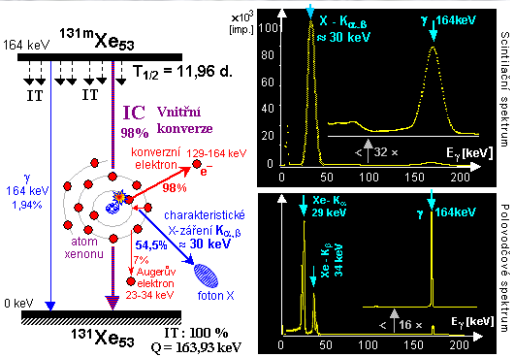
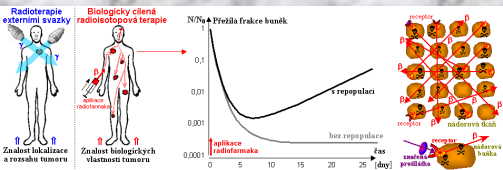


RADIOJÓD - 131

- je směsí radionuklidů jódu ^{131}I a metastabilního xenonu $^{131\text{m}}\text{Xe}$?



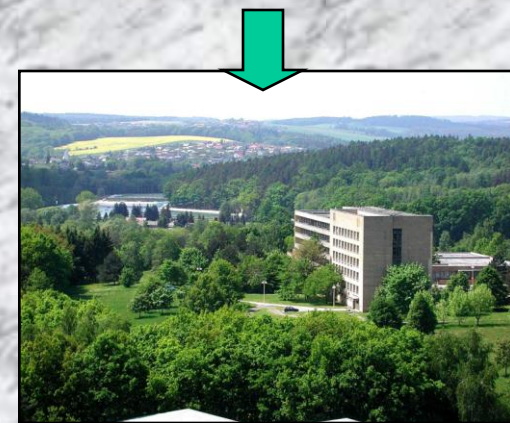
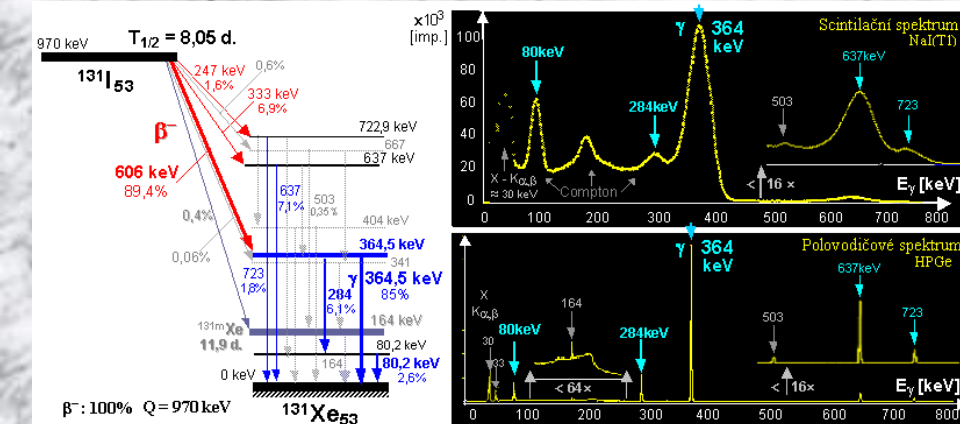
- Jód ^{131}I – skryté fyzikální vlastnosti
- Metastabilní xenon $^{131\text{m}}\text{Xe}$ – separace z ^{131}I
- Jak se „kontaminant“ $^{131\text{m}}\text{Xe}$ projevuje v nukleární medicíně ?



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

Klinika nukleární medicíny FN Ostrava

Ústav zobrazovacích metod LF OU



Jód – důležitý biogenní prvek v přírodě

Jód I_{53} (*iodine*, řec. *iódés=fialový*) - **vysoce reaktivní prvek ze skupiny halogenů**

Výskyt v pozemské přírodě: cca 0,1-5 mg/kg v zemské kůře, v mořské vodě $\approx 0,6\text{mg/l}$.

Vyskytuje se pouze ve **sloučeninách** – především jodid sodný **NaI** a draselný **KI**

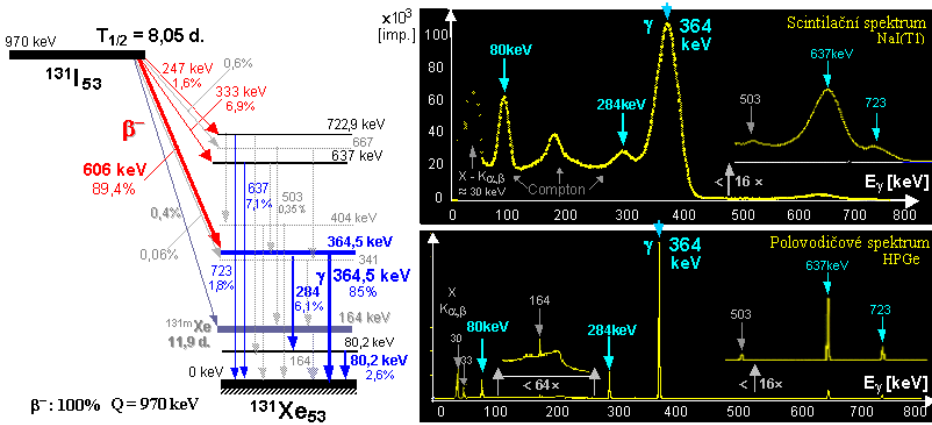
V pevném skupenství tvoří tmavě fialové lístkové krystalky, které za atmosférického tlaku **sublimují** přímo do plynné fáze.

Jód patří mezi **biogenní prvky**, využívá ho **štítná žláza** pro tvorbu hormonů, především *thyroxinu*.

Jód má jediný stabilní isotop ^{127}I . Jód je prvek s **největším počtem** v praxi využívaných radioisotopů, především pro aplikace v **nukleární medicíně**.

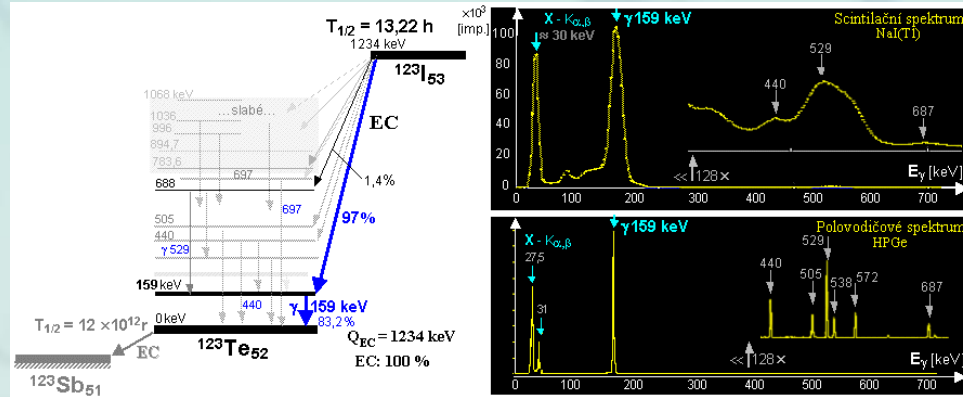
<http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika4.htm#Jod>

Nejdůležitější radioisotopy jódu



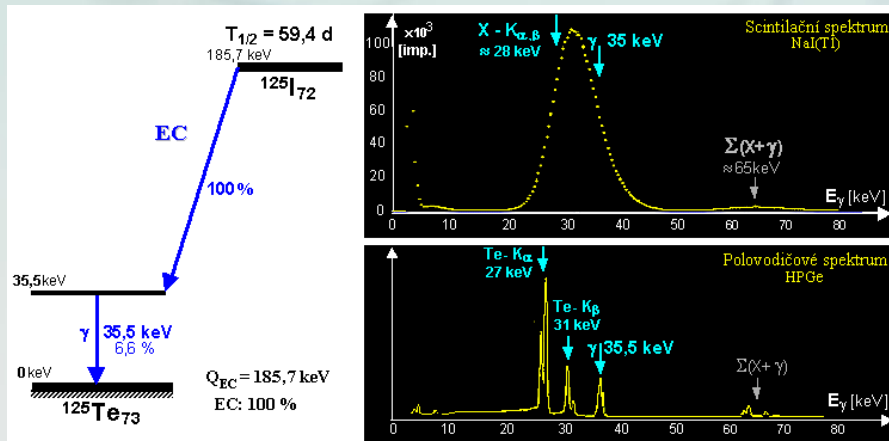
Radiojód ¹³¹I

Scintigrafická diagnostika + Terapie
štitné žlázy,

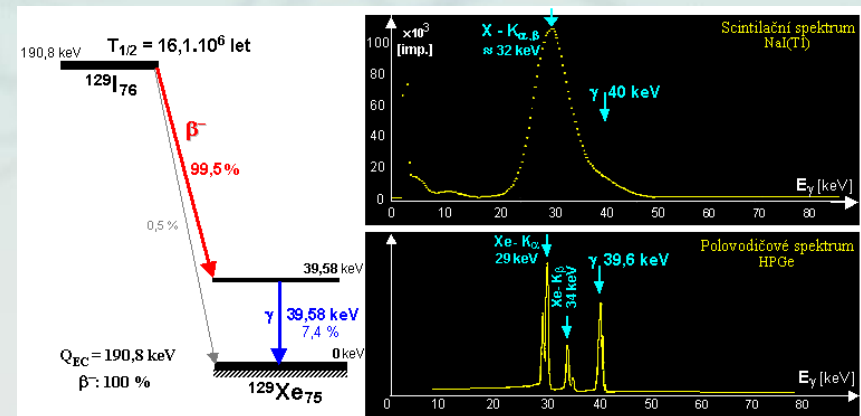


Jód ¹²³I

Scintigrafická diagnostika



Jód ¹²⁵I – in vitro radioimunoanalýza
Permanentní intersticiální brachyterapie



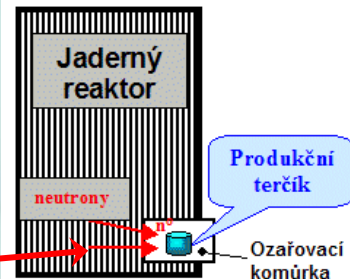
Jód ¹²⁹I –

dále Jód ¹²⁴I –

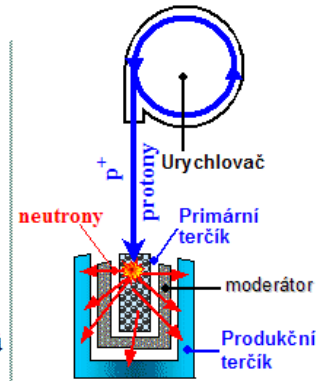
Radiojód ^{131}I - výroba

VÝROBA UMĚLÝCH RADIOISOTOPŮ

Radionuklidy β^-

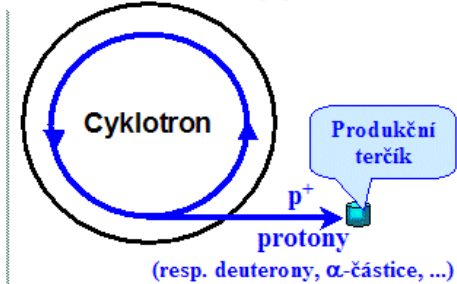


Reakce (n, γ) – záchyt neutronů
– výroba β^- -zářičů v reaktoru :
 $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{131}I , ^{59}Fe , ^{60}Co ,
 ^{137}Cs , ^{133}Xe ,



