار رشد تومور و طولانی شدن بقای مدل‌های توموری نشان داد(۶۰).

از آن‌جایی که رادیوتراپی استاندارد با پرتو خارجی برای درمان متاستازهای مغزی استفاده می‌شود، ضایعات تومورال داخل مغز را هدف قرار نمی‌دهد، درمان رادیونوکلئید هدفمند با ^{212}Pb به منظور درمان هدفمند تومور و کاهش اثرات جانبی مورد مطالعه قرار گرفته است. هدف‌گیری VCAM-1 در مدل متاستاز مغزی سرطان پستان با استفاده از ^{212}Pb-αVCAM-1 در مقایسه با رادیوتراپی استاندارد با پرتو خارجی منجر به کنترل بار متاستاز، کاهش تکثیر سلولی و بهبود بقای کلی بهتری می‌شود. رادیوتراپی استاندارد با پرتو خارجی باعث افزایش بیان VCAM-1 می‌شود، بنابراین رادیوتراپی استاندارد با پرتو خارجی قبل از درمان با ^{212}Pb-αVCAM-1 می‌تواند باعث موثرتر شدن فرآیند درمان شود. با این حال چنین رویکردی می‌تواند سمیت را افزایش دهد و بهینه سازی دقیق دوز مورد نیاز است(۶۱).

آنتی کندرویتین سولفات پروتئوگلیکان ۴ نشاندار شده با ^{212}Pb (^{212}Pb-225.28) هم نتایج قابل قبولی در درمان مدل موشی سرطان سینه سه‌گانه منفی گزارش نشان داده است. رادیوتریسر ^{212}Pb-225.28 رشد تومور را به صورت وابسته به دوز مهار می‌کند (جدول شماره ۱)(۶۲).

مطالعات بالینی آلفا درمانی هدفمند با رادیوداروهای سرب-۲۱۲

در اولین تجربه بالینی با تراستوزوماب نشاندار شده با سرب-۲۱۲ (^{212}Pb-trastuzumab)، دوزهای مختلفی از رادیواکتیویته به بیمار مبتلا به کارسینوماتوز صفاقی بیان‌کننده گیرنده HER2 که به درمان‌های استاندارد قبلی پاسخ نداده بودند، تزریق شد. به این منظور ابتدا به بیماران ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم تراستوزوماب وریدی تزریق شد تا گیرنده‌های سیستمیک HER2 بلوک شوند و سمیت ^{212}Pb-trastuzumab کاهش یابد. به‌طور کلی، درمان با جذب کم خارج از صفاق ^{212}Pb-trastuzumab و بدون سمیت قابل توجه ارزیابی شد. با این حال، با توجه به این که ابزارهای ارزیابی کارایی درمان در این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بودند، این نتایج را نمی‌توان به طور دقیق تفسیر کرد(۶۶).

در راستای تکمیل این مطالعه مطالعه ای دیگر صورت گرفته است و پنج نشانگر تومور دیگر را مورد ارزیابی قرار داده است و هیچ سمیت قابل‌توجهی مرتبط با TAT در بیش از ۱ سال پیگیری گزارش نداده است. درمیان نشانگرهای تومور ارزیابی شده، تنها TAG-72 با دوز تجویز شده رادیواکتیویته ^{212}Pb-trastuzumab و پاسخ درمانی ارتباط مستقیم داشت. کاهش رشد تومور با دوز ^{212}Pb-trastuzumab رابطه مستقیم داشت، با این حال، در همه بیماران، بیماری را در کم‌تر از ۸ ماه پیشرفت نشان داد(۶۷).

