

LUTECIUM - 177

- fyzikální vlastnosti perspektivního teranostického radionuklidu -

➤ Lutetium – vzácný ale důležitý prvek

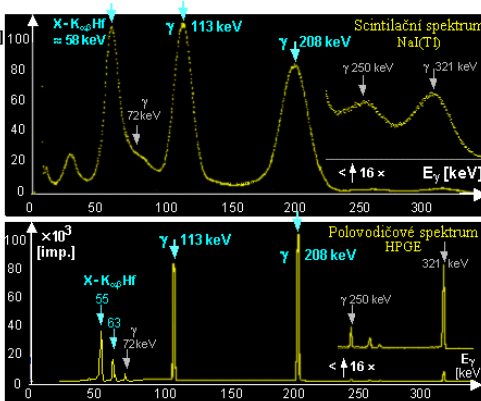
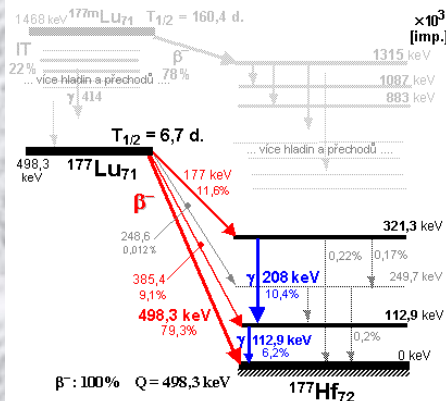
➤ Lutetium ^{176}Lu a ^{177}Lu

➤ Radiobiologické účinky a využití ^{177}Lu v
nukleární medicíně

Ullmann V., Koláček M., Pekárek J., Kraft O.

Klinika nukleární medicíny FN Ostrava

Ústav zobrazovacích metod LF OU



Chemický prvek Lutecium

Lutetium $_{71}\text{Lu}$

- je vzácná zemina, skupina lantanoidů,
obsah v zemské kůře 0,5-0,7 mg/kg .

Těží se především z minerálu monazit

Lutecium je měkký stříbrošedý kov



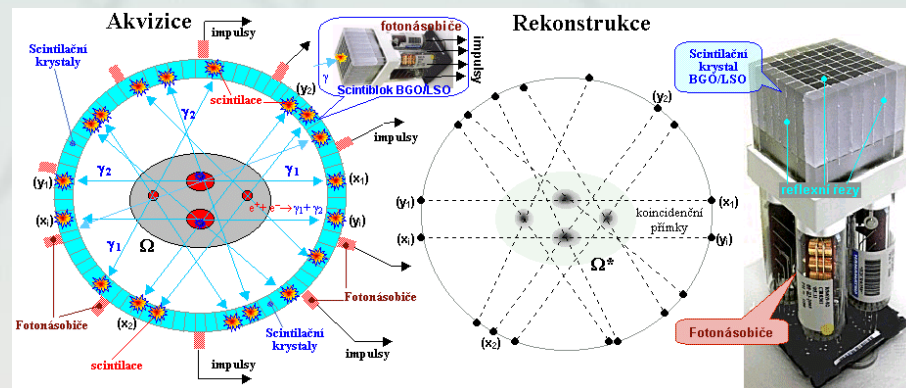
kovové lutecium



Základní (stabilní, neaktivní) lutetium $^{175}\text{Lu}_{71}$ obsahuje neodstranitelnou příměs 2,6% přírodního isotopu $^{176}\text{Lu}_{71}$, který je β^- -radioaktivní s poločasem rozpadu $T_{1/2} \approx 3,8 \cdot 10^{10}$ let (38 miliard let)



trvalá vnitřní radioaktivita scintilátorů LSO

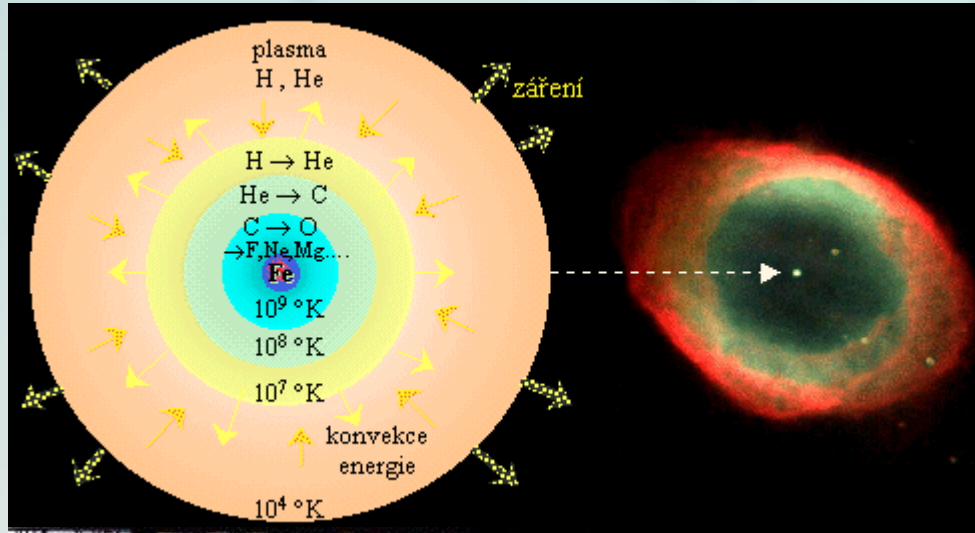


Chemický prvek Lutecium

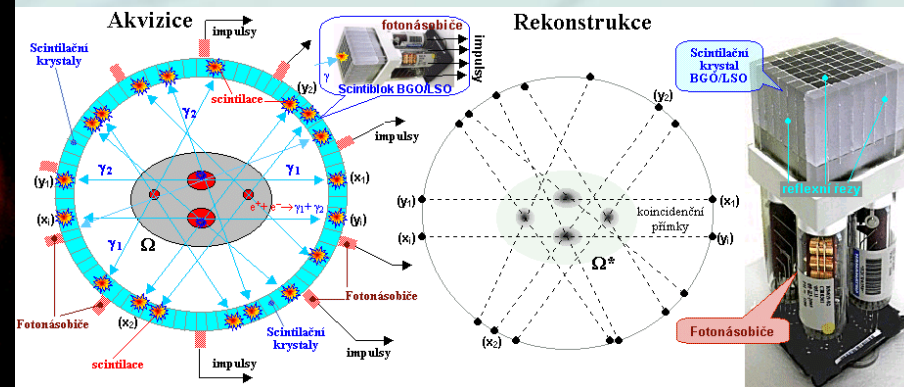
Jak vzniklo Lutecium ?....

Odpověď poskytuje jaderná astrofyzika

- úchvatný scénář kosmické nukleogeneze



„všichni jsme potomky hvězd“



<http://www.astronuklfyzika.cz/Gravitace4-1.htm#EvoluceHvezd>



Krabí mlhovina vzniklá po výbuchu supernovy v r.1024

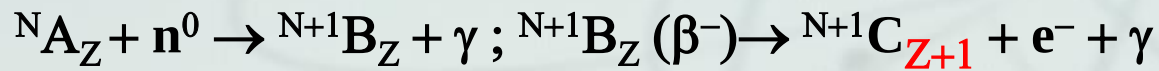
Chemický prvek Lutecium

Jak vzniklo Lutecium?

Před více než 5 miliardami let v jednom ze spirálních větví galaxie Mléčná dráha došlo k mohutnému **výbuchu supernovy** - hvězdy, která již vypotřebovala všechno termonukleární „palivo“.

Při tomto výbuchu bylo jednak vyvrženo mnoho prvků, které hvězda postupně syntetizovala při **termonukleárních reakcích**, jednak **opakovanou neutronovou fúzí** vznikly těžké i nejtěžší prvky - mezi nimi i lutetium ^{175}Lu a ^{176}Lu

záchyt neutronů ; následná β^- – přeměna :



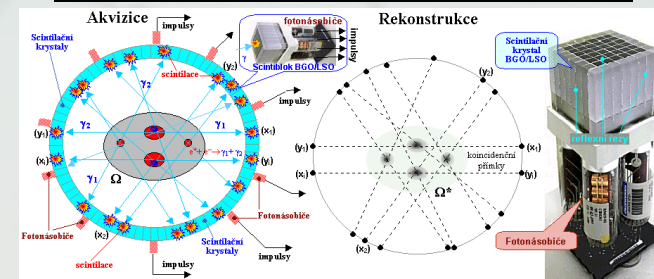
..... e t c ... opakovaně ...



Výbuch supernovy – největší jaderná havárie ve vesmíru !

„Kosmická alchymie“:

www.astronuklfyzika.cz/KosmickaAlchymie.htm



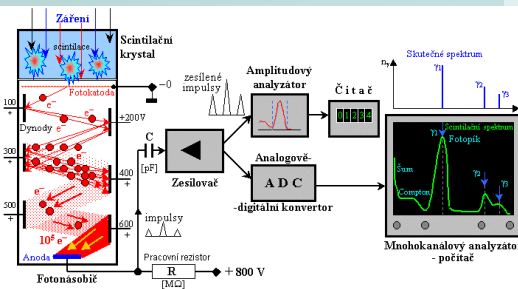
VNITŘNÍ RADIOAKTIVITA SCINTILAČNÍCH DETEKTORŮ



LSO v gamakamerách PET



♣ fyzikálně-spektrometrická „lahůdka“ ♣



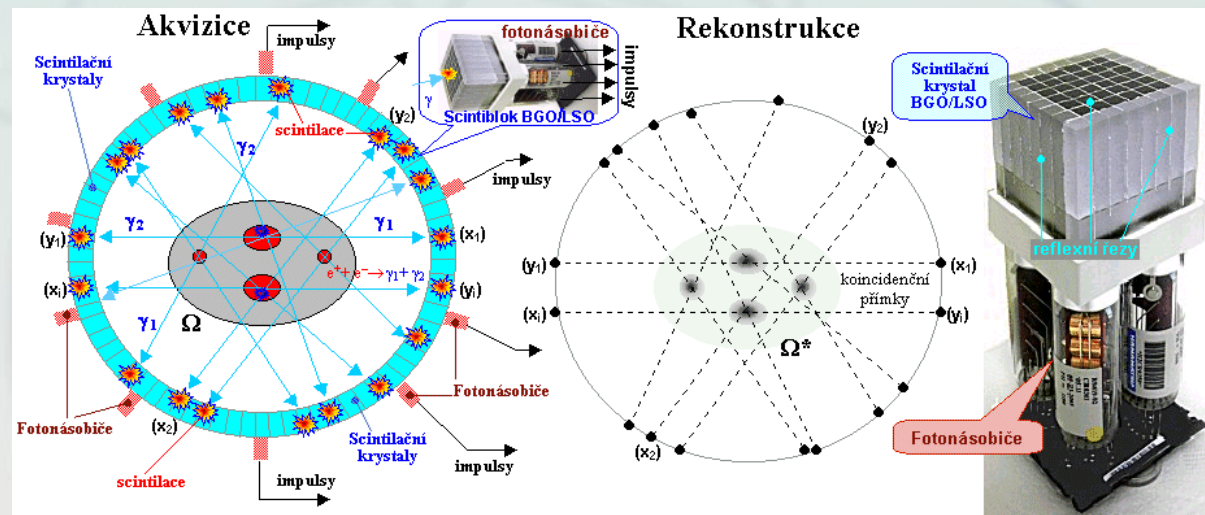
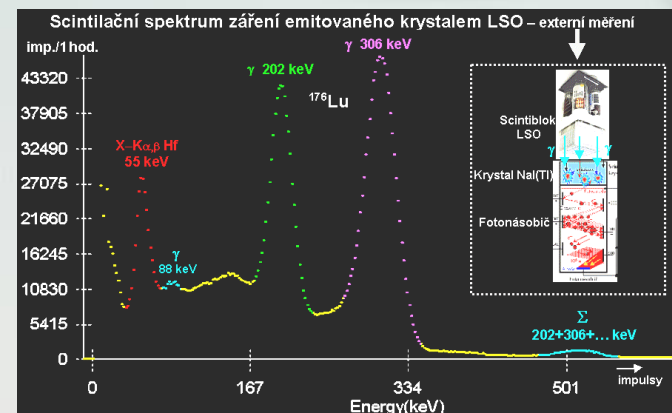
Vojtěch Ullmann, Michal Koláček