Urychlovačem řízený neutronový generátor

Radionuklidy β^+

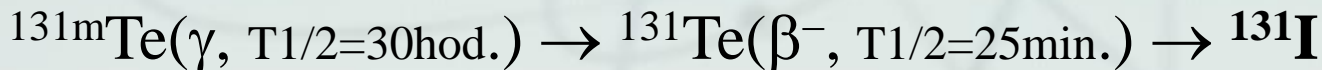


Reakce (p, γ) – výroba β^+ -zářičů
v urychlovači (cyklotronu) :
 ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In , $^{81}\text{Rb} \rightarrow ^{81\text{m}}\text{Kr}$, ^{123}I ,
 ^{18}F , ^{15}O , ^{11}C

Isotop ^{131}I se uměle připravuje ve dvou krocích:

1. Ozařování teluru-130 neutrony v jaderném reaktoru za vzniku teluru-131m: $^{130}\text{Te}(n, \gamma)^{131\text{m}}\text{Te}$.

2. Následná přeměna gama a beta⁻-radioaktivitou:



Další způsob:

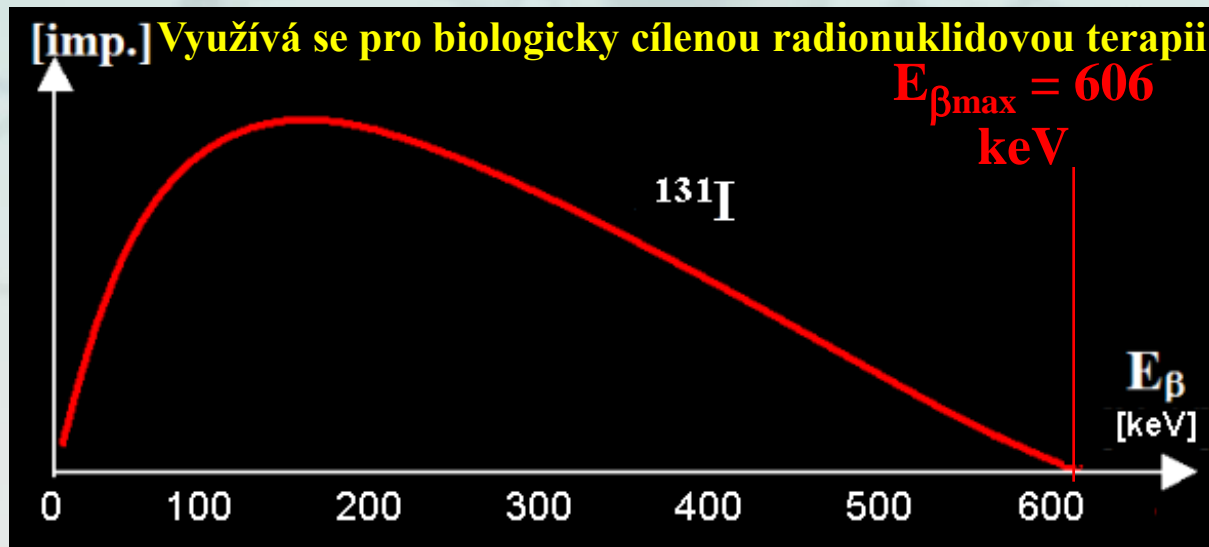
Separace ze štěpných produktů uranu ^{235}U .

Radiojód ^{131}I

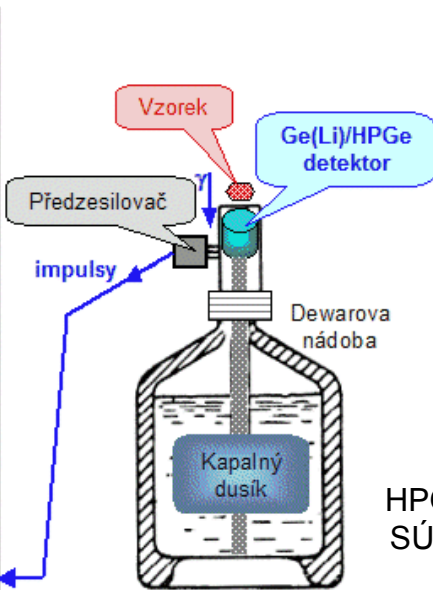
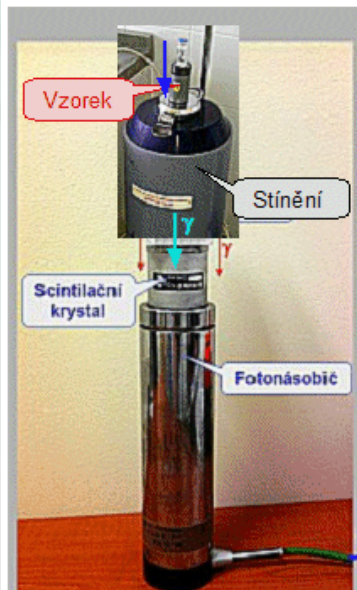
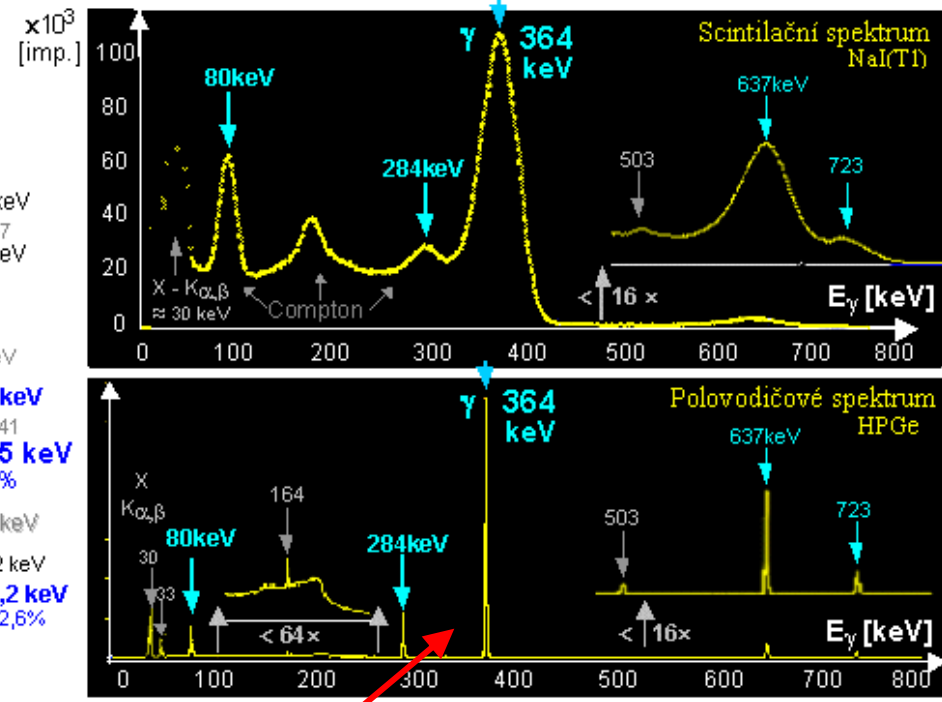
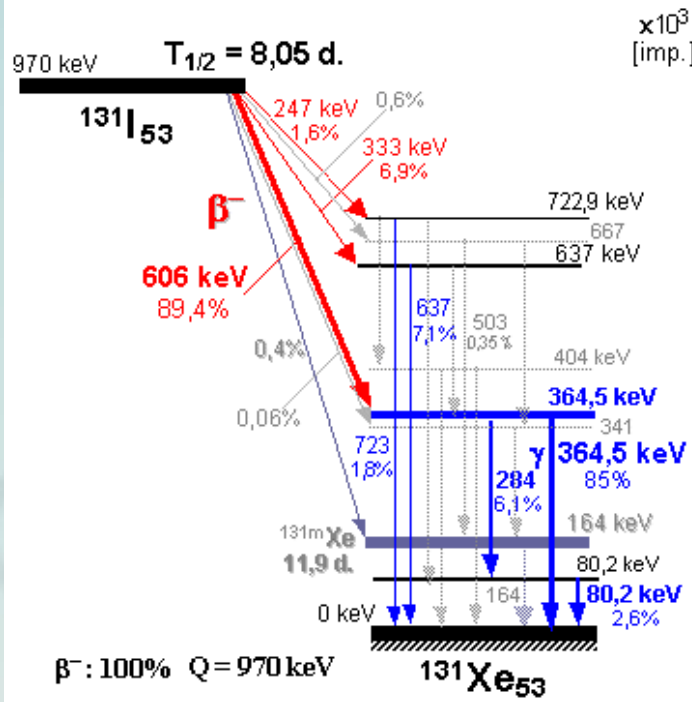
- vlastnosti -

β^- - radioaktivita , $T_{1/2} = 8,05$ dne
smíšený beta – gama zářič

Spojité spektrum beta :