اخیراً، یک کارآزمایی بالینی فاز یک امکان درمان تومورهای عصبی غدد درون ریز با بیان گیرنده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

سوماتوستاتین را با ^{212}Pb-DOTAMTATE بررسی کرده است. در این مطالعه ۲۰ بیمار با بیماری پیش‌رونده و بدون رادیوتراپی قبلی، مجموع دوزهای ۸۱ تا ۸۳۷ مگابکرل را به صورت یک دوز یا در چند دوز جداگانه دریافت کردند. در این مطالعه بیمارانی که ^{212}Pb-DOTAMTATE به‌صورت تک دوز دریافت کردند، به درمان پاسخ دادند و بیماری آن‌ها به حالت پایدار رسید. حدود ۷۰ درصد از بیمارانی که رادیودارو را در چهار دوره دریافت کردند پاسخ جزیی به درمان نشان دادند و حدود ۱۰ درصد به درمان پاسخ کامل نشان داند و بیماری سایر بیماران به حالت پایدار درآمد. هیچ‌گونه سمیت قابل توجهی مشاهده نشد هرچند که برخی پارامترهای آزمایشگاهی تغیرات گذرایی نشان دادند(جدول شماره ۲)(۶۸).

کارآزمایی بالینی بر روی ^{212}Pb-VMT-α-NET نشان‌دهنده تجمع فوری تومور، احتباس تومور بالا، و دفع سریع کلیوی این رادیودارو بود. هر چند مطالعات بیش‌تری در این زمینه جهت تایید دوزی متری این رادیو تریسر لازم می‌باشد(جدول شماره ۲)(۷۰،۶۹).

بحث

سرب-۲۱۲ به عنوان یک رادیو نوکلئید منتشر کننده ذرات آلفا از طریق تولید درون تنی ذرات آلفا از طریق ^{212}Bi در محل مورد نظر، فرآیند کونژوگه شدن ساده، و اتصال قوی به شلاتورها مانند DOTA و TCMC امکان ویژه‌ای را برای تولید رادیوداروهای جدید فراهم نموده است. تاکنون مطالعات پیش بالینی زیادی بر روی این رادیونوکلئید برای تولید رادیوداروهای جدید صورت پذیرفته است و نتایج قابل قبولی نیز به‌دست آمده است. به عنوان مثال رادیوتریسر ^{212}Pb-TCMC-trastuzumab نتایج مثبتی را در مطالعات پیش بالینی نشان داده است که منجر با ارزیابی بالینی آن نیز شد. به‌طور مشابه رادیو تریسر ^{212}Pb-DOTAMTATE نیز موفقیت‌هایی کسب کرده است. با توجه به پیشرفت‌های روزافزون در زمینه رادیوفارماسی و پزشکی هسته‌ای و توسعه کم رادیوتراپی بر اساس رادیو نوکلئید منتشرکننده ذرات آلفا به نظر می‌رسد در آینده تحقیقات در این زمینه گسترش ویژه‌ای پیدا کند.

جدول شماره ۲: رادیوتریسرهای ^{212}Pb در مطالعات بالینی

رادیودارو	گیرنده	یافته ها	اثرات جانبی	منبع
^{212}Pb-TCMC-trastuzumab	HER2	- عدم جذب قابل تشخیص در اندام های اصلی در طول ۲۴ ساعت. - بالاترین غلظت آنتی بادی نشاندار شده پس از ۲۴ ساعت به ۲۲/۹ درصد رسید. - تعداد کمی از بیماران کاهش سطح CA 125 را تجربه کردند	- به خوبی در بدن تحمل می شود.	(۶۶)
^{212}Pb-TCMC-trastuzumab	HER2	- کاهش سطح CA 72-4 در کنار کاهش رشد تومور - برای بیماران کارسینوماتوز صفاق تا ۲۷ مگابکرل بی خطر به نظر می رسد.	- سمیت خفیف و گذرا - بدون سمیت وابسته به دوز - عدم سمیت طولانی مدت	(۶۷)
^{212}Pb-DOTAMTATE	SSTR2	- بالاترین دوز داده شده ۲٫۵ مگابکرل به ازای کیلوگرم در هر چرخه بود. - در بین افرادی که ۴ سیکل داخل وریدی ۲٫۵ مگابکرل به ازای کیلوگرم در فواصل ۸ هفته ای دریافت کردند، ۸۰ درصد پاسخ رادیولوژیک مثبت مشاهده شد.	- به طور کلی به خوبی تحمل می شود. - سمیت وابسته به دوز	(۶۸)
^{212}Pb-VMT-α-NET	SSTR2	- تجمع فوری و زیاد تومور و همچنین پاکسازی سریع کلیه - پاسخ نسبی پس از درمان - بهبود قابل توجهی در هر دو امتیاز EORTC QLQ-GI.NET21 و مقیاس عملکرد کارنوفسکی.	- به طور کلی به خوبی تحمل می شود.	(۷۰،۶۹)