Klinika nukleární medicíny FN Ostrava

Ústav zobrazovacích metod LF OU



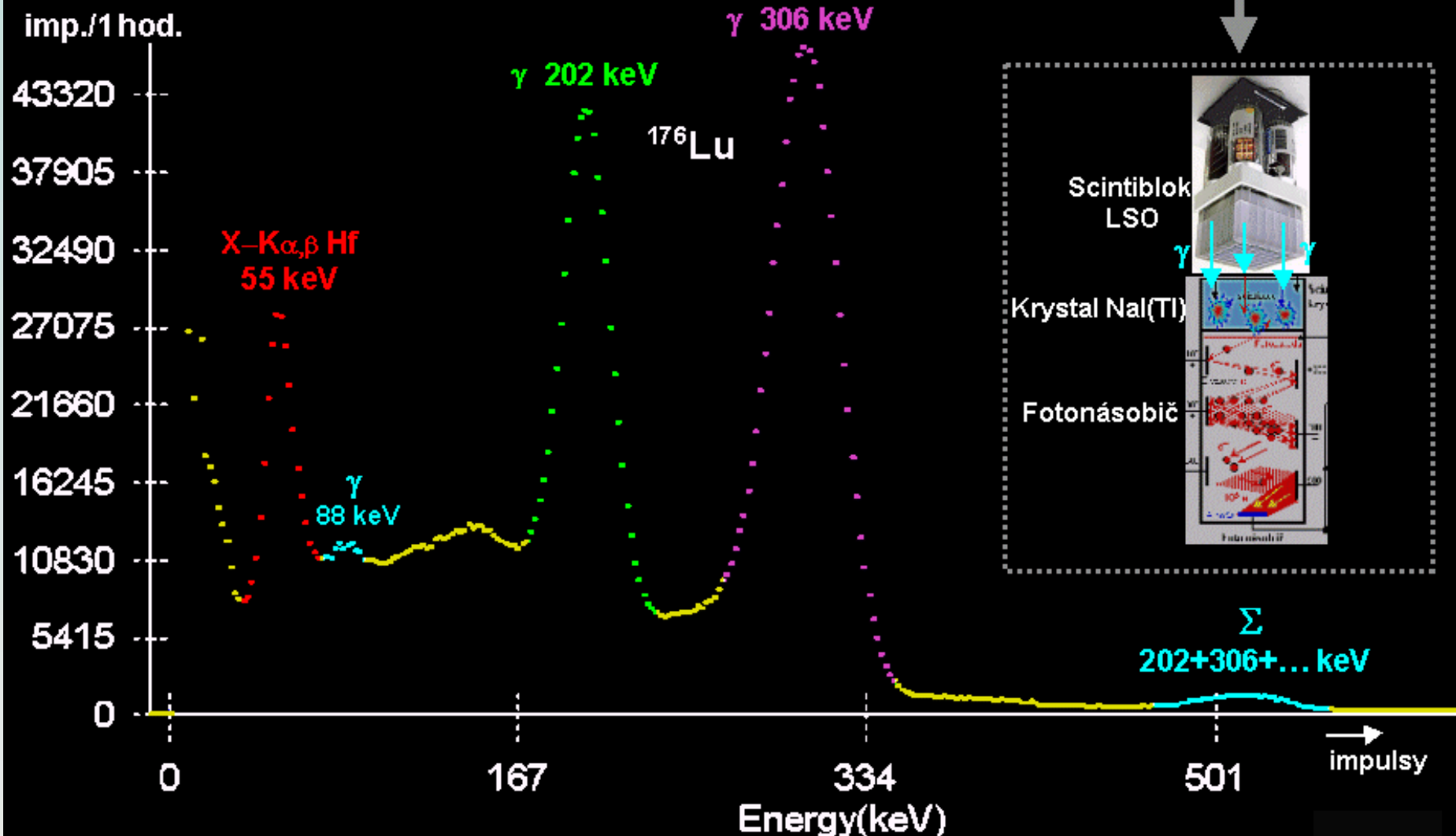
Fyzikální seminář Rožnov 2014



VNITŘNÍ RADIOAKTIVITA SCINTILÁTORŮ LSO

Externí měření záření γ emitovaného krystalem LSO

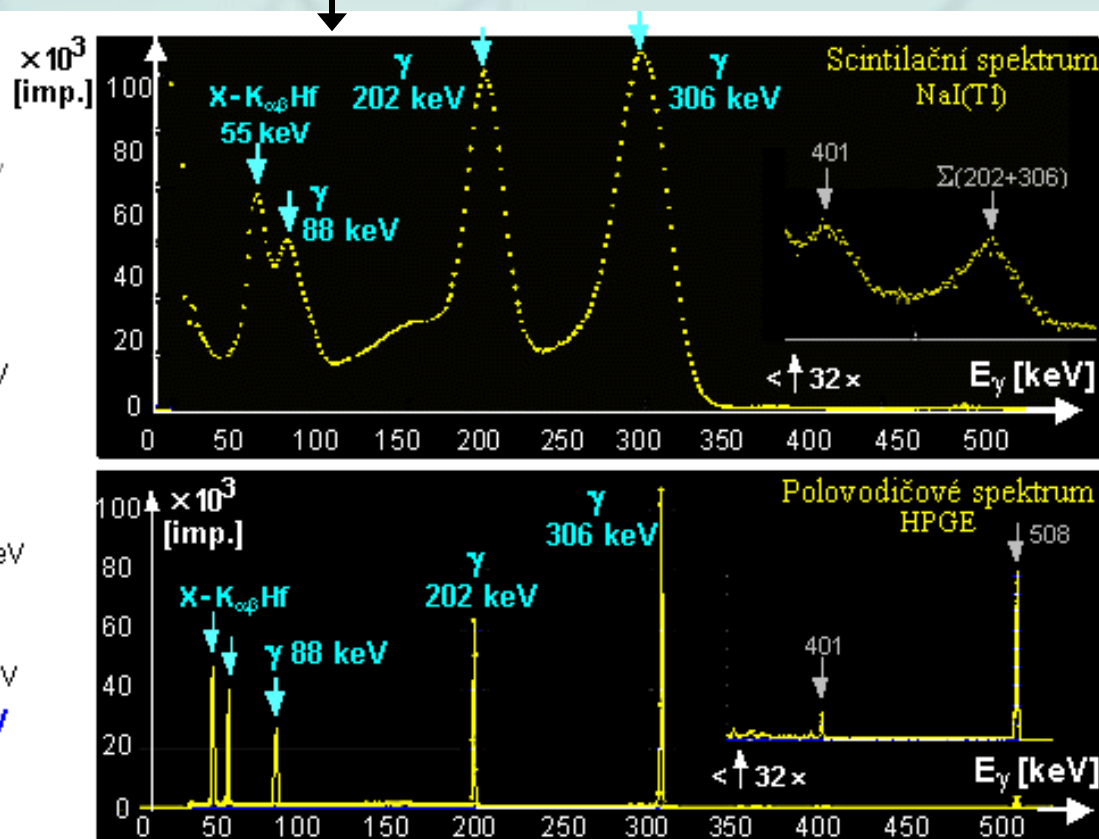
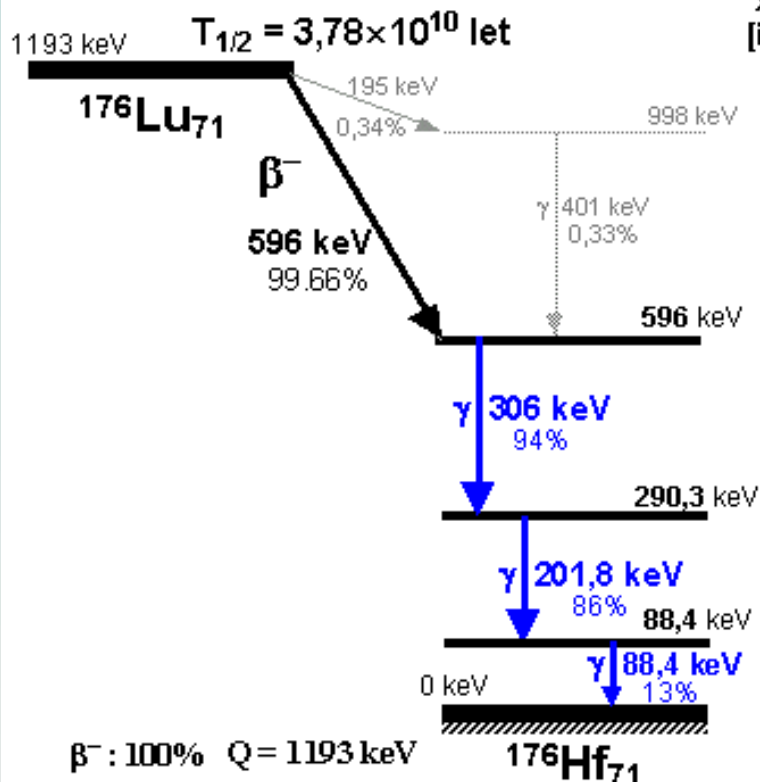
Scintilační spektrum záření emitovaného krystalem LSO – externí měření



VNITŘNÍ RADIOAKTIVITA SCINTILÁTORŮ LSO

Podrobná měření záření γ emitovaného krystalem LSO na scintilačním a polovodičovém detektoru:

Rozpadové schéma a gama-spektrum lutetia ^{176}Lu

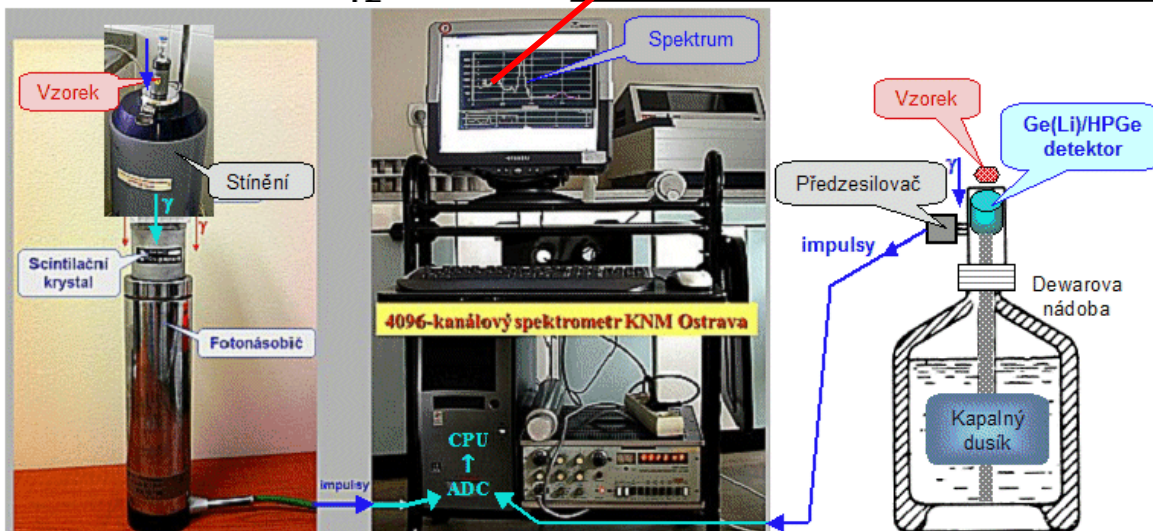
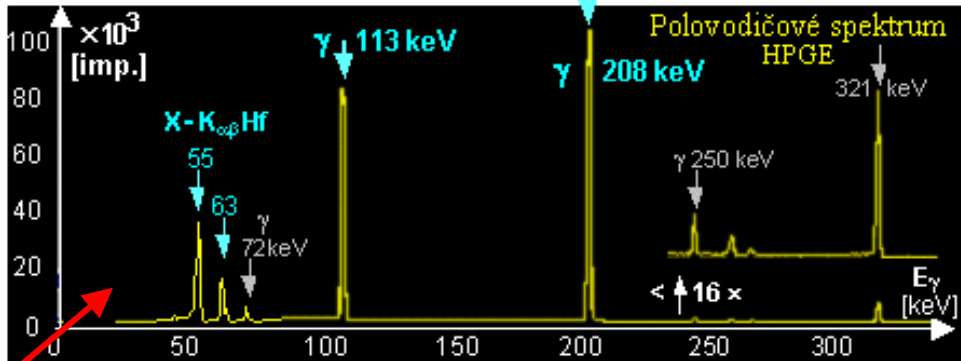
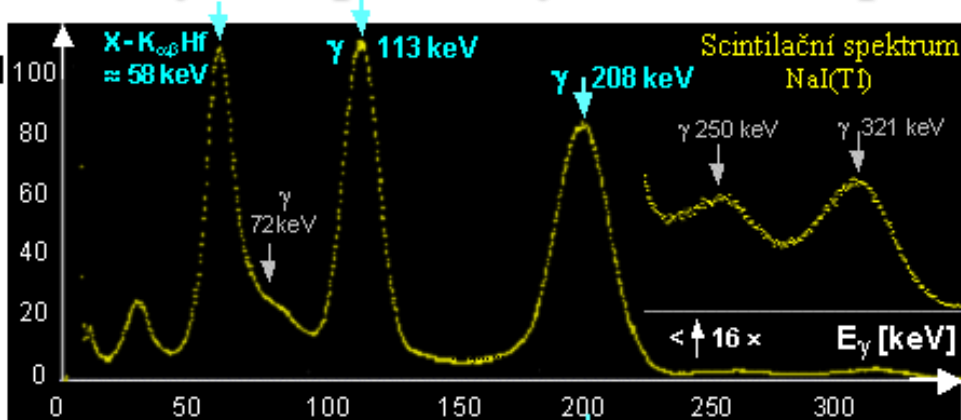
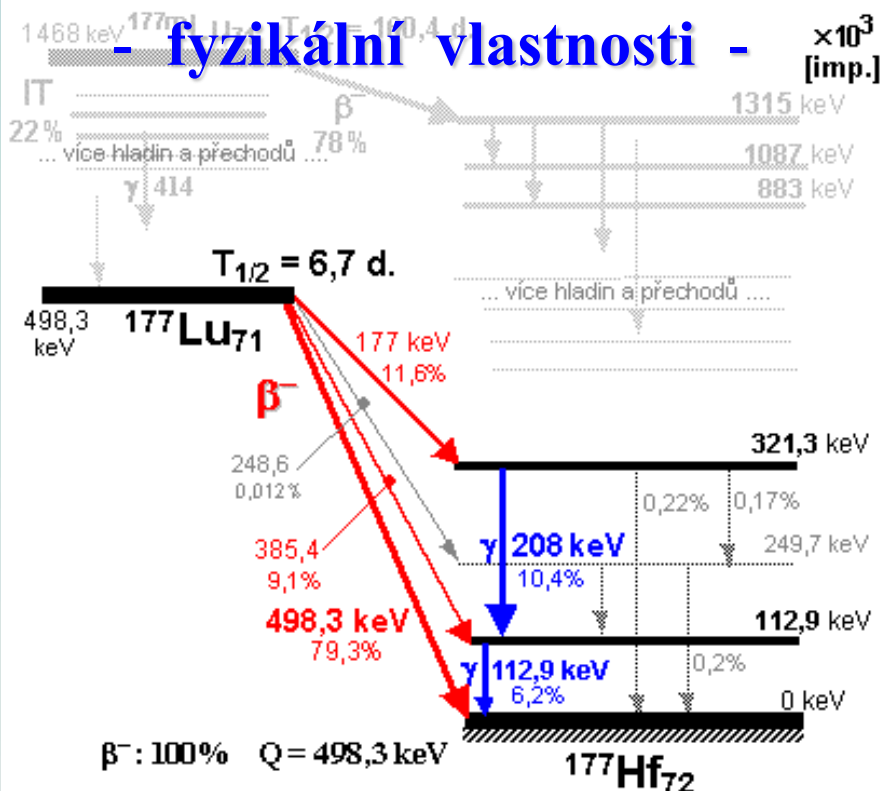