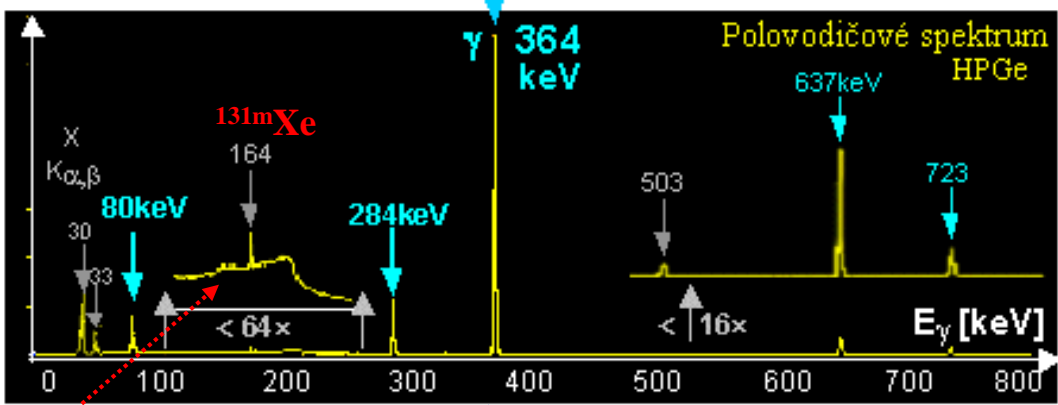
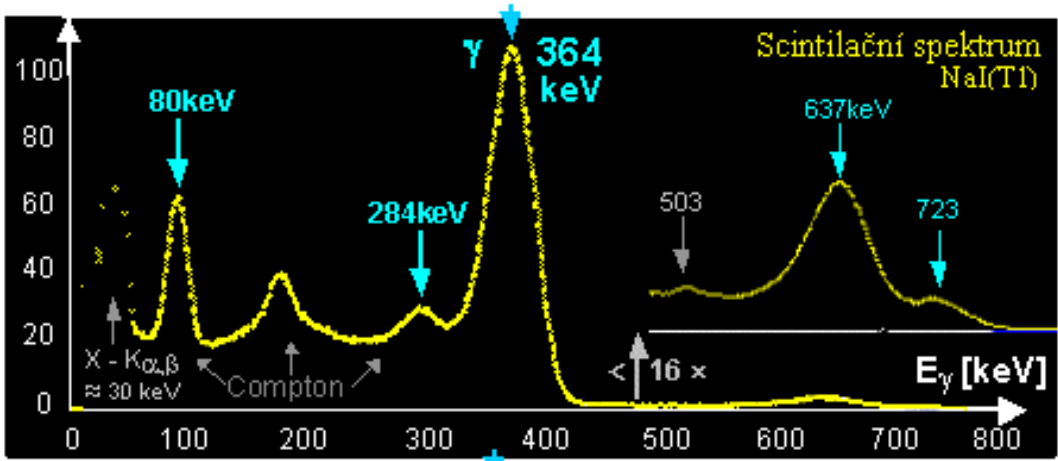
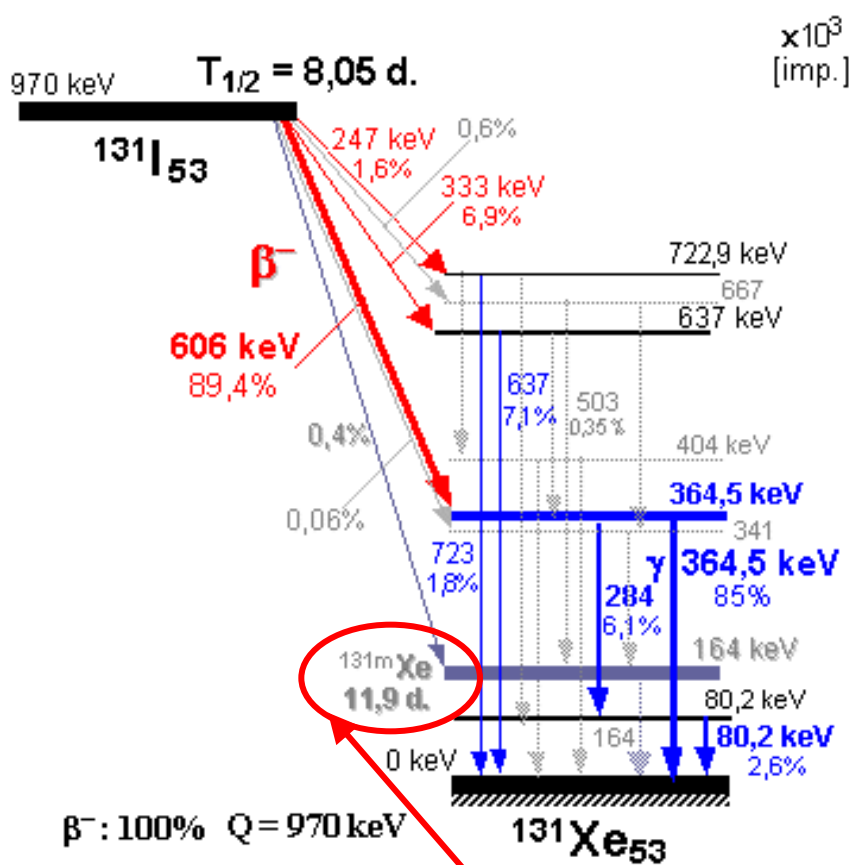


Radiojód ^{131}I – naše gama-spektrometrie



HPGe detektor SÚJB Ostrava

Radiojód ^{131}I – přeměnové schéma a gama-spektrum

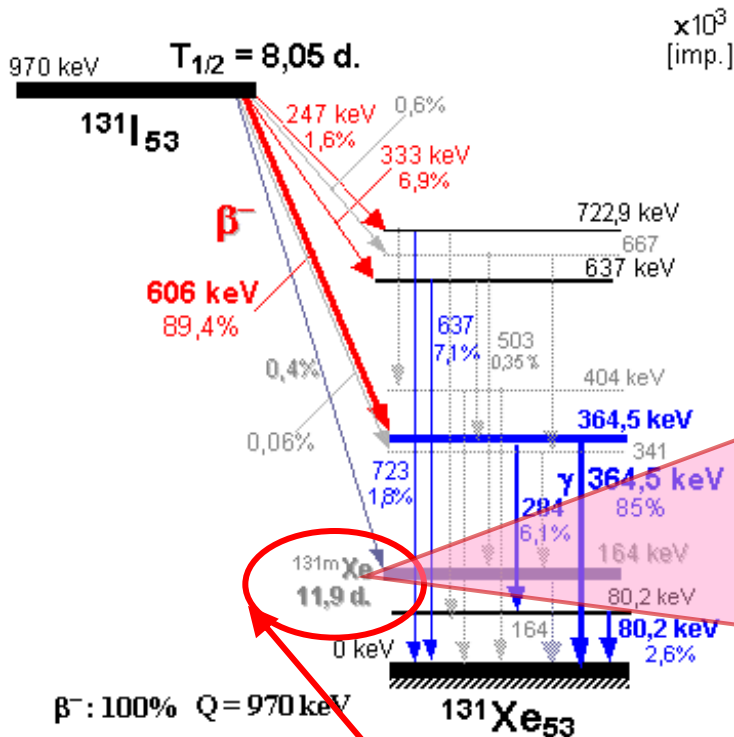


Metastabilní hladina
- samostatný radionuklid $^{131\text{m}}\text{Xe}$

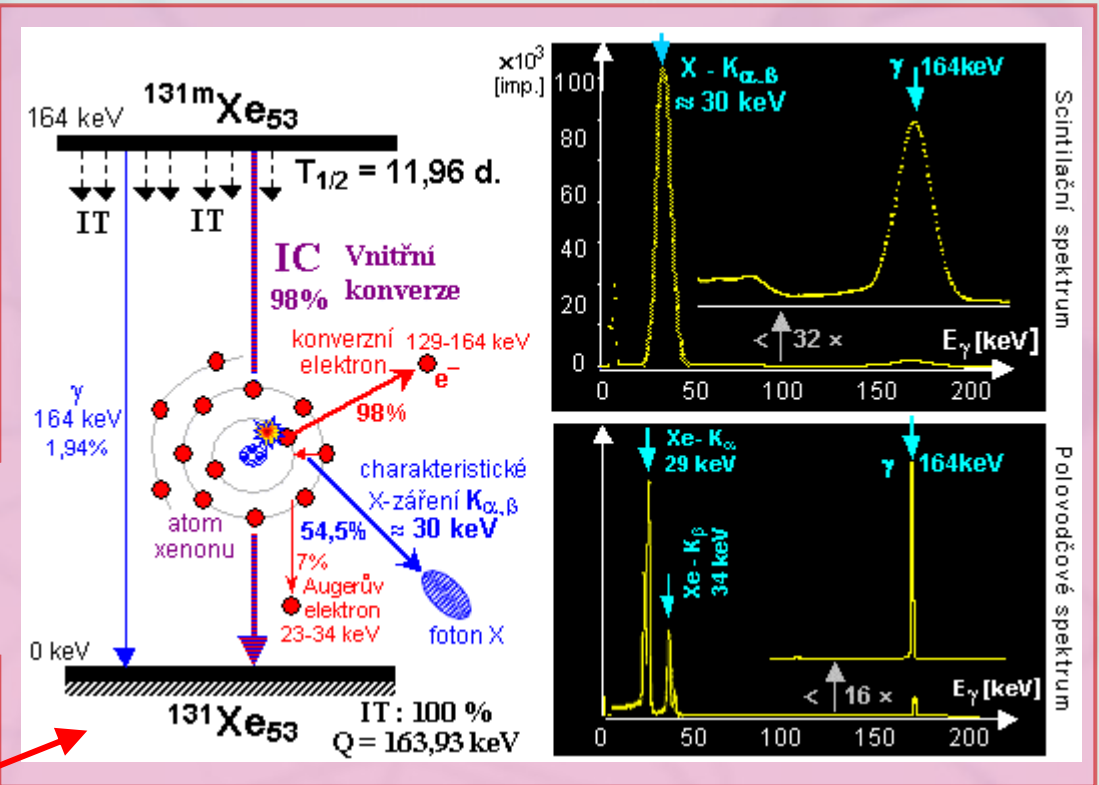
„Čerstvý“ preparát
- minimální obsah $^{131\text{m}}\text{Xe}$

Hlavní γ -energie jódu-131
364 keV

Metastabilní xenon ^{131m}Xe – přeměnové schéma a gama-spektrum



Metastabilní radionuklid
 ^{131m}Xe



Xenon ^{131m}Xe , $T_{1/2} \cong 12$ dní

Z jaderně-fyzikálního hlediska lze říci, že :