References

1. Goldsmith SJ. Targeted radionuclide therapy: a historical and personal review. Semin Nucl Med 2020 :50(1): 87-97. PMID: 31843064.
2. Malcolm J, Falzone N, Lee BQ, Vallis KA. Targeted radionuclide therapy: new advances for improvement of patient management and response. Cancers 2019: 11(2): 268. PMID: 30823564.
3. Molavipordanjani S, Mousavi T, Khorramimoghaddam A, Talebpour Amiri F, Abedi M, Hosseinimehr J. The preclinical study of (177) Lu-DOTA-LTVSPWY as a potential

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

therapeutic agent against HER2 overexpressed cancer. Ann Nucl Med 2023: 37(7): 400-409. PMID: 37115407.

4. Nelson BJ, Andersson JD, Wuest F. Targeted alpha therapy: progress in radionuclide production, radiochemistry, and applications. Pharmaceutics 2020; 13(1): 49. PMID: 33396374.
5. Kitson SL, Cuccurullo V, Moody TS, Mansiet L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer. Curr Radiopharm 2013; 6(2): 57-71. PMID: 23808764.
6. Kerr CP, Grudzinski JJ, Phuong Nguyen T, Hernandez R, Weichert JP, Morris ZS. Developments in combining targeted radionuclide therapies and immunotherapies for cancer treatment. Pharmaceutics 2022; 15(1): 128. PMID: 36678756.
7. Herrmann K, Schwaiger M, Lewis JS, Solomon SB, Barbara JM , Baumann M, et al. Radiotheranostics: a roadmap for future development. Lancet Oncol 2020; 21(3): e146-e156. PMID: 32135118.
8. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. Nat Rev Drug Discov 2020; 19(9): 589-608.
9. Talapko J, Talapko D, Katalinić D, Kotris I, Erić I, Belić D, et al. Health Effects of Ionizing Radiation on the Human Body. Medicina (Kaunas) 2024; 60(653) 1-17. PMID: 38674299.
10. Shi M, Jakobsson V, Greifenstein L, Khong PL, Chen X , Baum RP, et al. Alpha-peptide receptor radionuclide therapy using actinium-225 labeled somatostatin receptor agonists and antagonists. Front Med (Lausanne) 2022; 9: 1034315. PMID: 36569154.
11. Howe A, Bhatavdekar O, Salerno D, Josefsson A, Pacheco-Torres J, Bhujwalla ZM, et al. Combination of Carriers with Complementary Intratumoral Microdistributions of Delivered α-Particles May Realize the Promise for (225) Ac in Large, Solid Tumors. J Nucl Med 2022; 63(8): 1223-1230. PMID: 34795012.
12. Lacoeuille F, Arlicot N, Faivre-Chauvet A. Targeted alpha and beta radiotherapy: An overview of radiopharmaceutical and clinical aspects. Med Nucl 2018; 42(1): 32-44.
13. Ranjbar V, Molavipordanjani S, Biabani Ardakani J, Akhlaghi M, Nikkholgh B, Hosseinimehr SJ. Initial preclinical evaluation of 68 Ga-DOTA-(Ser)3-LTVSPWY peptide as a PET radiotracer for glioblastoma targeting and imaging. Nucl Med Commun 2022; 43(8): 945-951. PMID: 35754162.
14. Saednia S, Emami S, Molavipordanjani S, Abedi SM, Amiri FT, Hosseinimehr SJ. Synthesis and Biological Evaluation of (99m) Tc-Labeled Phenylpiperazine Derivatives as Selective Serotonin-7 Receptor Ligands for Brain Tumor Imaging. Mol Pharm 2021; 18(6): 2360-2374.
15. Biabani Ardakani J, Talebpour Amiri F, Khorramimoghaddam A, Abbasi A, Molavipordanjani S, Hosseinimehr SJ. Preclinical pharmacokinetic, biodistribution, radiation dosimetry, and toxicity studies of (99m) Tc-HYNIC-(Ser) (3)-LTVPWY: A novel HER2-targeted peptide radiotracer. Regul Toxicol Pharmacol 2020; 112: 104591. PMID: 32006673.
16. Alati S, Singh R, Pomper MG, Rowe SP, Banerjee SR. Preclinical Development in Radiopharmaceutical Therapy for Prostate Cancer. Semin Nucl Med 2023; 53(5): 663-686. PMID: 37468417.
17. Bauer D, Carter LM, Atmane MI, De Gregorio R, Michel A, Kaminsky S, et al. (212) Pb-Pretargeted Theranostics for Pancreatic