Pokus – demonstrace radioaktivity LSO scintibloku z PET kamery



LUTETIUM ^{177}Lu – důležitý terapeutický radioisotop

- fyzikální vlastnosti -



LUTETIUM ^{177}Lu

- vlastnosti -

β^- radioaktivita , smíšený β – γ zářič , $T_{1/2} = 6,7$ dne

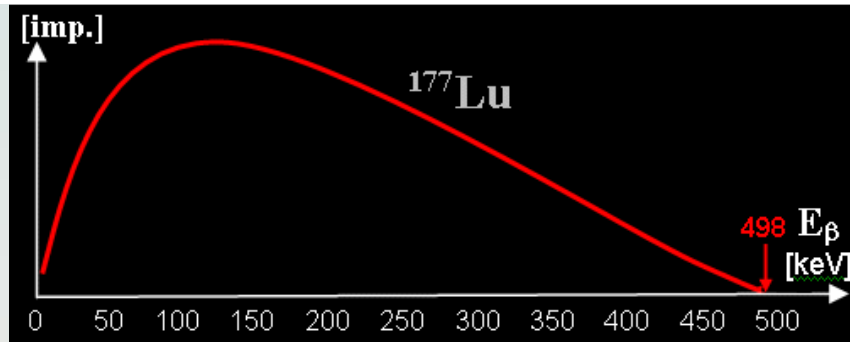
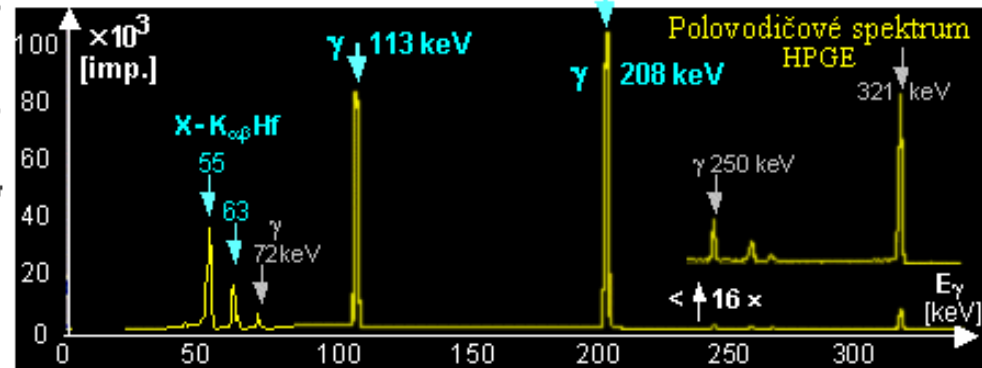
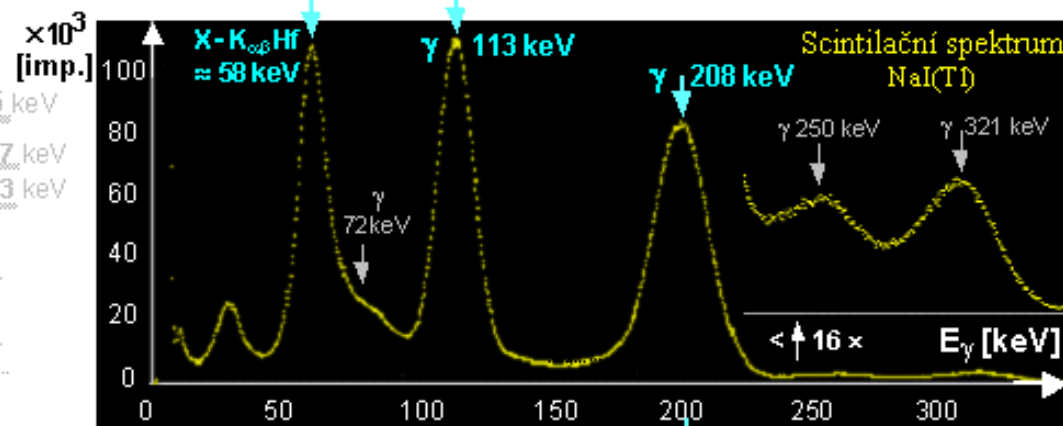
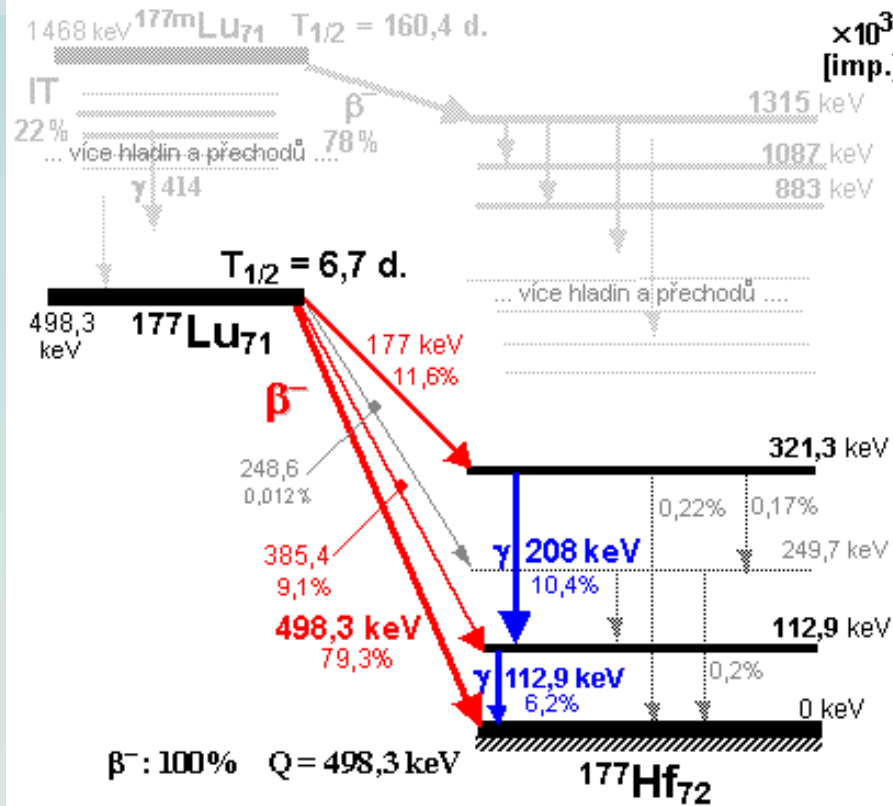
Při jedné radioaktivní přeměně jádra ^{177}Lu se uvolní celková jaderná energie

$$Q = 498 \text{ keV},$$

která je ve 100% odnášena **elektrony beta** +neutriny a z asi 25% *)
fotony gama a X-záření.

*) Nejvíce zastoupené X a gama-energie jsou: X 55keV(4,37%) a 63keV(0,9%) , gama 113keV(6%) a 208keV(10%) .

LUTETIUM ^{177}Lu



γ - spektrum

β - spektrum

Přeměnové schéma, beta a gama-spektrum lutetia ^{177}Lu

Vlevo nahoře je náznakově zakresleno i zjednodušené rozpadové schéma metastabilního izomeru ^{177m}Lu , který často vzniká spolu s ^{177}Lu .

LUTETIUM ^{177}Lu - výroba

- Přímý způsob :

Ozařování **lutetia** (obohaceného isotopem ^{176}Lu) neutrony v reakci $^{176}\text{Lu}(\text{n},\gamma)^{177}\text{Lu}$. Díky vysokému účinnému průřezu této reakce lze získat radionuklid o poměrně vysoké specifické aktivitě.

Nevýhoda: současně probíhá reakce $^{176}\text{Lu}(\text{n},\gamma)^{177\text{m}}\text{Lu}$, při níž vzniká jaderný izomer $^{177\text{m}}\text{Lu}$ s poločasem 160 dní.

- Nepřímý způsob :

1. Neutronové ozařování **yterbia** (obohaceného isotopem ^{176}Yb) neutrony v reakci $^{176}\text{Yb}(\text{n},\gamma)^{177}\text{Yb}$

2. Následná beta-přeměna $^{177}\text{Yb}(\beta^-, T_{1/2}=1,9\text{hod.}) \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ na výsledné **lutetium-177**.

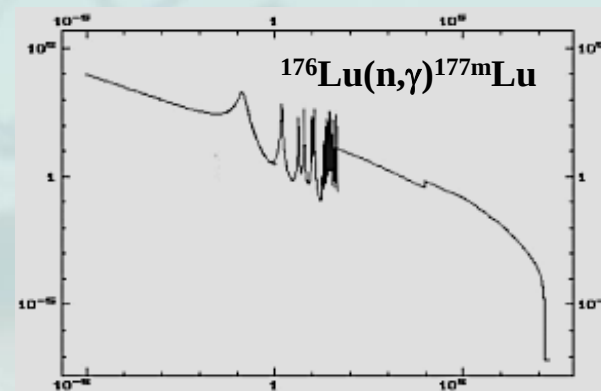
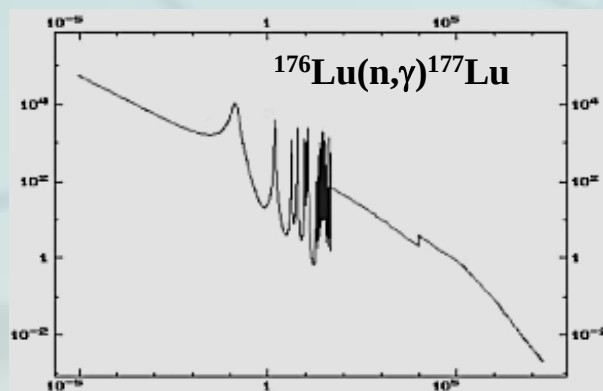
Při tomto způsobu nevzniká rušivé $^{177\text{m}}\text{Lu}$ - při beta-přeměně ^{177}Yb není sycena metastabilní hladina 970keV $^{177\text{m}}\text{Lu}$ (může být přítomno pouze stopové množství isotopů Yb)

LUTETIUM ^{177}Lu - výroba

Přímý způsob :

Ozařování **lutetia** (obohaceného izotopem ^{176}Lu) neutrony v reakci $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$. Díky vysokému účinnému průřezu této reakce lze získat radionuklid o poměrně vysoké specifické aktivitě.

Nevýhoda: současně probíhá reakce $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177\text{m}}\text{Lu}$, při níž vzniká jaderný izomer $^{177\text{m}}\text{Lu}$ s poločasem 160 dní. → →

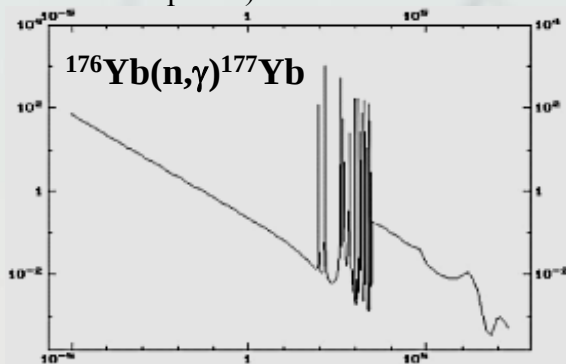


Nepřímý způsob :

1. Neutronové ozařování **yterbia** (obohaceného izotopem ^{176}Yb) neutrony v reakci $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb}$

2. Následná beta-přeměna $^{177}\text{Yb}(\beta^-, T_{1/2}=1,9\text{hod.}) \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ na výsledné **lutetium-177**.

Při tomto způsobu nevzniká rušivé $^{177\text{m}}\text{Lu}$ - při beta-přeměně ^{177}Yb není sycena metastabilní hladina 970keV $^{177\text{m}}\text{Lu}$ (může být přítomno pouze stopové množství izotopů Yb)



Metastabilní $^{177\text{m}}\text{Lu}$ - nevítaný kontaminant

Přímý způsob výroby : ozařování lutetia (obohaceného isotopem ^{176}Lu) neutrony v reakci $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$.

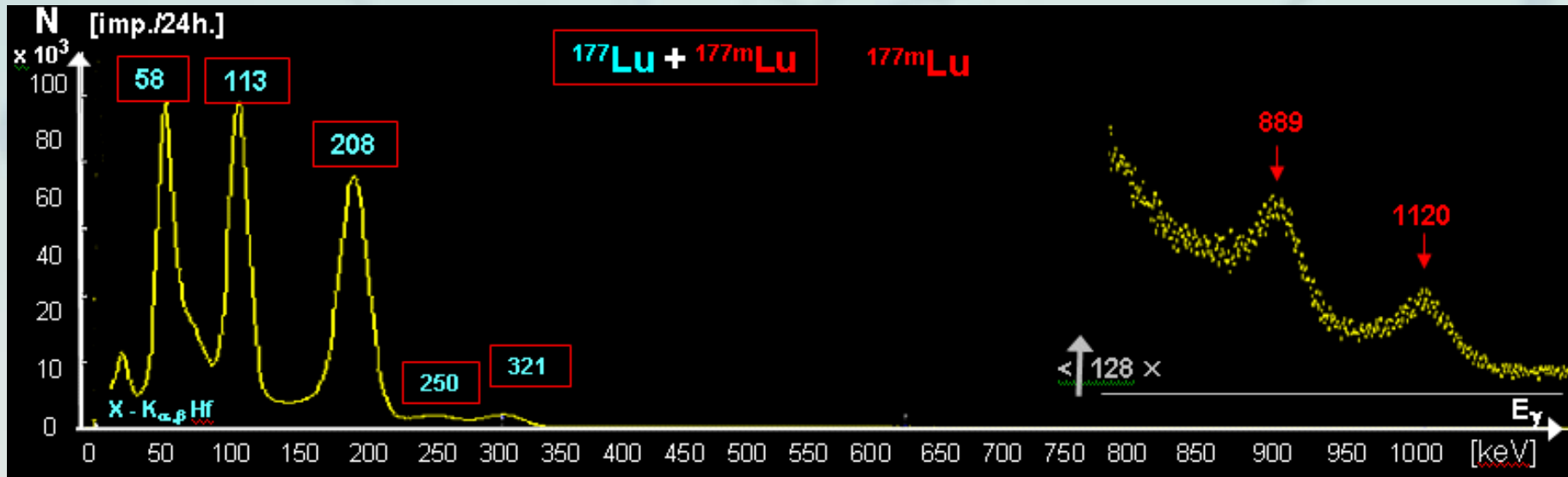
Parazitně probíhající reakce $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177\text{m}}\text{Lu}$, při níž vzniká jaderný izomer $^{177\text{m}}\text{Lu}$ s poločasem 160 dní.