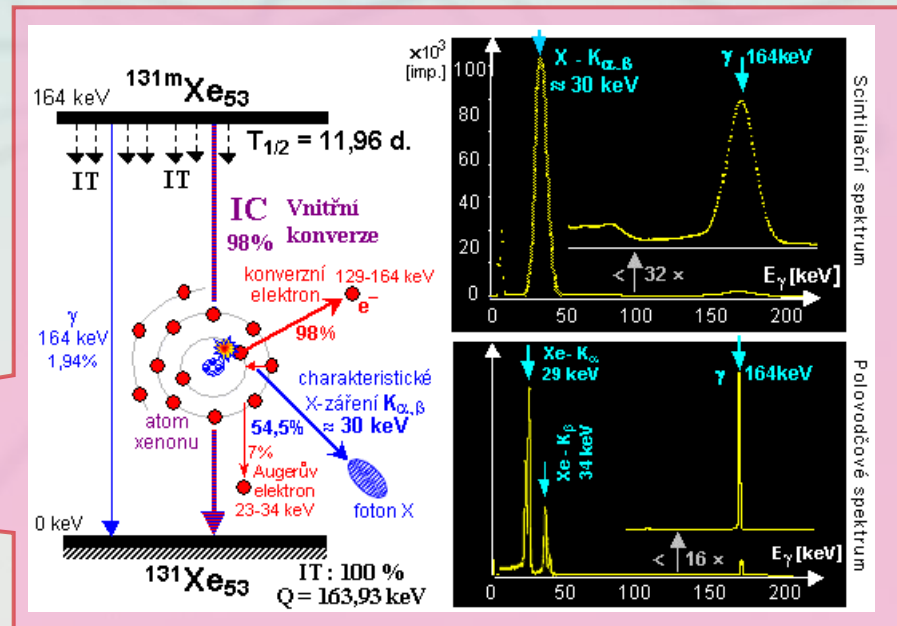
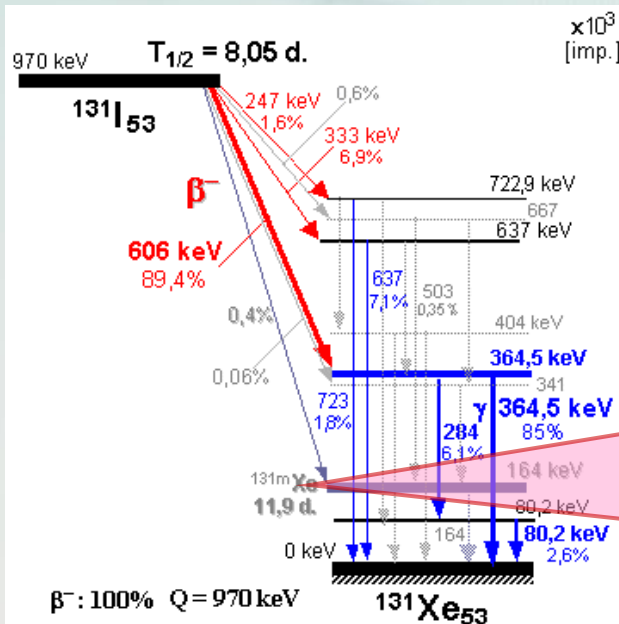
Každý preparát radiojód-131 je směsí dvou různých radionuklidů : vlastního jódu ^{131}I a dceřinného metastabilního xenonu ^{131m}Xe .

Každý preparát radiojód-131 je kontaminován radionuklidem ^{131m}Xe .

Každý preparát radiojódu-131 je směsí dvou různých radionuklidů : vlastního jódu ^{131}I a dceřinného metastabilního xenonu $^{131\text{m}}\text{Xe}$.

Kolik tam toho xenonu je ? Záleží na dvou okolnostech :

- **Hermetické uzavření preparátu** – z otevřeného vzorku plynný xenon průběžně **uniká**
- **Stáří preparátu**
 - v „čerstvém“ vzorku je obsah $^{131\text{m}}\text{Xe}$ minimální .
 - s pokračující radioaktivní přeměnou se dceřinný xenon $^{131\text{m}}\text{Xe}$ v uzavřeném vzorku postupně **hromadí** – po cca 14 dnech je dosažena **radioaktivní rovnováha** mezi dynamikou přeměny ^{131}I a $^{131\text{m}}\text{Xe}$

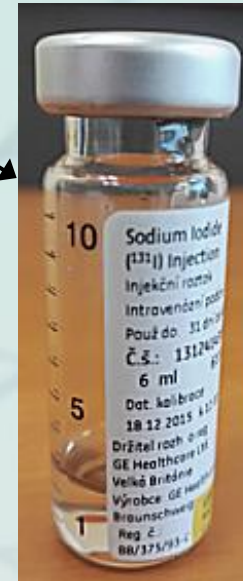


Každý preparát radiojódu-131 je směsí dvou různých radionuklidů : vlastního jódu ^{131}I a dceřinného metastabilního xenonu ^{131m}Xe .

Separace metastabilního xenonu ^{131m}Xe z preparátu ^{131}I

Základní pokus:

- Vzorek roztoku radiojodidu Na^{131}I v hermeticky uzavřené penicilině
- Po cca 14 dnech se ve vzduchu nad roztokem postupně nahromadí dceřinný plyn xenon, včetně metastabilního ^{131m}Xe – ten stříkačkou s jehlou odsajeme :



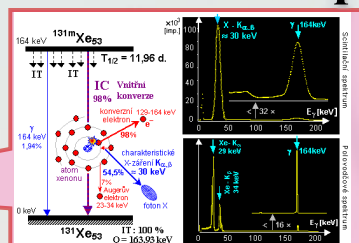
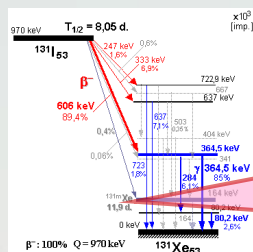
odsátý plyn (s ^{131m}Xe)



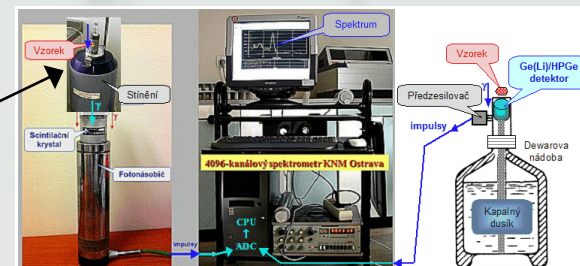
vzorek



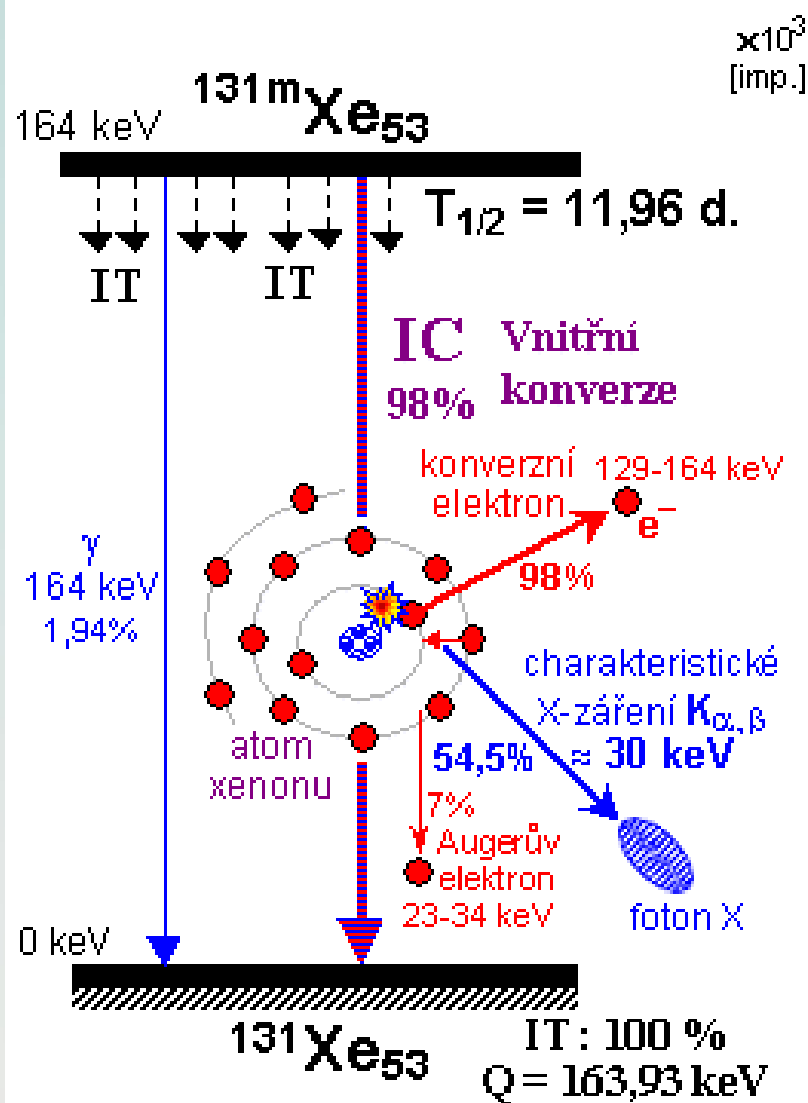
Zbavili jsme se tím rušivého mateřského isotopu ^{131}I , od něhož jsme odseparovali dceřinný ^{131m}Xe .



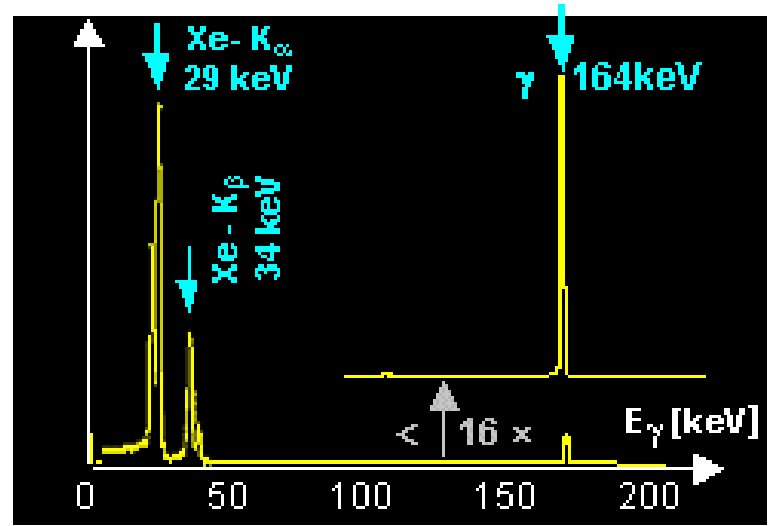
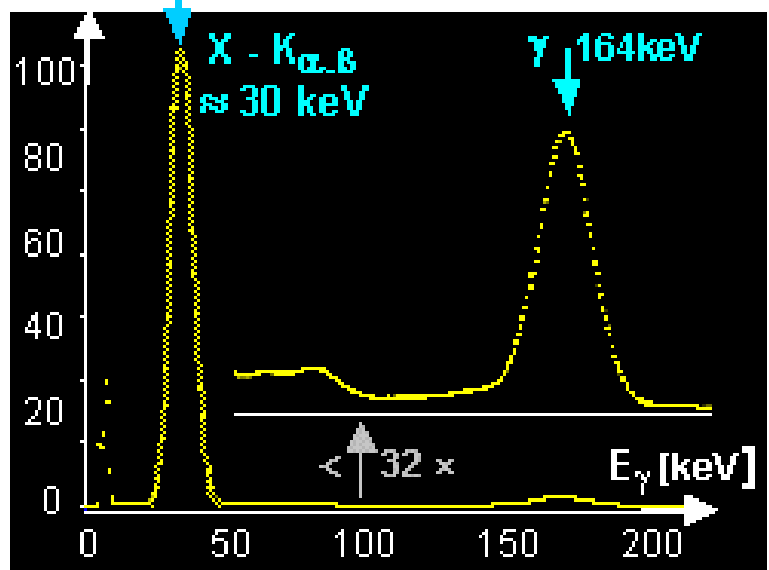
vzorek