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

Cancer. J Nucl Med 2024; 65(1): 109-116. PMID: 37945380.

18. Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, Torgue J, Hurt J, Shafie A, et al. Targeted α-Emitter Therapy with (212) Pb-DOTAMTATE for the Treatment of Metastatic SSTR-Expressing Neuroendocrine Tumors: First-in-Humans Dose-Escalation Clinical Trial. J Nucl Med 2022; 63(9): 1326-1333. PMID: 34992153.
19. Yong K, Brechbiel M. Application of 212Pb for Targeted α-particle Therapy (TAT): Pre-clinical and Mechanistic Understanding through to Clinical Translation. AIMS Med Sci 2015; 2(3): 228. PMID: 26858987.
20. Bartoś B, Lyczko K, Kasperek A, Krajewski S, Bilewicz A. Search of ligands suitable for 212Pb/212Bi in vivo generators. J Radioanal Nucl Chem 2013; 295: 205-209. PMID: 26224928.
21. Ackerman NL, de la Fuente Rosales L, Falzone N, Vallis KA, Bernal MA. Targeted alpha therapy with 212Pb or 225Ac: change in RBE from daughter migration. Phys Med 2018; 51: 91-98. PMID: 29807854.
22. Kokov KV, Egorova BV, German MN, Klabukov ID, Krasheninnikov ME, Larkin-Kondrov AA, et al. ^{212}Pb: production approaches and targeted therapy applications. Pharmaceutics 2022; 14(1): 189. PMID: 35057083.
23. Tosato M, Lazzari L, Marco VD. Revisiting Lead (II)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7, 10-tetraacetic Acid Coordination Chemistry in Aqueous Solutions: Evidence of an Underestimated Thermodynamic Stability. ACS Omega 2022; 7(18): 15596-15602. PMID: 35571797.
24. Li J, Huang T, Hua J, Wang Q, Su Y, Chen P, et al. CD46 targeted (212) Pb alpha particle radioimmunotherapy for prostate cancer treatment. J Exp Clin Cancer Res 2023; 42(1): 61. PMID: 36906664.
25. Metebi A, Kauffman N, Xu L, Singh SK, Nayback C, Fan J, et al. Pb-214/Bi-214-TCMC-Trastuzumab inhibited growth of ovarian cancer in preclinical mouse models. Front Chem 2023; 11: 1322773. PMID: 38333550.
26. Tornes AJK, Stenberg VY, Larsen RH, Bruland ØS, Revheim ME, Juzeniene A. Targeted alpha therapy with the (224)Ra (212)Pb-TCMC-TP-3 dual alpha solution in a multicellular tumor spheroid model of osteosarcoma. Front Med (Lausanne) 2022; 9: 1058863. PMID: 36507500.
27. Tircsó G, Tircsóné Benyó E, Garda Z, Singh J, Trokowski R, Brücher E, et al. Comparison of the equilibrium, kinetic and water exchange properties of some metal ion-DOTA and DOTA-bis(amide) complexes. J Inorg Biochem 2020; 206: 111042. PMID: 32146160.
28. Chappell LL, Dadachova E, Milenic DE, Garmestani K, Wu C, Brechbiel MW. Synthesis, characterization, and evaluation of a novel bifunctional chelating agent for the lead isotopes 203Pb and 212Pb. Nucl Med Biol 2000; 27(1): 93-100. PMID: 10755652.
29. Kasten BB, Azure MT, Schoeb TR, Fisher DR, Zinn KR. Imaging, biodistribution, and toxicology evaluation of (212) Pb-TCMC-trastuzumab in nonhuman primates. Nucl Med Biol 2016; 43(7): 391-396. PMID: 27179247.
30. Meredith R, Torgue J, Shen S, Fisher DR, Banaga E, Bunch P, et al. Dose escalation and dosimetry of first-in-human α radioimmunotherapy with 212Pb-TCMC-trastuzumab. J Nucl Med 2014; 55(10): 1636-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