Tento nevítaný **kontaminant** ve 22% deexcituje postupnými izomerními přechody na základní stav ^{177}Lu a v 88% se přeměňuje samostatně β^- -radioaktivitou ($E_{\beta\text{max}}=153\text{keV}$) na poměrně vysoký excitovaný stav 1315keV dceřinného ^{177}Hf , který deexcituje řadou γ -přechodů směrem k nižším hladinám. Při této radioaktivitě $^{177\text{m}}\text{Lu}$ emituje řadu energií gama, z nichž některé jsou stejné jako u ^{177}Lu , avšak jsou zastoupeny i vyšší energie 228, 281, 319, 378, 418 keV a řada dalších. Radiace kontaminantu $^{177\text{m}}\text{Lu}$ **dlouhodobě** zvyšuje radiační zátěž a zhoršuje kvalitu scintigrafických obrazů.

Metastabilní ^{177m}Lu - nevítaný kontaminant

- **Přímý způsob výroby :** ozařování lutetia (obohaceného isotopem ^{176}Lu) neutrony v reakci $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$.

Parazitně probíhající reakce $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177m}\text{Lu}$, při níž vzniká jaderný izomer ^{177m}Lu s poločasem 160 dní.

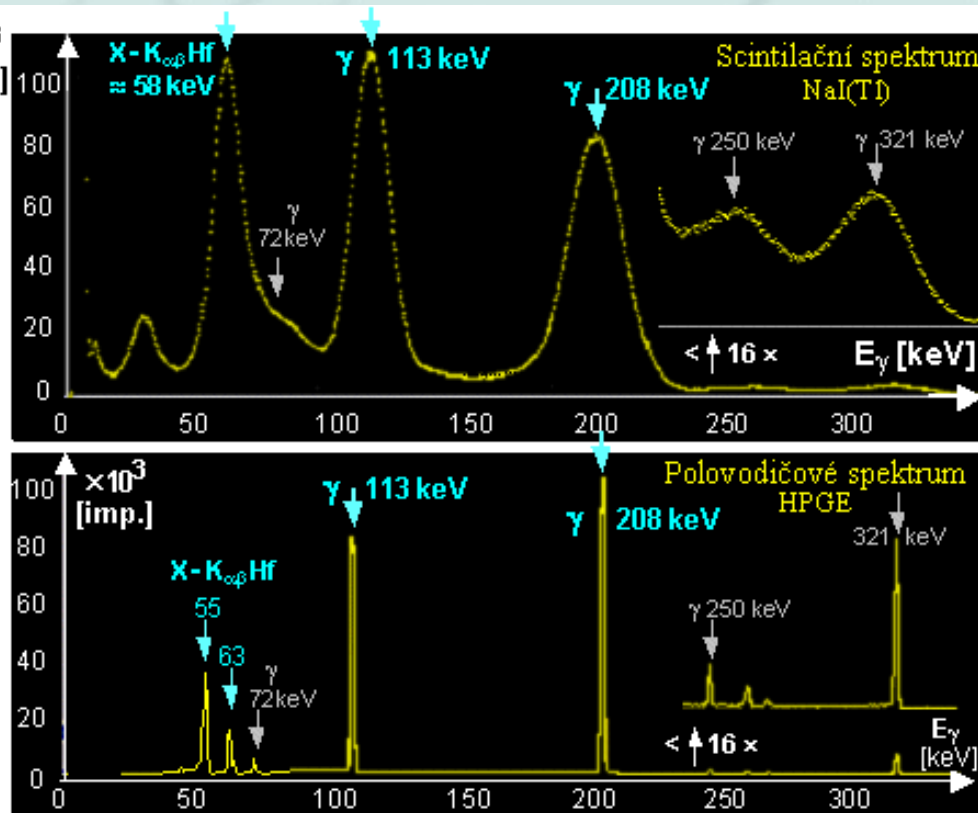
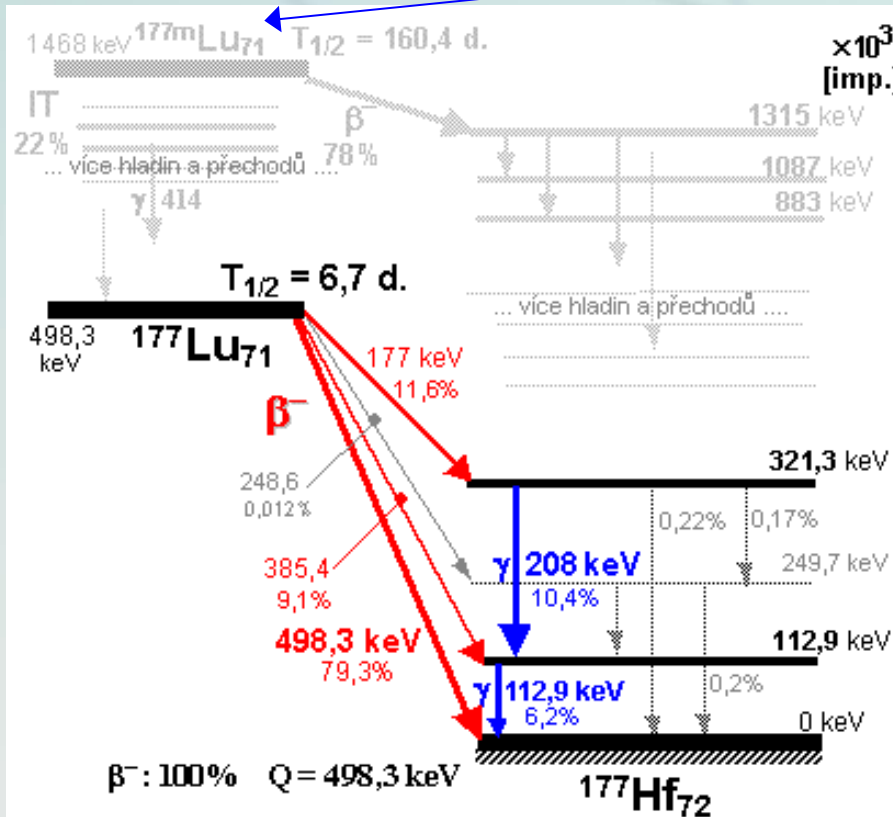


Scintilační γ -spektrum 3 měsíce starého vzorku ^{177}Lu (preparát Betalutin)

Metastabilní ^{177m}Lu - nevítaný kontaminant

Přímý způsob výroby : ozařování lutetia (obohaceného isotopem ^{176}Lu) neutrony v reakci $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$.

Parazitně probíhající reakce $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177m}\text{Lu}$, při níž vzniká jaderný izomer ^{177m}Lu s poločasem 160 dní.

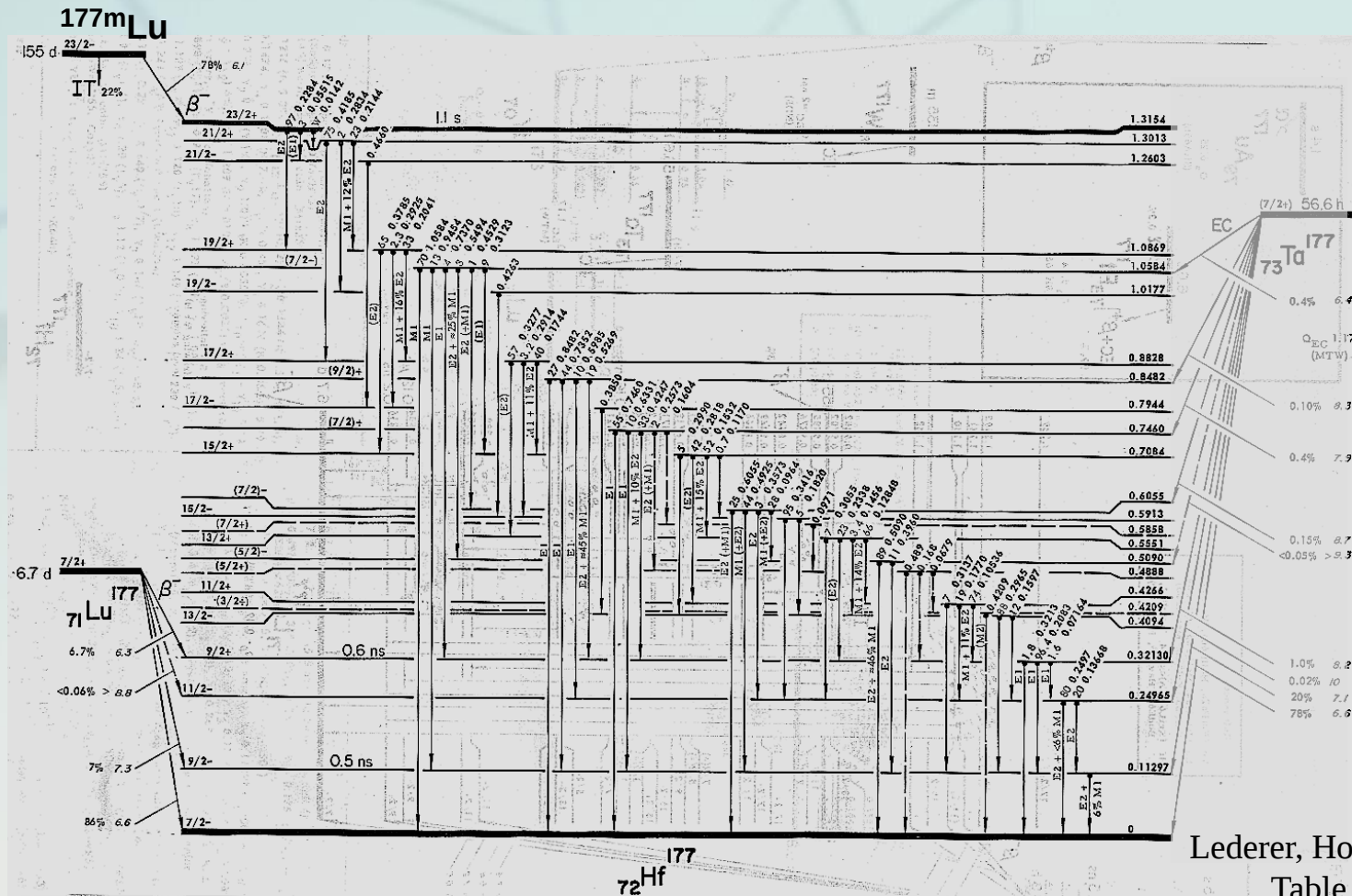


Zjednodušené přeměnové schéma
 $^{177m}\text{Lu} + ^{177}\text{Lu}$

Metastabilní ^{177m}Lu - nevítaný kontaminant

Přímý způsob výroby : ozařování lutetia (obohaceného isotopem ^{176}Lu) neutrony v reakci $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$.

Parazitně probíhající reakce $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177m}\text{Lu}$, při níž vzniká jaderný izomer ^{177m}Lu s poločasem 160 dní.