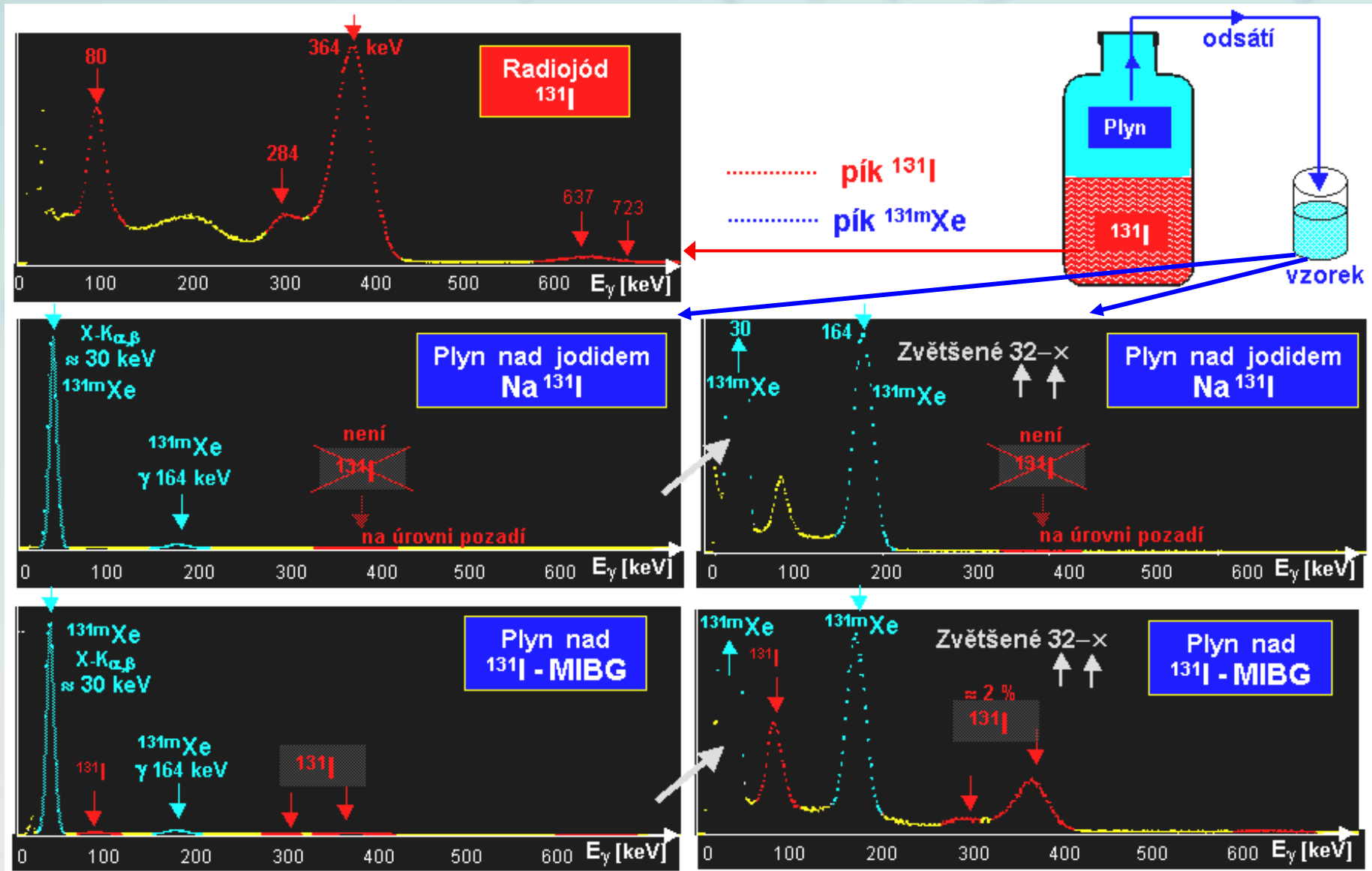
Spektrometrické měření vzorku metastabilního xenonu ^{131m}Xe odseparovaného z preparátu radiojodidu Na^{131}I



$\times 10^3$
[imp.]



Spektrometrické měření vzorků plynu odsátého nad hladinou dvou druhů preparátu ^{131}I



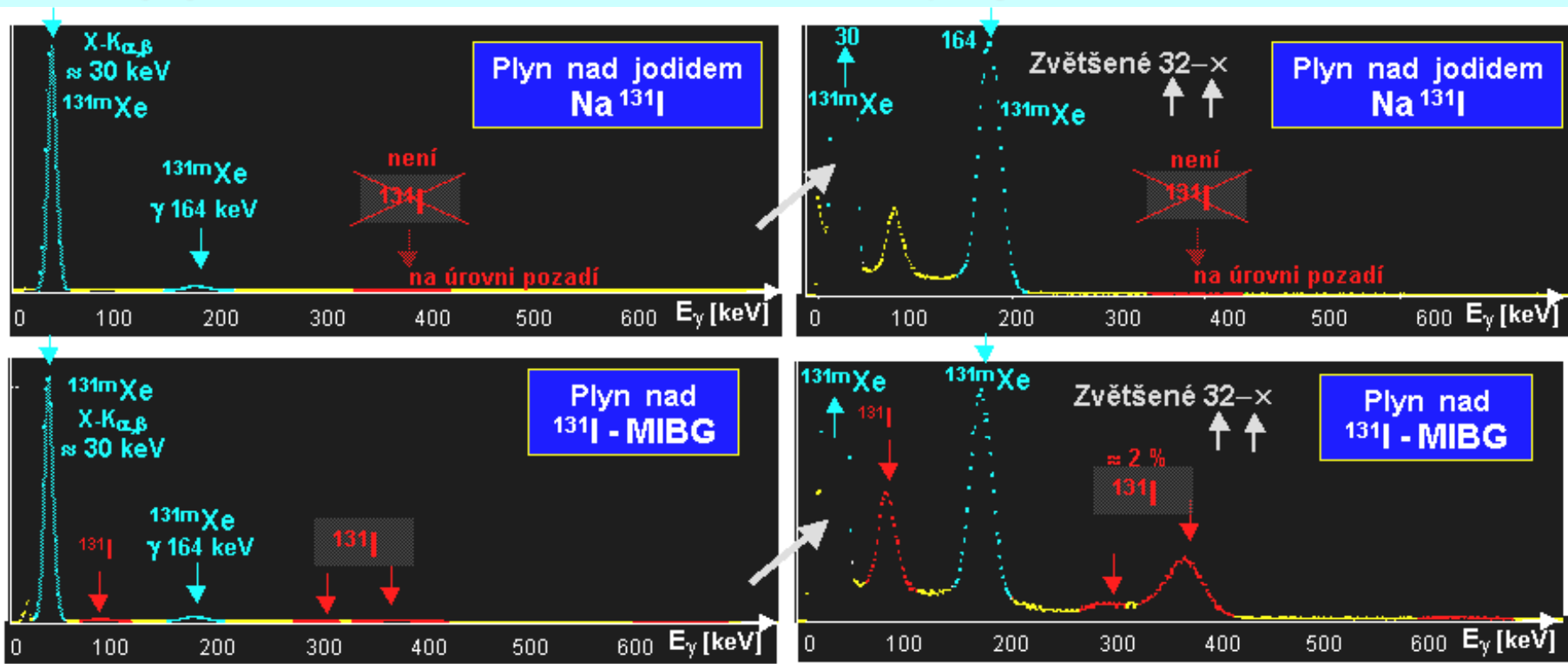
Spektrometrické měření vzorků plynu odsátého nad hladinou preparátů ^{131}I - diskuse

Roztok radiojodidu sodného Na^{131}I :

Atomy jódu jsou vázány pevnou iontovou vazbou s atomy sodíku \Rightarrow Jód se do vzduchu neuvolňuje, uvolňuje se pouze xenon, včetně metastabilního $^{131\text{m}}\text{Xe}$

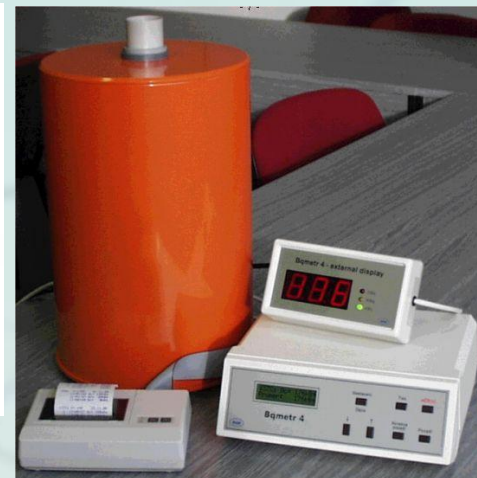
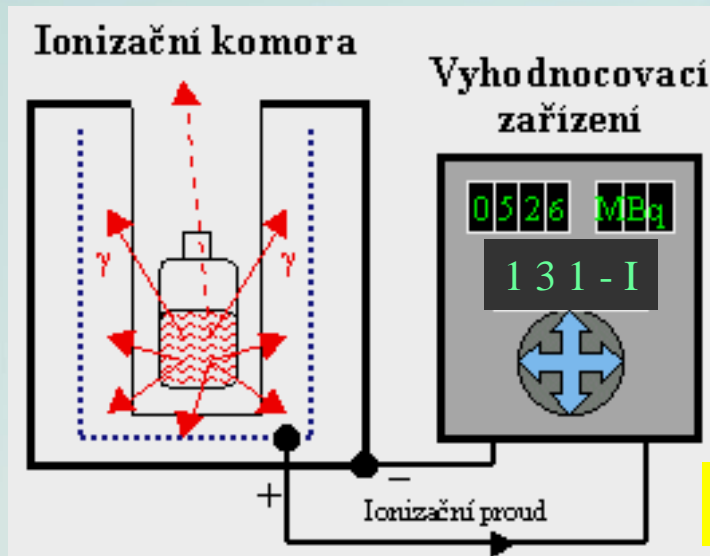
Roztok radiofarmaka ^{131}I - MIBG :

Atomy jódu nejsou tak pevně vázány v organické sloučenině MIBG \Rightarrow Do vzduchu se uvolňuje jak xenon $^{131\text{m}}\text{Xe}$, tak i menší množství par jódu ^{131}I



Jak se „kontaminant“ ^{131m}Xe projevuje v nukleární medicíně ?