1642. PMID: 25157044.

31. Meredith RF, Torgue JJ, Rozgaja TA, Banaga EP, Bunch PW, Alvarez RD, et al. Safety and Outcome Measures of First-in-Human Intraperitoneal α Radioimmunotherapy With 212Pb-TCMC-Trastuzumab. Am J Clin Oncol 2018; 41(7): 716-721. PMID: 27906723.
32. Li M, Baumhover NJ, Liu D, Cagle BS, Boschetti F, Paulin G, et al. Preclinical Evaluation of a Lead Specific Chelator (PSC) Conjugated to Radiopeptides for (203)Pb and (212)Pb-Based Theranostics. Pharmaceutics 2023; 15(2). PMID: 36839736.
33. Lee D, Li M, Liu D, Baumhover NJ, Sagastume EA, Marks BM, et al. Structural modifications toward improved lead-203/ lead-212 peptide-based image-guided alpha-particle radiopharmaceutical therapies for neuroendocrine tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2024; 51(4): 1147-1162. PMID: 37955792.
34. Fu K, Xie F, Wang F, Fu L. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. J Hematol Oncol 2022; 15(1): 173. PMID: 36482474.
35. Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. Curr Top Med Chem 2020; 20(10): 815-834. PMID: 32124699.
36. Milenic DE, Baidoo KE, Kim YS, Barkley R, Brechbiel MW. Targeted α-particle radiation therapy of HER1-positive disseminated intraperitoneal disease: An investigation of the human anti-EGFR monoclonal antibody, panitumumab. Transl Oncol 2017; 10(4): 535-545. PMID: 28577439.
37. Milenic DE, Kim YS, Baidoo KE, Wong KJ, Barkley R, Delgado J, et al. Exploration of a F(Ab′)2 fragment as the targeting agent of α-radiation therapy: a comparison of the therapeutic benefit of intraperitoneal and intravenous administered radioimmunotherapy. Cancer Biother Radiopharm 2018; 33(5): 182-193. PMID: 29916748.
38. Tan Z, Chen P, Schneider N, Glover S, Cui L, Torgue J, et al. Significant systemic therapeutic effects of high-LET immunoradiation by 212Pb-trastuzumab against prostatic tumors of androgen-independent human prostate cancer in mice. Int J Oncol 2012; 40(6): 1881-1888. PMID: 22322558.
39. Yong KJ, Milenic DE, Baidoo KE, Brechbiel MW. Cell killing mechanisms and impact on gene expression by gemcitabine and 212Pb-trastuzumab treatment in a disseminated i.p. tumor model. PLoS One 2016; 11(7): e0159904. PMID: 27467592.
40. Milenic DE, Garmestani K, Brady ED, Albert PS, Abdulla A, Flynn J, et al. Potentiation of high-LET radiation by gemcitabine: targeting HER2 with trastuzumab to treat disseminated peritoneal disease. Clin Cancer Res 2007; 13(6): 1926-1935. PMID: 17363549.
41. Milenic DE, Baidoo KE, Shih JH, Wong KJ, Brechbiel MW. Evaluation of platinum chemotherapy in combination with HER2-targeted α-particle radiation. Cancer Biother Radiopharm 2013; 28(6): 441-449. PMID: 23758610.
42. Emanuel O, Liu J, Schartinger VH, Nei WL, Chan YY, Tsang CM, et al. SSTR2 in Nasopharyngeal Carcinoma: Relationship with Latent EBV Infection and Potential as a Therapeutic Target. Cancers (Basel) 2021; 13(19): PMID: 34638429.
43. Fan S, Zheng H, Zhan Y, Luo J, Zang H, Wang H, et al. Somatostatin receptor2 (SSTR2)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

expression, prognostic implications, modifications and potential therapeutic strategies associates with head and neck squamous cell carcinomas. Crit Rev Oncol Hematol 2024; 193: 104223. PMID: 38036157.