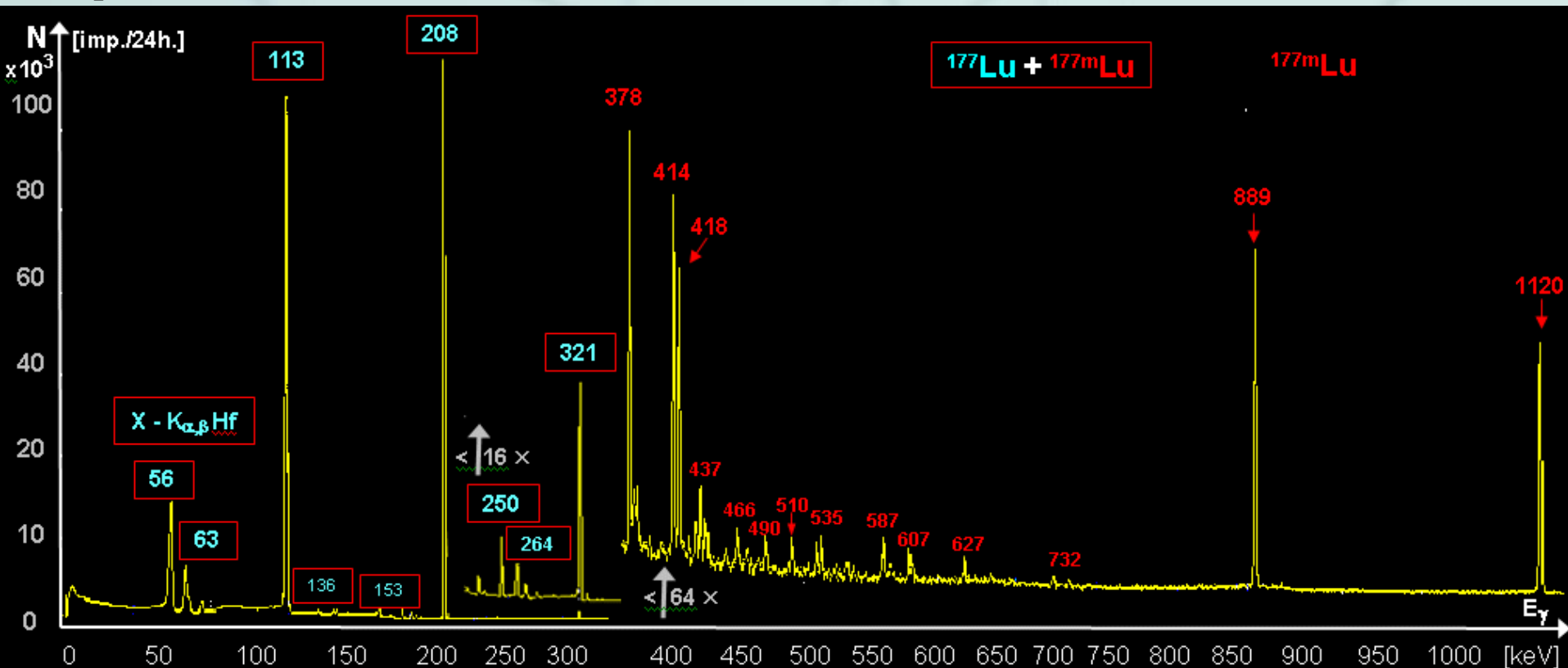
Lederer, Hollander, Perlman:
Table of Isotopes

Úplné přeměnové schéma $^{177m}+^{177}\text{Lu}$

Metastabilní ^{177m}Lu - nevíтанý kontaminant

- Přímý způsob výroby : ozařování lutetia (obohaceného isotopem ^{176}Lu) neutrony v reakci $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$.

Parazitně probíhající reakce $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177m}\text{Lu}$, při níž vzniká jaderný izomer ^{177m}Lu s poločasem 160 dní.



Polovodičové (HPGE) γ -spektrum 3 měsíce starého vzorku ^{177}Lu (preparát Betalutin)

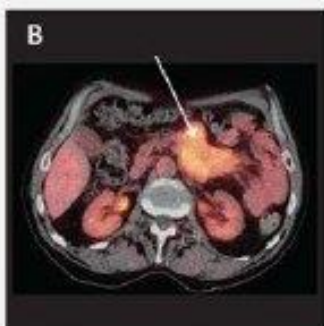
LUTETIUM ^{177}Lu v nukleární medicíně

U lutetia ^{177}Lu je využíváno především emitované **beta-záření** o max. energii **498 keV** v nukleární medicíně pro **radioisotovou terapii**

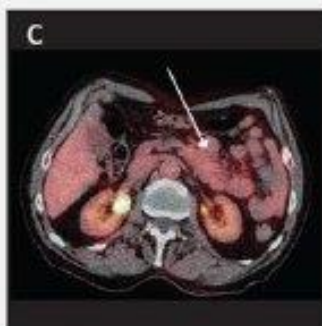
Záření **gama** ^{177}Lu se při terapii prakticky neuplatňuje, ale může být využito pro **gamagrafické monitorování** distribuce radiofarmaka v organismu.



SPECT/CT at day 4 showed



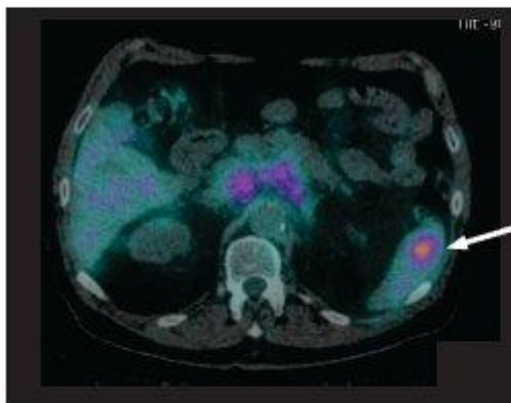
Baseline FDG PET/CT.



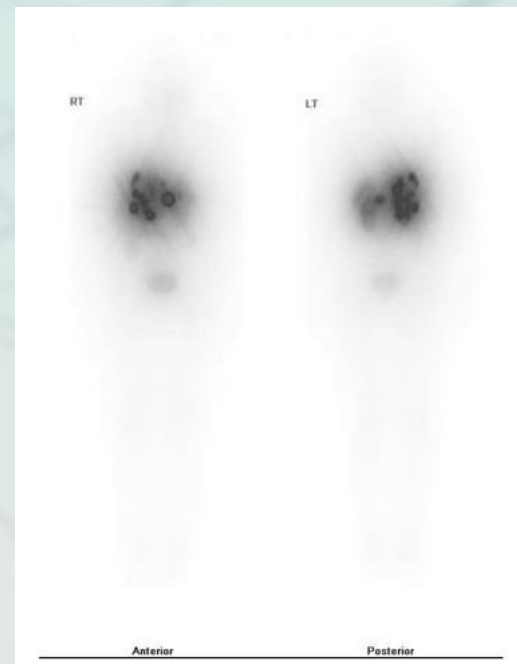
6 months FDG PET/CT complete



Baseline FDG PET/CT scan showing tumor locations



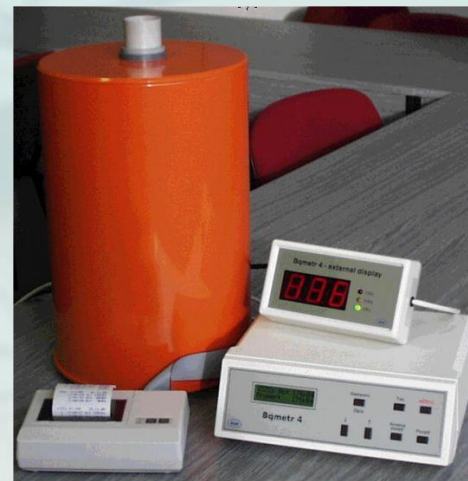
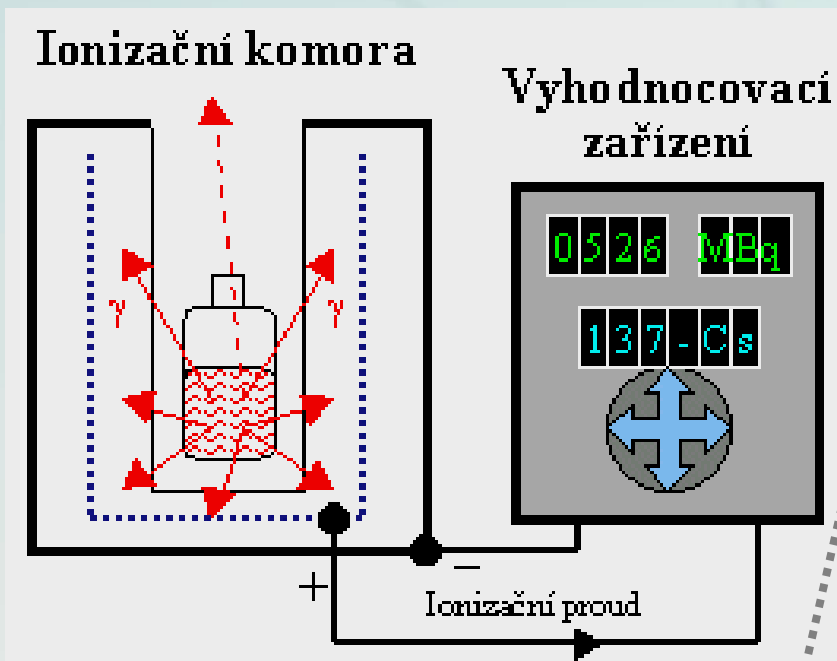
Day 5 SPECT/CT scan showing Betalutin[®] uptake in tumors



Zdroj:
Nordic Nanovector
Clinical study Betalutin

LUTETIUM ^{177}Lu

Pozitivní význam poměrně značného zastoupení záření gama spočívá rovněž v možnosti **snadného měření aktivity** preparátů ^{177}Lu v běžných měřicích aktivity s ionizační komorou, za použití příslušné kalibrace gama-konstanty.



BQmetr



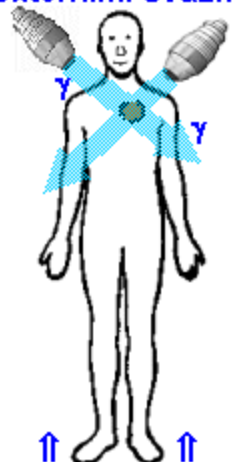
Curimenter

Iso-Factor=1655

Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči

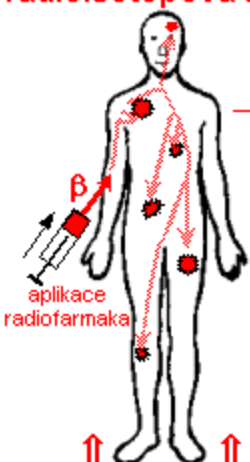
efekt „křížové palby“

Radioterapie
externími svazky



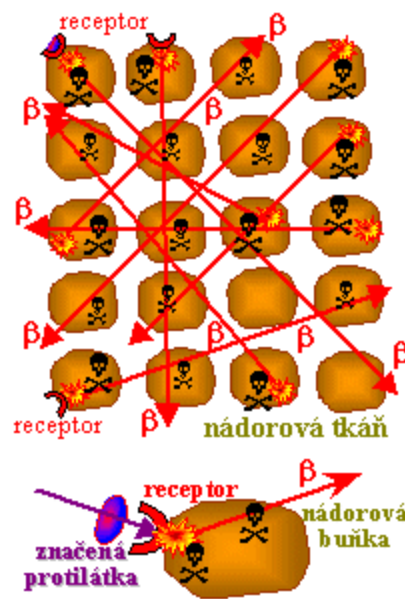
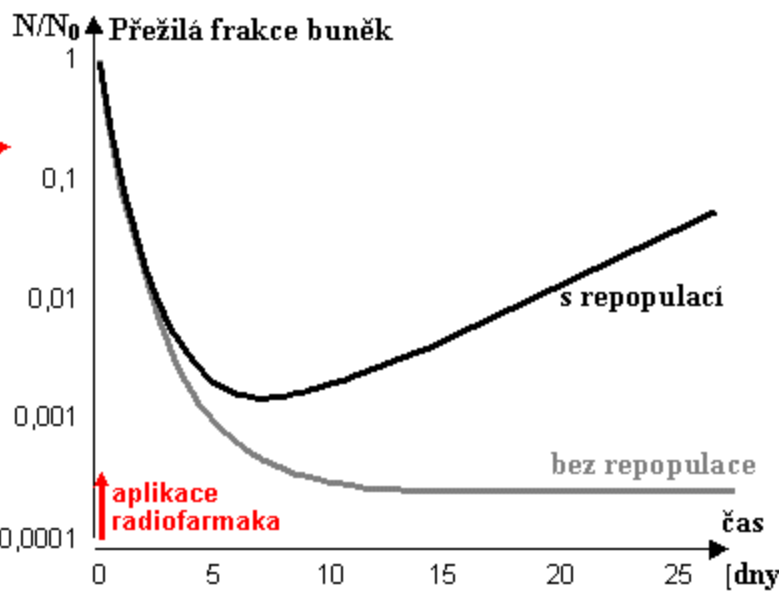
Znalost lokalizace
a rozsahu tumoru

Biologicky cílená
radioisotopová terapie



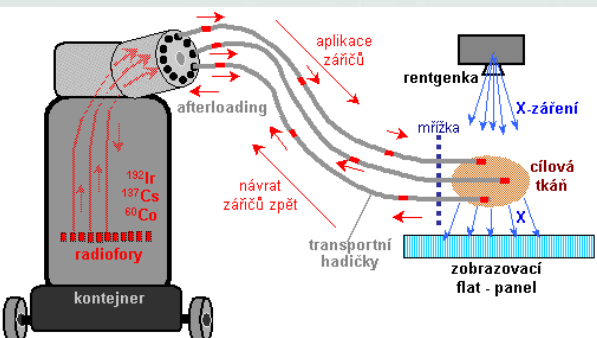
Znalost biologických
vlastností tumoru

Rozdíl oproti externí radioterapii

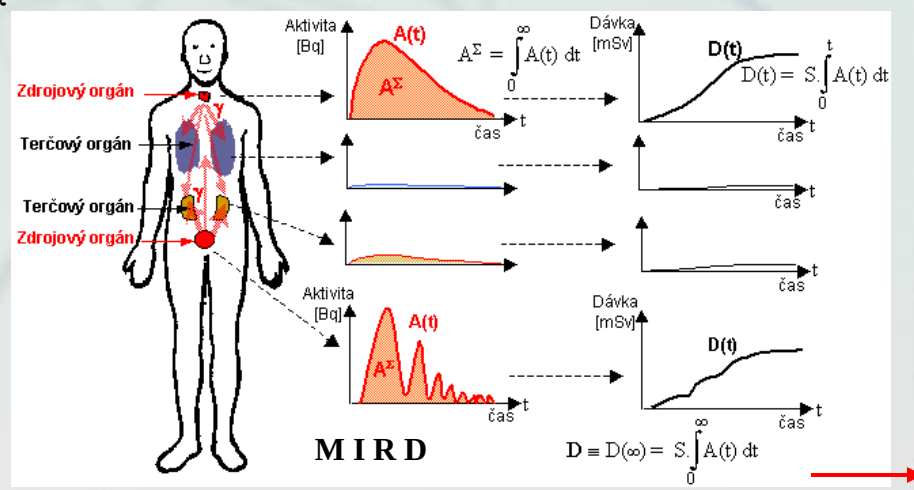
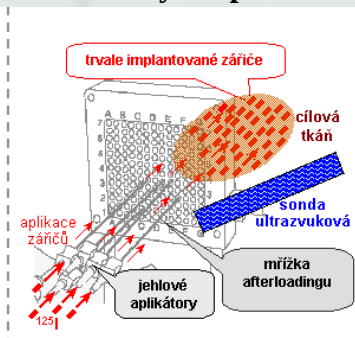