Při měření aktivity uzavřeného vzorku radiojód-131 naměříme o něco **vyšší aktivitu**, než je skutečná aktivita ^{131}I



Kolik ^{131m}Xe tam je ?

Naše měření (pomocí měřiče aktivity Curiementor2) **vzorku Na^{131}I** :



	Bez odsátí	1. odsátí	2. odsátí	3. odsátí
Lahvička	129,2 MBq	115,6 MBq	111,4 MBq	109,2 MBq
Stříkačka		15,4 MBq	5,98 MBq	1,48 MBq

	Bez odsátí	úplné odsátí
Lahvička	129,2 MBq	108,1 MBq
Σ Stříkaček		21,3 MBq

Výsledek :

(odsátí do 6 stříkaček 10ml., až do poklesu pod 100kBq)

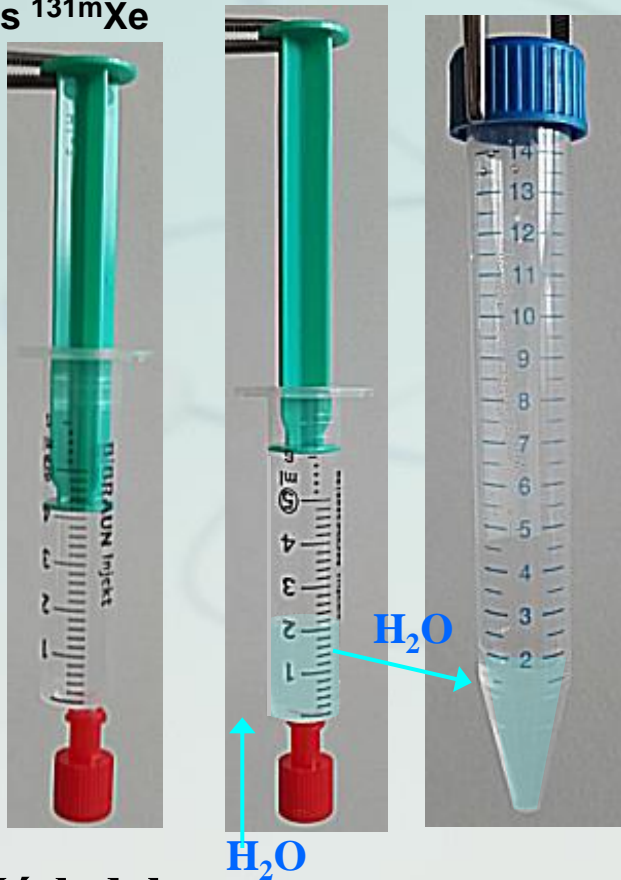
Preparát radiojodidu Na^{131}I obsahuje cca 16 % metastabilního ^{131m}Xe .

Jaká je rozpustnost plynného xenonu ^{131m}Xe ve vodě ?

V literatuře se píše, že plyn xenon je dobře rozpustný ve vodě.

Naše měření :

stříkačka
s ^{131m}Xe



K odseparovanému vzorku 4 ml. plynu s obsahem cca 10 MBq ^{131m}Xe se ve stříkačce přidaly 2ml. Vody. Za občasného protřepání se nechalo inkubovat 12 hodin.

Voda se pak opatrně odpustila do zkumavky (plyn zůstal ve stříkačce).

Pak se provedlo spektrometrické měření na fotonách ^{131m}Xe :

Stříkačka - plyn+voda: 326 557 imp./300s.

Stříkačka - plyn : 323 429 imp./300s.

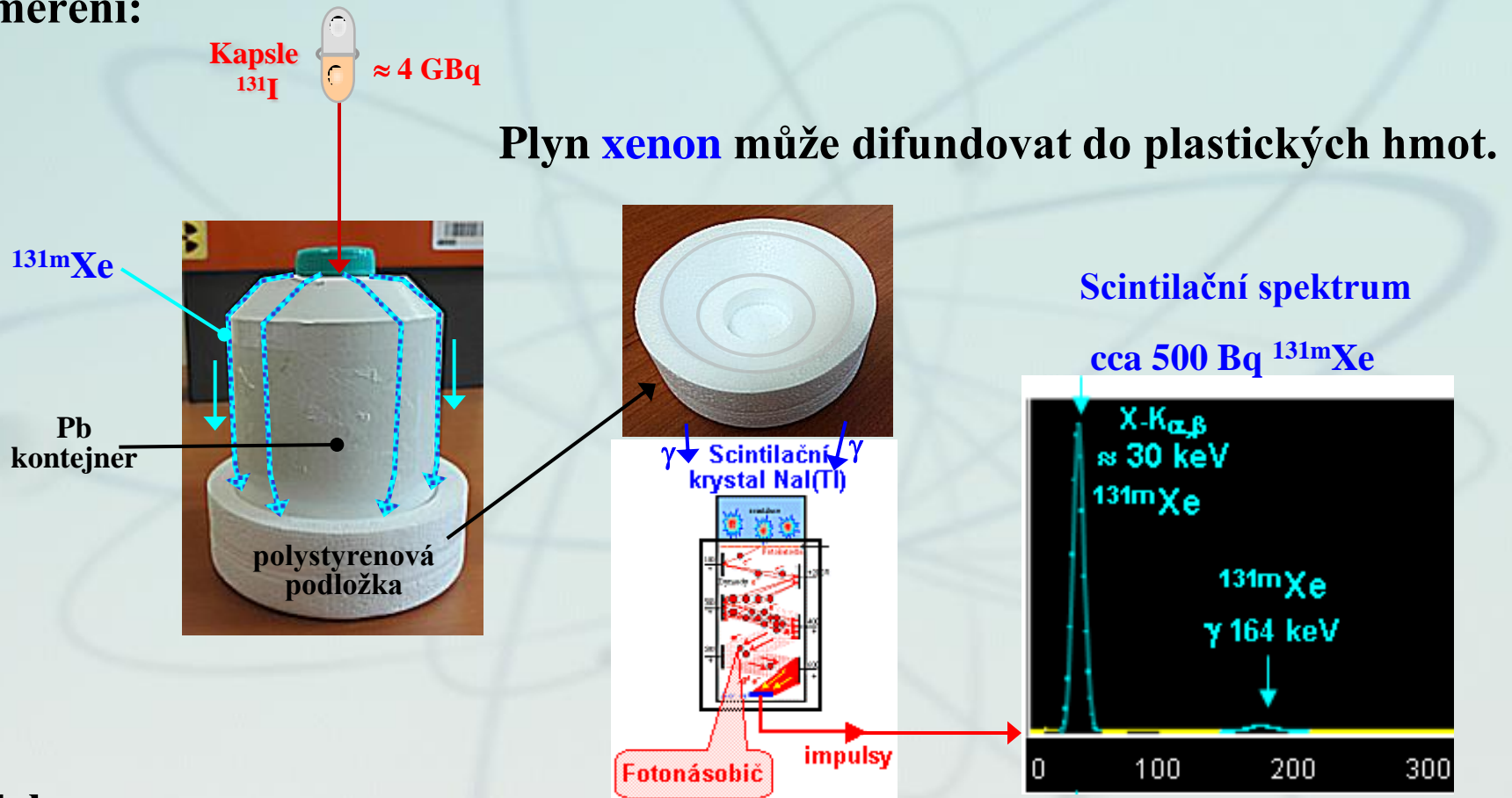
Zkumavka - voda: 3 925 imp./300s.

Výsledek :

Rozpustnost xenonu ^{131m}Xe ve vodě činí cca 1,2 % .

Kontaminace polystyrenové podložky u terapeutických kapslí ^{131}I

Naše měření:



Výsledek :

Polystyrenové podložky pod kapslemi mohou být slabě kontaminovány radionuklidem ^{131}mXe

Radiojód ^{131}I \rightarrow xenon $^{131\text{m}}\text{Xe}$

Plynný xenon $^{131\text{m}}\text{Xe}$ může unikat z preparátů radiojódu ^{131}I do vzduchu.

Máme se bát radioaktivního plynu xenonu $^{131\text{m}}\text{Xe}$?

Ne !

- Je to inertní plyn, který se po nádechu zase většinou vydechne.
- Je čistý gama-radionuklid (s konverzními a Augerovými elektrony).
- Nemá žádné radioaktivní rozpadové produkty.

Konverzní faktor pro $^{131\text{m}}\text{Xe}$ je jen $3,2 \cdot 10^{-11} [(\text{Sv/den})/(\text{Bq/m}^3)] \dots$

Jiná je situace u plynného **radonu ^{222}Rn** ve vzduchu. Vlastní radon se sice též vydechne, ale jeho rozpadové produkty jsou pevné, při vdechování se zachycují v plicích a způsobují vysokou radiační zátěž !

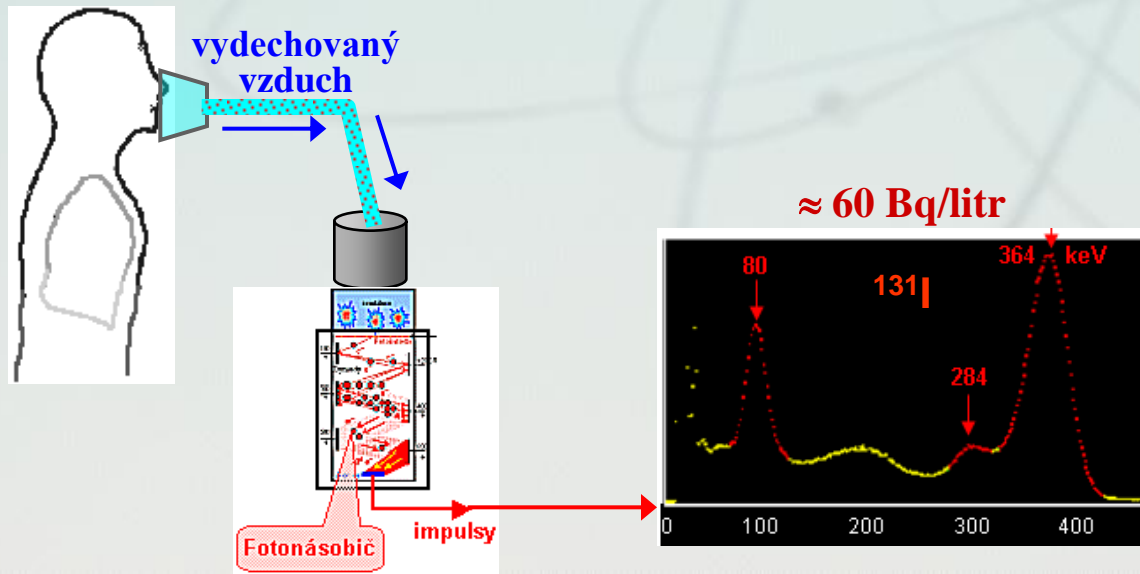
Co vydechuje pacient během terapie radiojódem ^{131}I ?