44. Stallons TAR, Saidi A, Tworowska I, Delpassand ES, Torgue JJ. Preclinical investigation of 212Pb-DOTAMTATE for peptide receptor radionuclide therapy in a neuroendocrine tumor model. Mol Cancer Ther 2019; 18(5): 1012-1021. PMID: 30926632.
45. Chapeau D, Koustoulidou S, Handula M, Beekman S, de Ridder C, Stuurman D, et al. [212Pb] Pb-eSOMA-01: a promising radioligand for targeted alpha therapy of neuroendocrine tumors. Pharmaceuticals 2023; 16(7):985. PMID: 37513897.
46. Li C, Kuai L, Cui R, Miao X. Melanogenesis and the Targeted Therapy of Melanoma. Biomolecules 2022; 12(12). PMID: 36551302.
47. Manganelli M, Guida S, Ferretta A, Pellacani G, Porcelli L, Azzariti A, et al. Behind the Scene: Exploiting MC1R in Skin Cancer Risk and Prevention. Genes (Basel) 2021. 12(7): PMID: 34356109.
48. Peng L, Chang J, Liu X, Lu S, Ren H, Zhou X, et al. MC1R Is a Prognostic Marker and Its Expression Is Correlated with MSI in Colorectal Cancer. Curr Issues Mol Biol 2021; 43(3): 1529-1547. PMID: 34698109.
49. Li M, Liu D, Lee D, Cheng Y, Baumhover NJ, Marks BM, et al. Targeted alpha-particle radiotherapy and immune checkpoint inhibitors induces cooperative inhibition on tumor growth of malignant melanoma. Cancers 2021; 13(15): 3676. PMID: 34359580.
50. Yang J, Xu J, Cheuy L, Gonzalez R, Fisher DR, Miao Y. Evaluation of a novel Pb-203-labeled lactam-cyclized alpha-melanocyte-stimulating hormone peptide for melanoma targeting. Mol Pharm 2019; 16(4): 1694-1702. PMID: 30763112.
51. Li M, Liu D, Lee D, Kapoor S, Gibson-Corley KN, Quinn TP, et al. Enhancing the efficacy of melanocortin 1 receptor-targeted radiotherapy by pharmacologically upregulating the receptor in metastatic melanoma. Mol Pharm 2019; 16(9): 3904-3915. PMID: 31318566.
52. Alberts IL, Seifert R, Werner RA, Rowe SP, Afshar-Oromieh A. Prostate-specific Membrane Antigen: Diagnostics. PET Clin 2024; 19(3): 351-362. PMID: 38702228.
53. Ndlovu H, Mokoala KMG, Lawal I, Emmett L, Sathekge MM. Prostate-specific Membrane Antigen: Alpha-labeled Radiopharmaceuticals. PET Clin; 2024; 19(3): 371-388. PMID: 38658230.
54. Stenberg VY, Juzeniene A, Chen Q, Yang X, Bruland ØS, Larsen RH. Preparation of the alpha-emitting prostate-specific membrane antigen targeted radioligand [212Pb] Pb-NG001 for prostate cancer. J Labelled Comp Radiopharm 2020; 63(3): 129-143. PMID: 31919866.
55. Stenberg VY, Larsen RH, Ma LW, Peng Q, Juzenas P, Bruland ØS, et al. Evaluation of the PSMA-binding ligand 212Pb-NG001 in multicellular tumour spheroid and mouse models of prostate cancer. Int J Mol Sci 2021; 22(9): 4815. PMID: 34062920.
56. Stenberg VY, Juzeniene A, Bruland ØS, Larsen RH. In situ generated 212Pb-PSMA ligand in a 224Ra-solution for dual targeting of prostate cancer sclerotic stroma and PSMA-positive cells. Curr Radiopharm 2020; 13(2): 130-141. PMID: 32389119.
57. Banerjee SR, Minn I, Kumar V, Josefsson A, Lisok A, Brummet M, et al. Preclinical evaluation of 203/212Pb-labeled low-molecular-weight compounds for targeted

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

radiopharmaceutical therapy of prostate cancer. J Nucl Med 2020; 61(1): 80-88. PMID: 31253744.