„nejtěsnější možná brachyterapie“
- permanentní, na buněčné úrovni -

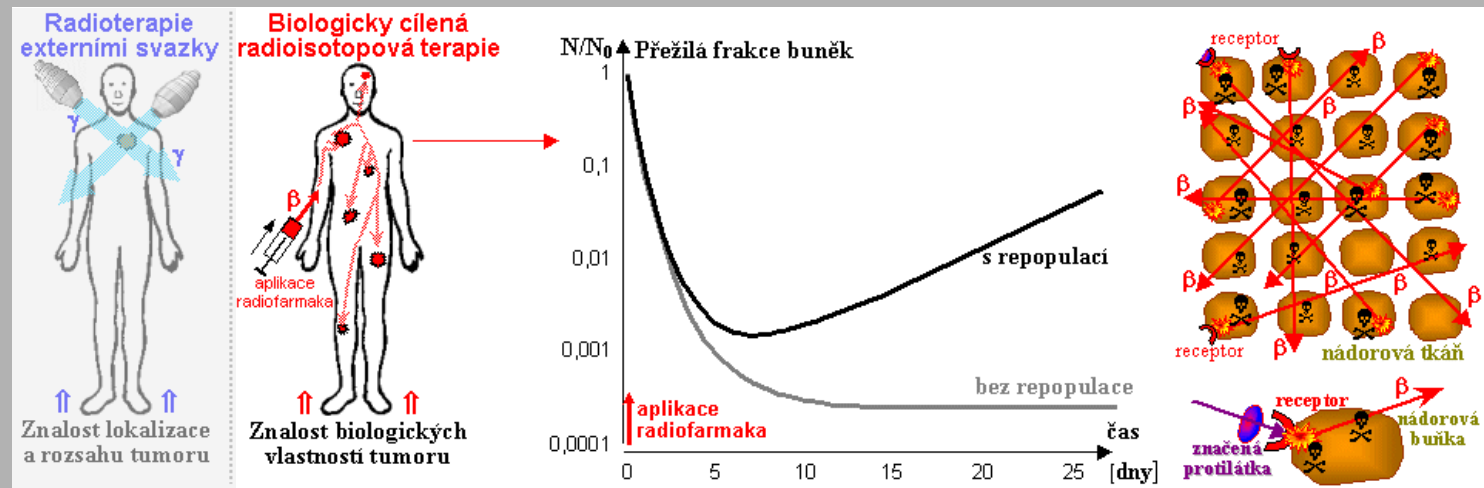
dočasná brachyterapie - afterloading



permanentní intersticiální
brachyterapie



Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



Koprodukce dvou základních faktorů:

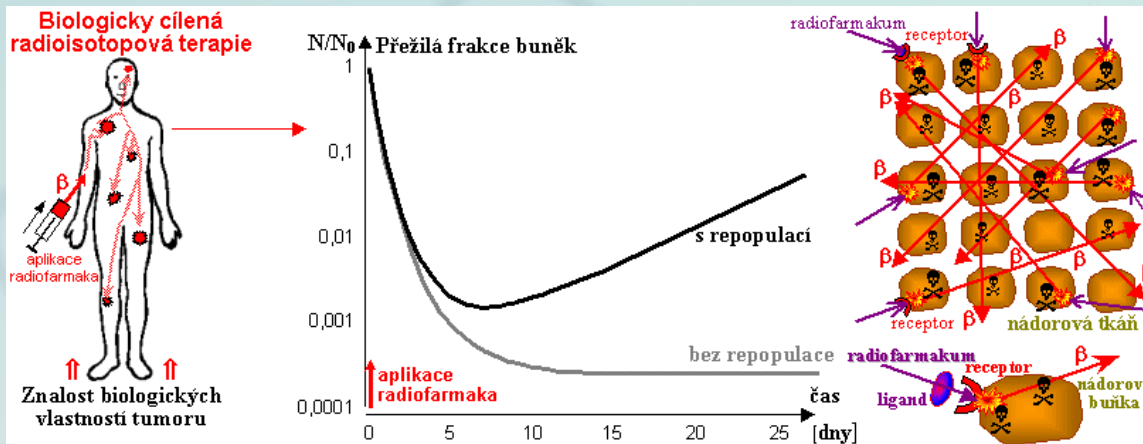
➤ Fyzikální faktory

- druh radionuklidu, druh emitovaného záření (α, β, γ) a jeho energie, poločas rozpadu

➤ Biologické a radiobiologické faktory

- **radiosenzitivita** patologických buněk $\Leftrightarrow$ buněk zdravých tkání a orgánů
- **farmakokinetika** terapeutických radionuklidů

Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči

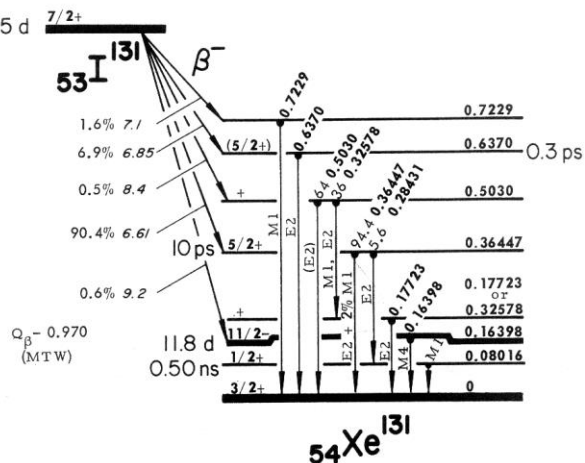


➤ Fyzikální faktory

- druh radionuklidu, druh emitovaného záření (α, β, γ) a jeho energie, poločas rozpadu

Pro terapii otevřenými radionuklidy je vhodné pouze záření s **malou pronikavostí** (krátkým doletem), především záření **beta**, popř. *Augerovy elektrony*, nebo záření **alfa**. Krátký dolet tohoto záření v tkáni zajišťuje, že účinek záření je **lokalizován** na orgán či oblast tkáně, v níž se radioaktivní látka vychytala.

K radiační zátěži dalších tkání a orgánů však může docházet vlivem částečného **nežádoucího vychytávání** použitého radiofarmaka v těchto tkáních a při metabolickém zpracování radiofarmaka !



Terapie: „Co nejvíce **beta** či **alfa**, co nejméně **gama**“
Diagnostika (scintigrafie): „Co nejvíce **gama**, co nejméně **beta** či **alfa**“

Avšak: malá složka gama může být použita ke scintigrafickému **monitorování** radionuklidové terapie

Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči

Některé radionuklidy používané pro terapii - dosah záření a střední účinná vzdálenost

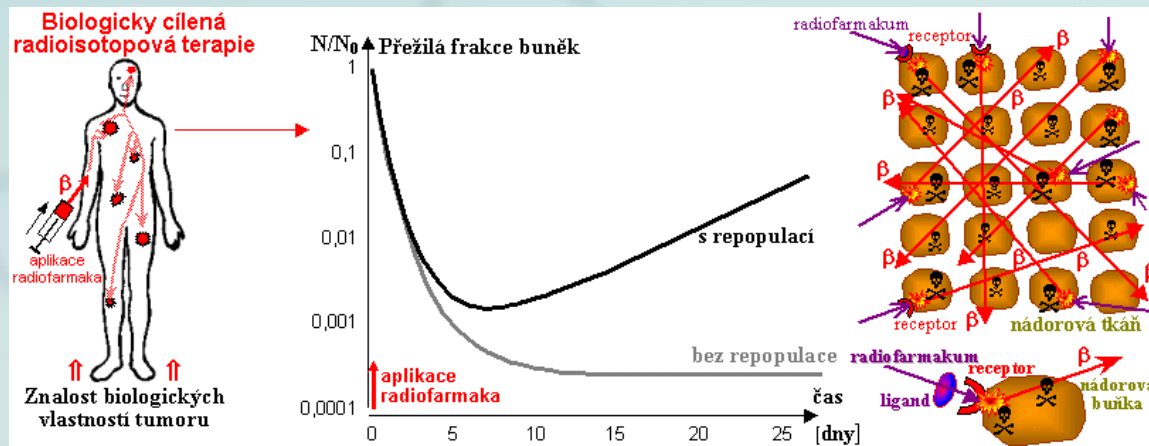
Radionuklid	T _{1/2}	Typ záření	Maximální dosah v tkáni	Stř. dosah
Ra-223	11,5d	α/β/γ	→ 60μm (α)	60μm
At-211	7,2h	α/γ	→ 65μm (α)	65μm
Ac-225	10d	α/β/γ	→ 85μm (α)	75μm
Bi-212	1h	α/β/γ	→ 87μm (α)	76μm
Er-169	9,5d	β	→ 1mm (β)	0,3mm
▶ Lu-177	6,71d	β/γ	→ 2,1mm (β)	0,7mm ▶
Cu-67	2,58d	β/γ	→ 2,2mm	0,7mm
I-131	8,04d	β/γ	→ 2,4mm	0,9mm
Sm-153	1,95d	β/γ	→ 3,0mm	1,2mm
Au-198	2,7d	β/γ	→ 4,4mm (β)	1,5mm
Re-186	3,77d	β/γ	→ 5,0mm	1,8mm
Dy-165	2,33h	β/γ	→ 6,4mm	2,1mm
Sr-89	50,5d	β	→ 8,0mm	2,6mm
P-32	14,3d	β	→ 8,7mm	2,9mm
Ho-166	27h	β/γ	→ 8,8mm	2,9mm
Re-188	3,8d	β/γ	→ 10,5mm	3,5mm
In-114m	50d	β/γ	→ 10,8mm	3,6mm
Y-90	2,67d	β	→ 12mm	3,9mm

Dosah (dolet) záření v tkáni závisí na druhu a energii příslušných kvant.

U záření β je **maximální dosah** dán maximální energií ve spojitém spektru; tuto energii má však jen malé procento elektronů β. Důležitější je zde **střední dosah**, který představuje asi 1/3 max.

doletu - je dán střední energií ve spektru β. U záření α, které je "monochromatické", není prakticky rozdíl mezi maximálním a středním doletem (rozdíl je jen tehdy, když jsou emitovány dvě či více linií alfa s různými energiemi).

Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



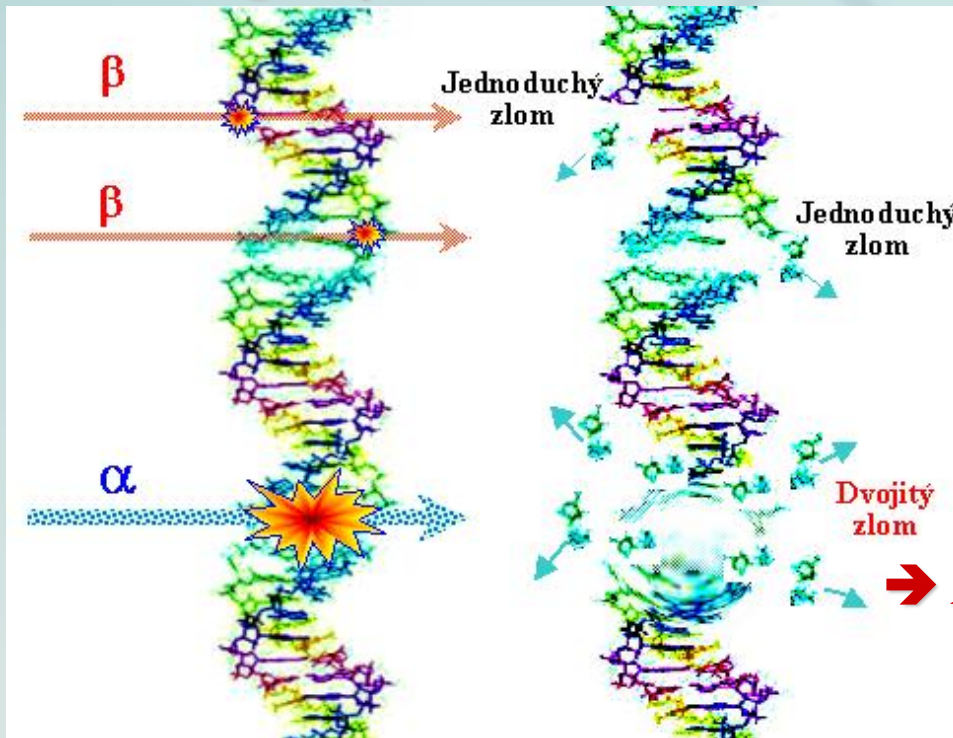
Beta versus alfa radionuklidy pro terapii

- Hmotnost α -částic je cca 7000× větší než β -částic
- Energie α -částic je $\approx 10-30\times$ větší než β -částic (α typicky 4-6MeV, β cca 200-700keV)
- Elektrický náboj α -částic je 2× větší než β -částic (α : +2 , β : -1 - element. náboje $|e|$)
- LET α -částic je cca 100× větší než β -částic
- Efektivní dosah α -částic v tkáni je podstatně kratší než β -částic (u α cca 2-5 buněčných průměrů, u β stovky buněčných průměrů)

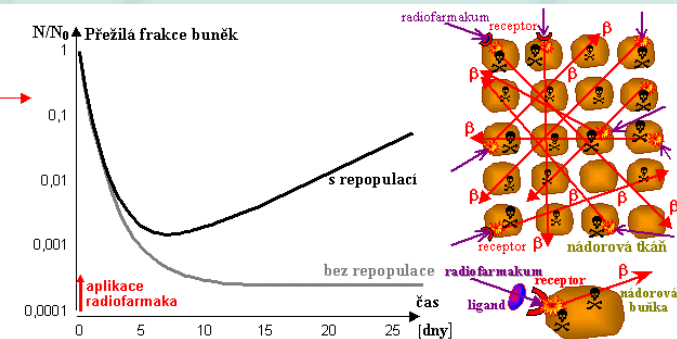
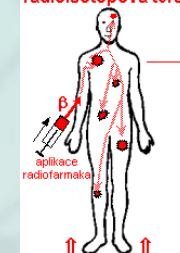