- Vzduch s nižším obsahem kyslíku a vyšším CO_2
- Vzduch s obsahem xenonu-131m ? – **určitě !**
- Vzduch s obsahem jódu-131 ? – **pravděpodobně ano**

Naše měření:

U pacienta s aplikovanou aktivitou 1,8 GBq ^{131}I – jodidu sodného jsme ve vydechovaném vzduchu naměřili **velmi nízký obsah ^{131}I** (cca 60 Bq/litr) .

Je to v souladu s diskusí k našemu měření vzduchu nad ^{131}I -MIBG: Radiojód se v organismu váže na **organické sloučeniny** (jako je trijódthyronin), kde chemická vazba není tak silná a jód se může částečně **uvolňovat** ...



Co vydechuje pacient během terapie radiojódem ^{131}I ?

Naše měření:

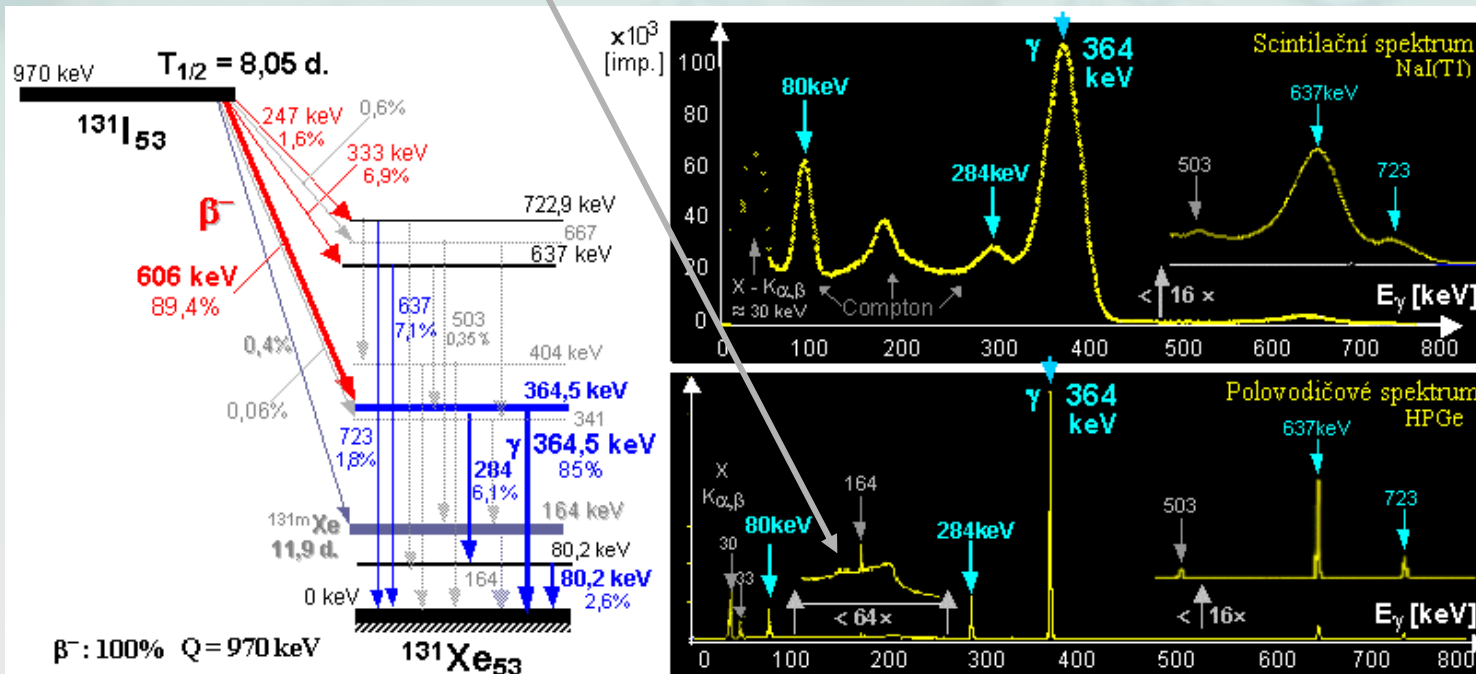
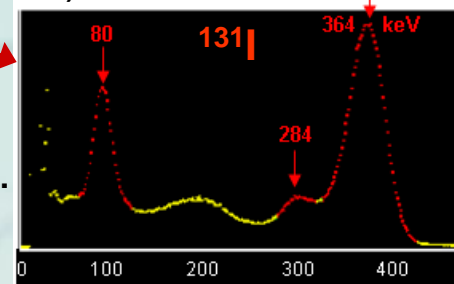
U pacienta s aplikovanou aktivitou 1,8 GBq ^{131}I – jodidu sodného jsme ve vydechovaném vzduchu naměřili **velmi nízký obsah ^{131}I** (cca 60 Bq/litr)

Nenaměřili jsme $^{131\text{m}}\text{Xe}$, protože se nestačil nakumulovat:

- pacient dostal „čerstvý“ jód bez počátečního obsahu xenonu;
- vznikající stopové množství $^{131\text{m}}\text{Xe}$ se pak průběžně vylučuje

...ve spektru radiojódu nejsme schopni změřit...!

Ale $^{131\text{m}}\text{Xe}$ ve vydechovaném vzduchu nepochybně je !



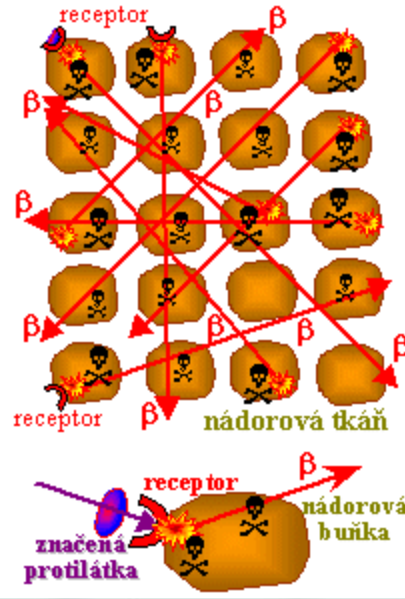
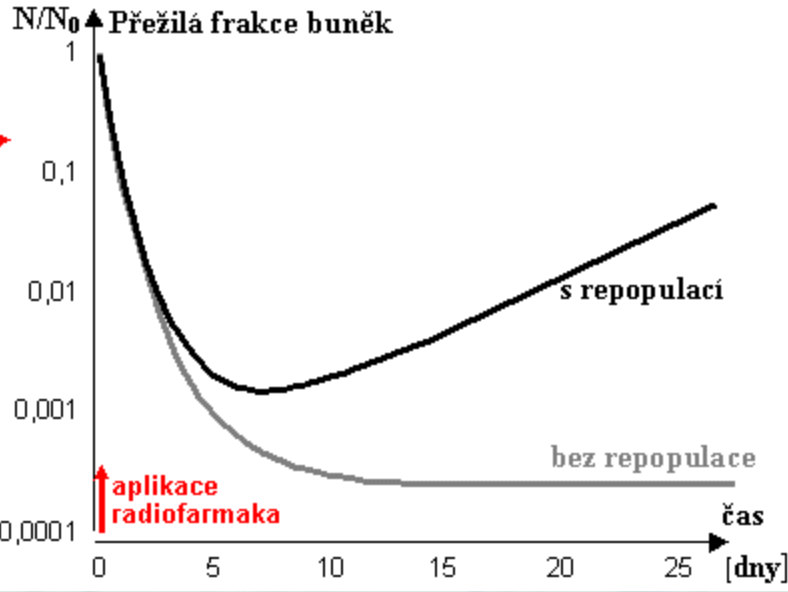
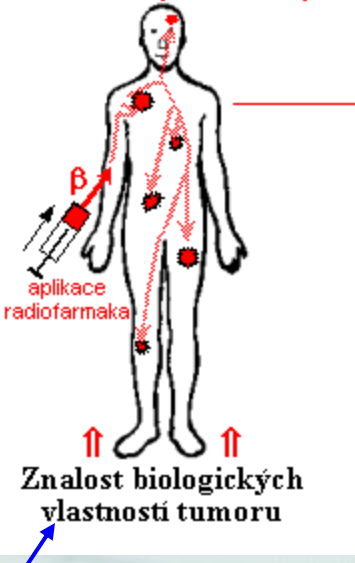
Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči

efekt „křížové palby“

Radioterapie externími svazky



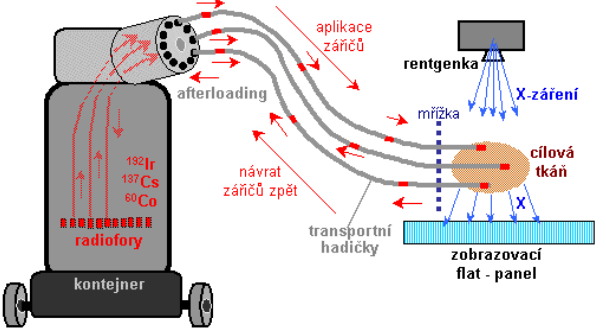
Biologicky cílená radioisotopová terapie