58. Dos Santos JC, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Lehnert W, Leotta K, Morgenstern A, et al. Development and dosimetry of 203 Pb/212 Pb-labelled PSMA ligands: bringing "the lead" into PSMA-targeted alpha therapy? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019; 46(5): 1081-1091. PMID: 30603987.
59. Maaland AF, Saidi A, Torgue J, Heyerdahl H, Stallons TAR, Kolstad A , et al. Targeted alpha therapy for chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma with the anti-CD37 radioimmunoconjugate 212Pb-NNV003. PLoS One 2020; 15(3): e0230526. PMID: 32187209.
60. Quelven I, Monteil J, Sage M, Saidi A, Mounier J, Bayout A, et al. 212Pb α-radioimmunotherapy targeting CD38 in multiple myeloma: A preclinical study. J Nucl Med 2020; 61(7): 1058-1065. PMID: 31862796.
61. Li J, Huang T, Hua J, Wang Q, Su Y, Chen P, et al. CD46 targeted 212Pb alpha particle radioimmunotherapy for prostate cancer treatment. J Exp Clin Cancer Res 2023; 42(1): 61. PMID: 36906664;
62. Corroyer-Dulmont A, Valable S, Falzone N, Frelin-Labalme AM, Tietz O, Toutain J, et al. VCAM-1 targeted alpha-particle therapy for early brain metastases. Neuro Oncol 2020; 22(3): 357-368. PMID: 31538194.
63. Kasten BB, Oliver PG, Kim H, Fan J, Ferrone S, Zinn KR, et al. 212Pb-labeled antibody 225.28 targeted to chondroitin sulfate proteoglycan 4 for triple-negative breast cancer therapy in mouse models. Int J Mol Sci 2018; 19(4): 925. PMID: 29561763.
64. Kasten BB, Azure MT, Schoeb TR, Fisher DR, Zinn KR. Imaging, biodistribution, and toxicology evaluation of 212Pb-TCMC-trastuzumab in nonhuman primates. Nucl Med Biol 2016; 43(7): 391-396. PMID: 27179247.
65. Kasten BB, Arend RC, Katre AA, Kim H, Fan J, Ferrone S, Zinn KR, et al. B7-H3-targeted 212Pb radioimmunotherapy of ovarian cancer in preclinical models. Nucl Med Biol 2017; 47: 23-30. PMID: 28104527.
66. Meredith R, Torgue J, Shen S, Fisher DR, Banaga E, Bunch P, et al. Dose escalation and dosimetry of first-in-human α radioimmunotherapy with 212Pb-TCMC-trastuzumab. J Nucl Med 2014; 55(10): 1636-1642. PMID: 25157044.
67. Meredith RF, Torgue JJ, Rozgaja TA, Banaga EP, Bunch PW, Alvarez RD, et al. Safety and outcome measures of first-in-human intraperitoneal α radioimmunotherapy with 212Pb-TCMC-trastuzumab. Am J Clin Oncol 2018; 41(7): 716-721. PMID: 27906723.
68. Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, Torgue J, Hurt J, Shafie A, et al. Targeted α-emitter therapy with 212Pb-DOTAMTATE for the treatment of metastatic SSTR-expressing neuroendocrine tumors: first-in-humans dose-escalation clinical trial. J Nucl Med 2022; 63(9): 1326-1333. PMID: 34992153.
69. Singh N, Rana N, Thakral P, Malik D, Schultz MK, Sen IB. Charting the Course of Targeted α Therapy with First-in-Human, Postadministration Image-Guided Dosimetry and Response Assessment of 212Pb-VMT-α-NET in Metastatic Neuroendocrine Tumors. Clin Nucl Med 2024; 49(6): 546-548. PMID: 38537249.
70. Liu D, Dai Z, Ewald J, Cagle B, Li M, Hanna A, et al. Targeted alpha therapy of [212Pb] VMT-α-NET in metastatic neuroblastoma model. J Nucl Med 2023; 64(supp1): 772.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]