Alfa radionuklidy mají lokálně vyšší radiobiologickou účinnost než beta, avšak vzhledem ke krátkému doletu záření α se neuplatňuje „efekt křížové palby“

Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



Biologicky cílená radioisotopová terapie



→ Apoptóza ☠

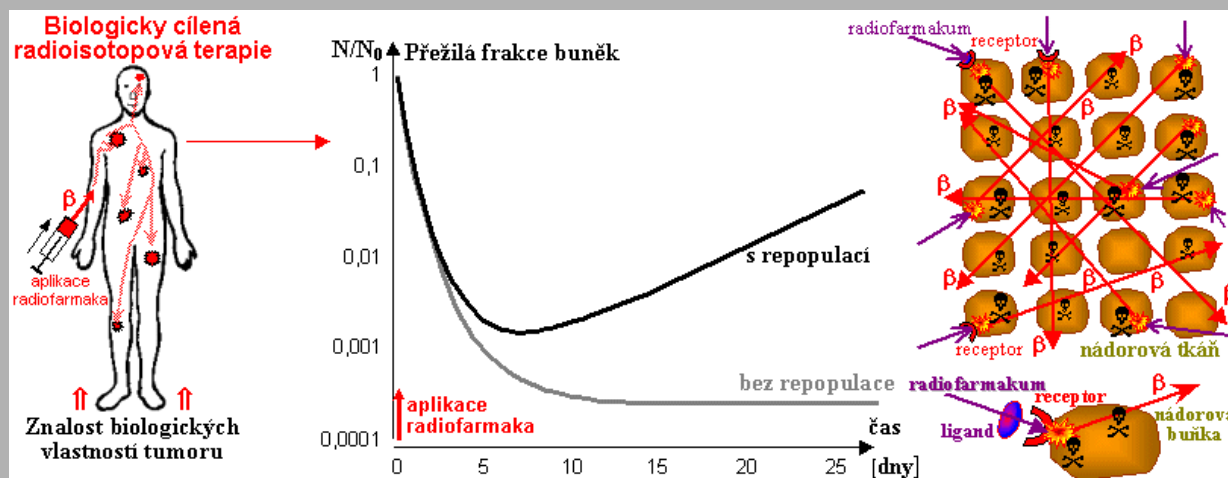
Beta versus alfa radionuklidy pro terapii

- Hmotnost α -částic je cca 7000× větší než β -částic
- Energie α -částic je $\approx 10-30\times$ větší než β -částic (α typicky 4-6MeV, β cca 200-700keV)
- Elektrický náboj α -částic je $2\times$ větší než β -částic ($\alpha : +2$, $\beta : -1$ - element. náboje $|e|$)
- LET α -částic je cca 100× větší než β -částic
- Efektivní dosah α -částic v tkáni je podstatně kratší než β -částic
(u α cca 2-5 buněčných průměrů, u β stovky buněčných průměrů)



Alfa radionuklidy mají lokálně vyšší radiobiologickou účinnost než beta, avšak vzhledem ke krátkému doletu záření α se neuplatňuje „efekt křížové palby“

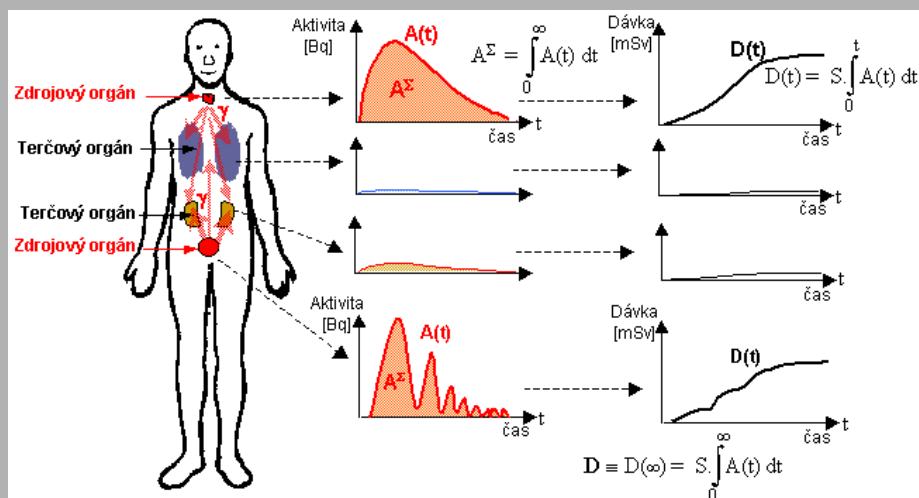
Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



➤ Biologické a radiobiologické faktory

➔ **radiosenzitivita** patologických buněk **versus** buněk zdravých tkání a orgánů

➔ **farmakokinetika** terapeutických radionuklidů



↓ Požadavek ↓

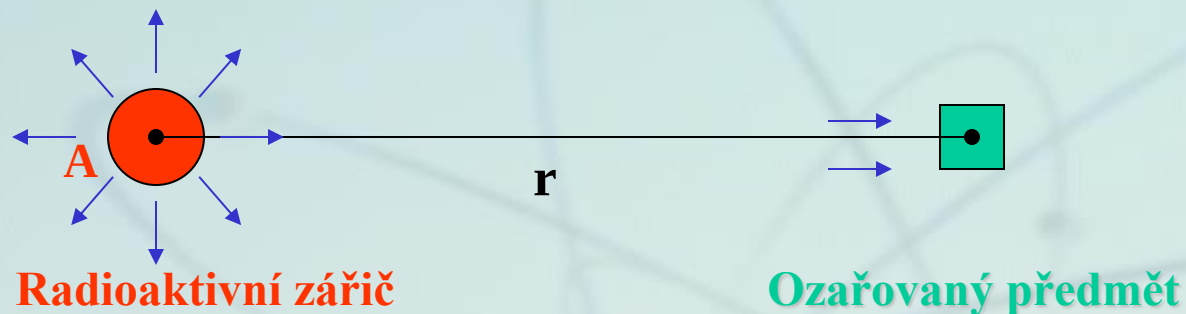
- vysoká akumulace v cílových tkáních
- nízká akumulace ve zdravých tkáních

Farmakokinetiku terapeutických radionuklidů lze ovlivnit farmakologicky např.:

- vysazením hormonální substituce, aplikací thyrogenu u ca štítné žlázy
- aplikací Rituximabu u lymfomů

Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči

- fyzikální faktory -



➤ Radiační dávka z radioaktivního zářiče

Radiační dávka $\underline{D}$ od vnějšího (bodového) radioaktivního zdroje záření je dána jednoduchým vztahem

$$\underline{D} = \Gamma \cdot \frac{A}{r^2} \cdot t ,$$

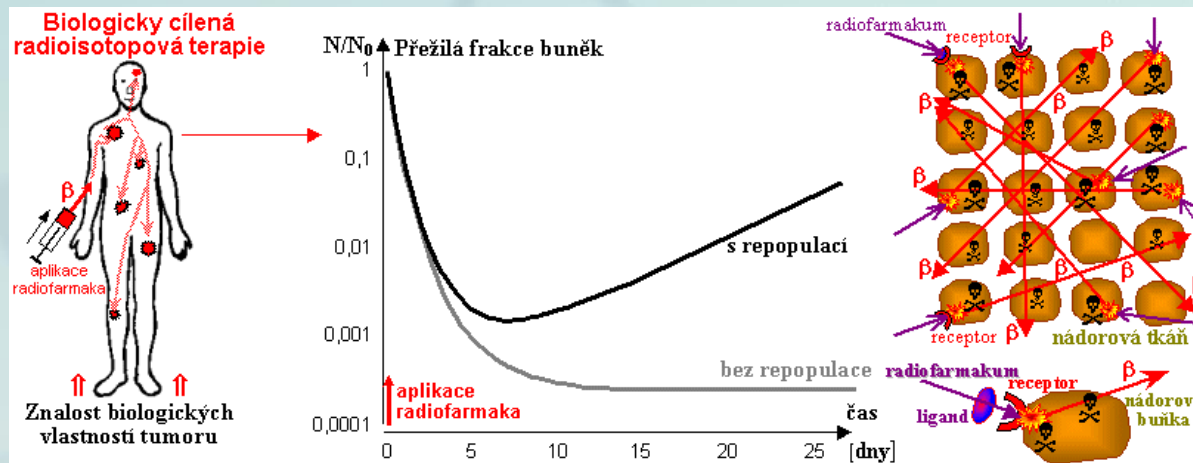
kde $\underline{A}$ je aktivita zářiče, $\underline{r}$ je vzdálenost od zářiče, $\underline{t}$ je doba expozice. Koeficient Γ je **dávková konstanta** (*gama-konstanta*), udávající dávkový příkon [$\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}$] ve vzdálenosti 1m od radioaktivního zdroje o aktivitě 1Bq.

Fyzikálně je radiační dávka $\underline{D}$ dána **fluencí energie** emitovaného záření:

$$\underline{D} = \frac{(A \cdot \langle E \rangle \cdot 1,6 \cdot 10^{-19})}{(4\pi r^2)} \cdot t \rightarrow \underline{D} = \Gamma \cdot \frac{A}{r^2} \cdot t$$

$\langle E \rangle$ je střední energie emitovaných částic v [eV] na 1 rozpad , koeficient $1,6 \cdot 10^{-19}$ je přepočítávací faktor mezi jednotkami energie [eV] a [J]

Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



➤ Radiační dávka z distribuce radioaktivity - obecně

Radioaktivní látka **rozptýlená (distribuovaná)** v ozařovaném materiálu, např. v tkáni či orgánu, s měrnou (hmotnostní) radioaktivitou A [Bq/kg] bude poskytovat dávkový příkon R v [Gy/s] od záření krátkého doletu

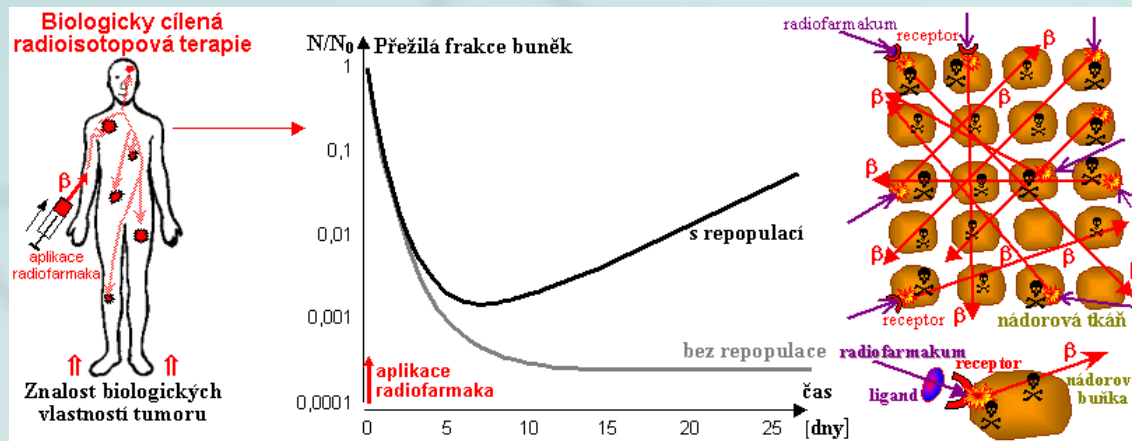
$$R = A \cdot \langle E \rangle \cdot 1,6 \cdot 10^{-19},$$

kde $\langle E \rangle$ je střední energie emitovaných částic v [eV] na 1 rozpad (koeficient $1,6 \cdot 10^{-19}$ je přepočítávací faktor mezi jednotkami energie [eV] a [J]).

Pokud aktivita distribuovaného radionuklidu s časem klesá podle exponenciálního zákona $A(t) = A_0 \cdot e^{-(\ln 2 / T_{1/2}^{\text{ef}}) \cdot t}$ s *efektivním poločasem* $T_{1/2}^{\text{ef}}$ [s], bude podle této závislosti s časem klesat i dávkový příkon: $R(t) = A_0 \cdot e^{-(\ln 2 / T_{1/2}^{\text{ef}}) \cdot t} \cdot \langle E \rangle \cdot 1,6 \cdot 10^{-19}$. **Celková radiační dávka** D [Gy], způsobovaná v látce distribuovaným radionuklidem, pak bude dána časovým integrálem od 0 do ∞ : $D = \int_0^\infty [A_0 \cdot e^{-(\ln 2 / T_{1/2}^{\text{ef}}) \cdot t} \cdot \langle E \rangle \cdot 1,6 \cdot 10^{-19}] dt$, což dává konečný výsledek:

$$D = A_0 \cdot (T_{1/2}^{\text{ef}} / \ln 2) \cdot \langle E \rangle \cdot 1,6 \cdot 10^{-19}.$$

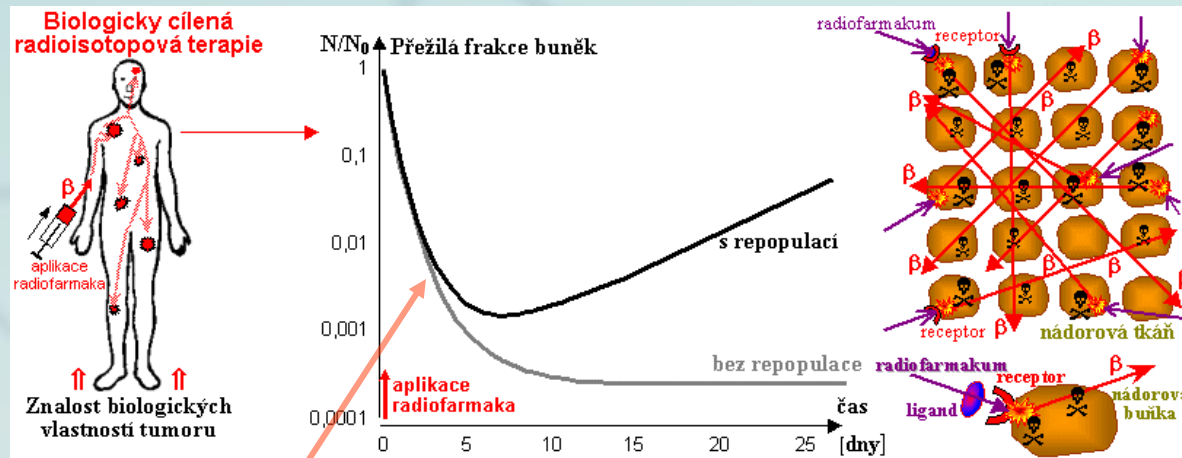
Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



➤ Radiační dávka z distribuce radioaktivity - při radionuklidové terapii

Radiofarmakum o aktivitě A_{inj} se po aplikaci většinou rychle (během několika hodin) částečně **vychytá** v cílových tkáních; zbytek odchází z organismu především močovými cestami. V nejjednodušším případě se v cílovém ložisku hmotnosti $\underline{m}$ rovnoměrně akumulovala aktivita $A_0 = a \cdot A_{inj}$, daná akumulační schopností $\underline{a}$ dané tkáně (%). Tato aktivita A_0 způsobí svými emitovanými částicemi v daném ložisku dávkový příkon $R_0 [\text{Gy/s}] = A_0 \cdot \langle E \rangle \cdot 6 \cdot 10^{-12} / m$, kde $\langle E \rangle [\text{MeV}]$ je střední energie částic krátkého doletu (většinou beta, popř. alfa), která se absorbuje ve vyšetřovaném ložisku (koeficient $6 \cdot 10^{-9}$ je energetický přepočítávací faktor mezi jednotkami $\text{MeV} \rightarrow \text{Joule}$, zahrnující též přepočet hmotnosti $\text{g} \rightarrow \text{kg}$). Pak tato akumulovaná aktivita bude s časem $\underline{t}$ **klesat** přibližně exponenciálně: $A(t) = A_0 \cdot e^{-\kappa \cdot t}$ s efektivní rychlostí $\kappa = \ln 2 / T_{1/2}^{\text{fyz}} + \ln 2 / T_{1/2}^{\text{biol}}$, danou fyzikálním *poločasem rozpadu* $T_{1/2}^{\text{fyz}}$ použitého radionuklidu a *biologickým poločasem clearance* radiofarmata $T_{1/2}^{\text{biol}}$ z tkáně. Se stejným tempem bude klesat dávkový příkon v ložisku. **Kumulativní dávka** $\underline{D}$ obdržená v cílové tkáni po uplynutí času $\underline{T}$ pak je $D(T) = \int_0^T R(t) dt = (R_0 / \kappa) \cdot [1 - e^{-\kappa \cdot T}]$. Tuto radiační dávku, spolu s její časovou závislostí, lze pak dosadit do **lineárně-kvadratického modelu** s časovým faktorem *reparace* λ a *repopulace* T_{2r} : $-\ln(N/N_0) = \alpha \cdot D + \{2 \cdot [(1 - e^{-\lambda \cdot T}) \cdot (1 - 1/\lambda \cdot T)] / \lambda \cdot T\} \cdot \beta \cdot D^2 - \ln 2 \cdot T / T_{2r}$. V obecném případě vzniká složitá rovnice pro přežívající frakci buněk N/N_0 , která se však za předpokladu ozařovacího času dlouhého ve srovnání s efektivním poločasem poklesu radioaktivity v cílovém objemu (a při zanedbání buněčné proliferace) zjednoduší na: $-\ln(N/N_0) = \alpha \cdot D \cdot \{1 + R_0 / [(\lambda + \kappa) \cdot \alpha / \beta]\}$.

Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



► Radiační dávka při radionuklidové terapii - výsledné vztahy

Kumulativní dávka $\underline{D}$ obdržená v cílové tkáni po uplynutí času $\underline{T}$:

$$D(T) = \int_0^T R(t)dt = (R_0/\kappa) \cdot [1 - e^{-\kappa \cdot T}]$$

Biologická účinnost - **přežívající frakce buněk** N/N_0 v cílovém ložisku:

$$-\ln(N/N_0) = \alpha \cdot D \cdot \{1 + R_0/[(\lambda + \kappa) \cdot \alpha / \beta]\} - [\text{repopulace}]$$

A_{inj} - aplikovaná aktivita ; $A_0 = a \cdot A_{inj}$ - aktivita vychytaná v cílovém ložisku hmotnosti $\underline{m}$;

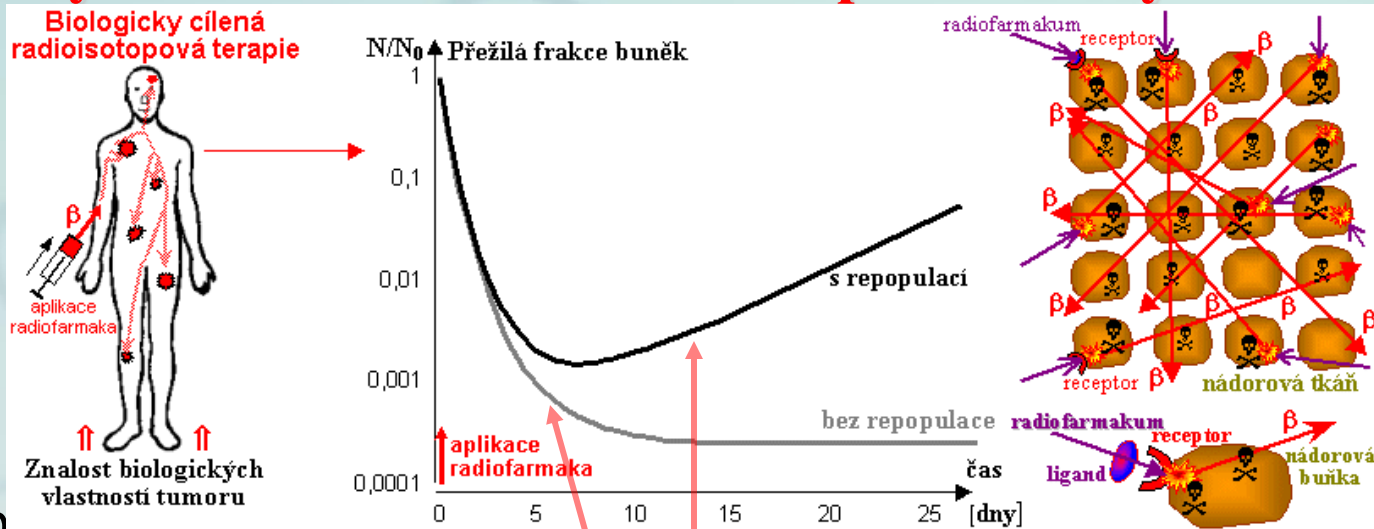
$R_0 [\text{Gy/s}] = A_0 \cdot \langle E \rangle \cdot 6 \cdot 10^{-12} / m$ - počáteční dávkový příkon ; $\langle E \rangle$ [MeV] - střední energie částic ;

$\kappa = \ln 2 / T_{1/2}^{fyz} + \ln 2 / T_{1/2}^{biol}$ - efektivní rychlost poklesu aktivity daná fyzikálním *poločasem rozpadu* $T_{1/2}^{fyz}$ použitého radionuklidu a *biologickým počase* clearance radiofarmata $T_{1/2}^{biol}$ z tkáně ;

λ - rychlost buněčné reparace ; α a β - tkáňové parametry vyjadřující průměrnou pravděpodobnost α -poškození na jednotku dávky a β -poškození na čtverec dávky ;

N_0 - výchozí počet buněk ; N - počet přežilých buněk

Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



Během exp

➤ **Radiační dávka a biologická účinnost při radioisotopové terapii**

radiace, která je nemohutná, se vedle likvidace buněk může projevovat i proliferace (repopulace) nádorových buněk v ložisku. Dokud je dávkový příkon vyšší než kritická hodnota $\ln 2 / (\alpha \cdot T_{2r})$, bude se počet buněk v nádorovém ložisku **snižovat**, později při poklesu radiace může převládnout **proliferace** nádorových buněk – další dávka bude již "zbytečnou" či "odpadní" (*wasted dose*). Je proto žádoucí aplikovat tak **vysokou** aktivitu radiofarmaka, aby vysoký dávkový příkon z akumulované radioaktivity v nádorové tkáni rychle zlikvidoval pokud možno všechny klonogenní buňky ještě před převládnutím buněčné repopulace. V tomto směru je však častou překážkou **radiotoxicita** pro ty zdravé tkáně a orgány, v nichž se radiofarmakum rovněž nechtěně vychytává...

Radioimunoterapie - další radiofarmaka

Ve stádiu zkoušení např.:

^{131}I -anti-CD45 (BC8) při akutní leukemii,

^{131}I -81C6 anti-tenascin proti maligním mozgovým nádorům,

^{90}Y -anti-CD66 proti akutní leukemii,

^{153}Sm -DTPA-cetuximab, ^{180}Tm -DOPA-cetuximab, ^{153}Sm -bleomycin,

^{188}Re -rituximab anti CD20, ^{188}Re -basiliximab anti CD25,

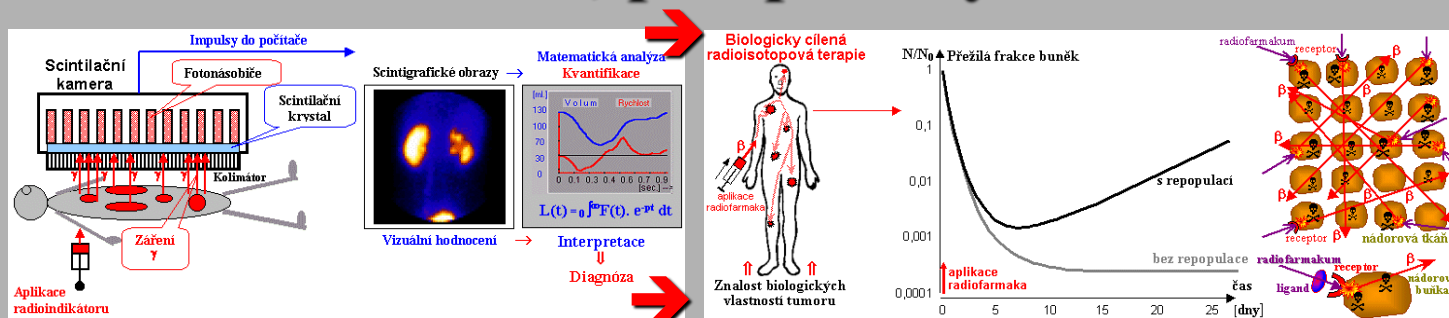
^{188}Re -trastuzumab anti HER neu 2, ^{188}Re -alemtuzumab anti CD52

^{211}At -cMAb U36 - značená chimerická monoklonální protilátka U36 s afinitou k nádorům z dlaždicových buněk v oblasti hlavy a krku

Pro terapii metastatického **karcinomu prostaty** byla vyvinuta **monoklonální protilátka mAb J591** na specifický membránový prostatický antigen (**PSMA**), značená lutetiem ^{177}Lu nebo ytriem ^{90}Y . Tato látka vykazuje vysokou specifitu nádorového zacílení – snad **perspektivní pro NM**.

Označení inhibitorů PSMA $^{99\text{m}}\text{Tc}$ či ^{68}Ga – scintigrafická diagnostika $\Rightarrow$ Teranostika $\rightarrow\rightarrow$

Molekulární gamagrafické zobrazení + Biologicky cílená radionuklidová terapie - závěr , perspektivy -



- Účinný nástroj ke **specifické diagnostice a cílené léčbě** (nejen) onkologických onemocnění
- Vývoj a výzkum **nových látek s vyšší specificitou**, kombinace se stávajícími i novými radioizotopy

Kombinace diagnostiky a terapie:

Teranostika (terapie + diagnostika => teranostika, angl. Theranostics)

Molekulární zobrazení v nukleární medicíně + Biologicky cílená terapie

Podrobněji je problematika rozebírána na
www-stránkách: „**AstroNuklFyzika**“
Jaderná fyzika - Astrofyzika - Kosmologie - Filosofie



Část tvoří stránky

Některé konkrétní odkazy:

Jaderná a radiační fyzika :

<http://AstroNuklFyzika.cz/Fyzika-NuklMed.htm>

<http://AstroNuklFyzika.cz/JadRadFyzika.htm>

..... atd.

Astrofyzika, kosmologie, teorie relativity :

Antropický princip aneb kosmický Bůh:

<http://AstroNuklFyzika.cz/AntropPrincip.htm>

Gravitace, černé díry a fyzika prostoročasu:

<http://AstroNuklFyzika.cz/Gravit.CerneDiry.htm>

Kosmická alchymie:

<http://AstroNuklFyzika.cz/KosmickaAlchymie.htm>

Průběh vývoje:

<http://AstroNuklFyzika.cz/HudbaJedle.htm>

<http://AstroNuklFyzika.cz/HudbaJedle.htm> atd.

<http://AstroNuklFyzika.cz>

§1.4 Radionuklidy

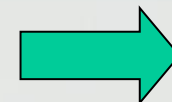
§ 5.2. Biologické účinky ionizujícího záření

§ 3.6. Radioterapie



Radioisotopová terapie

☺ **Děkujeme za pozornost** ☺



END

Konec prezentace