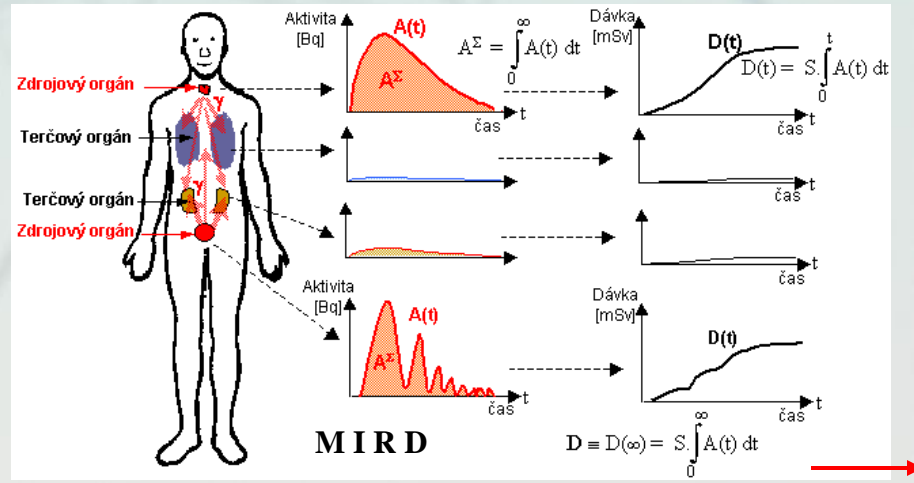
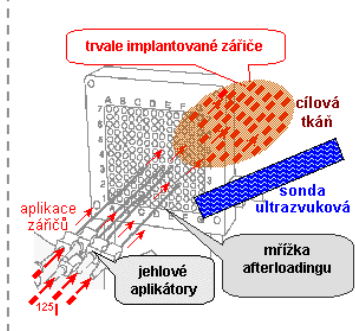
Rozdíl oproti externí radioterapii

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

dočasná brachyterapie - afterloading



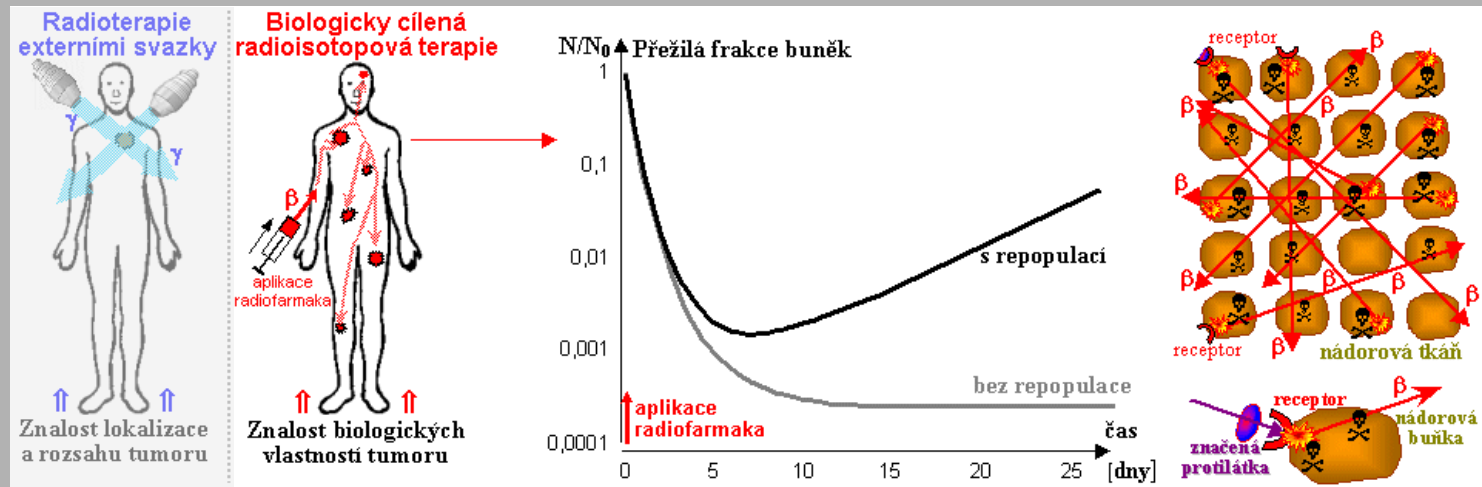
permanentní intersticiální brachyterapie



MIRD

$$D = D(\infty) = S \int_0^{\infty} A(t) dt$$

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

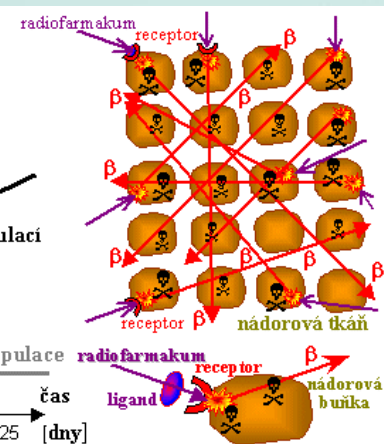
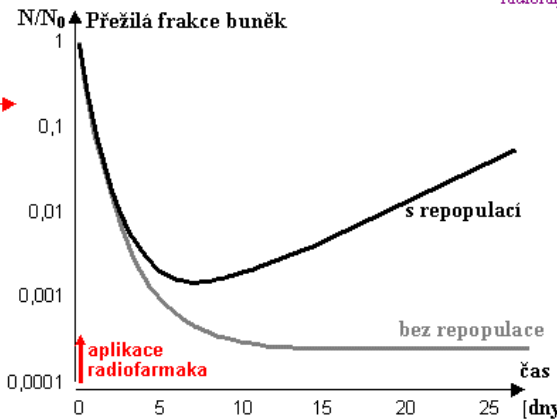
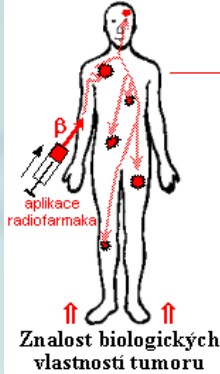
➤ Biologické a radiobiologické faktory

- radiosenzitivita patologických buněk \Leftrightarrow buněk zdravých tkání a orgánů

- farmakokinetika terapeutických radionuklidů

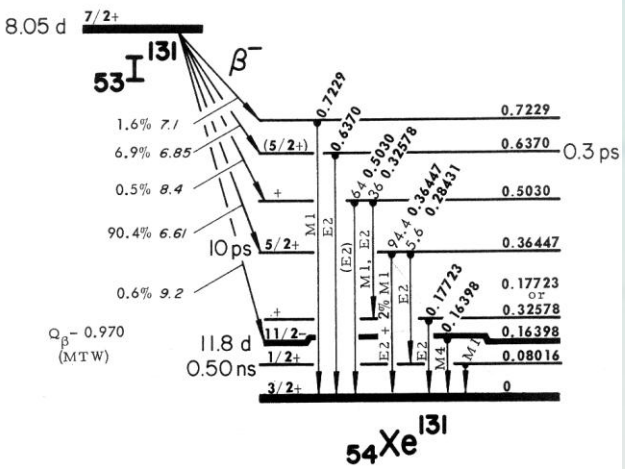
Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči

Biologicky cílená radioisotopová terapie



► 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 vchytila.

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

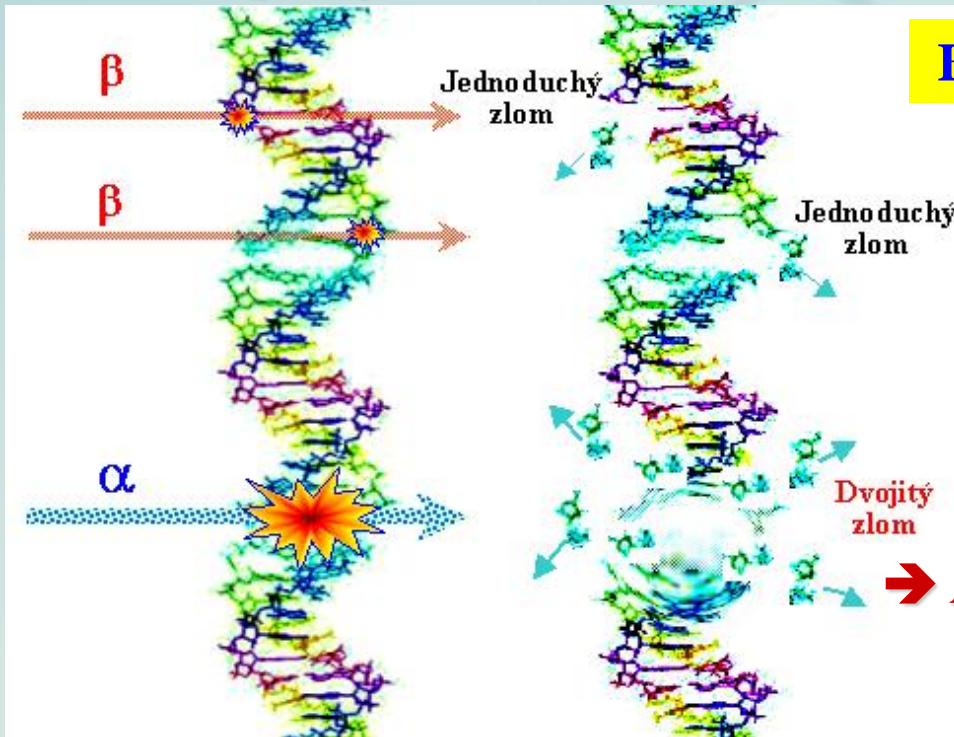
Dosah (dolet) záření v tkáni závisí na druhu a energii příslušných kvant.

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).

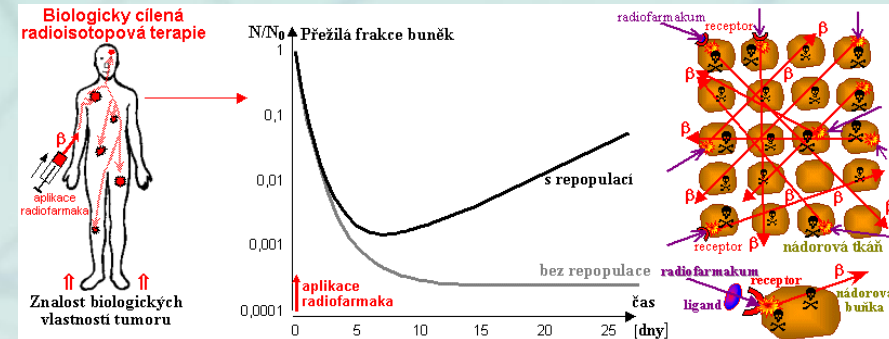
doletu - je dán střední energií ve spektru β . U záření α, které je "monochromatické", není prakticky rozdíl mezi maximálním a středním doletem (rozdíl je jen tehdy, když jsou emitovány dvě či více linií alfa s různými energiemi).



Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



Beta versus alfa radionuklidy pro terapii



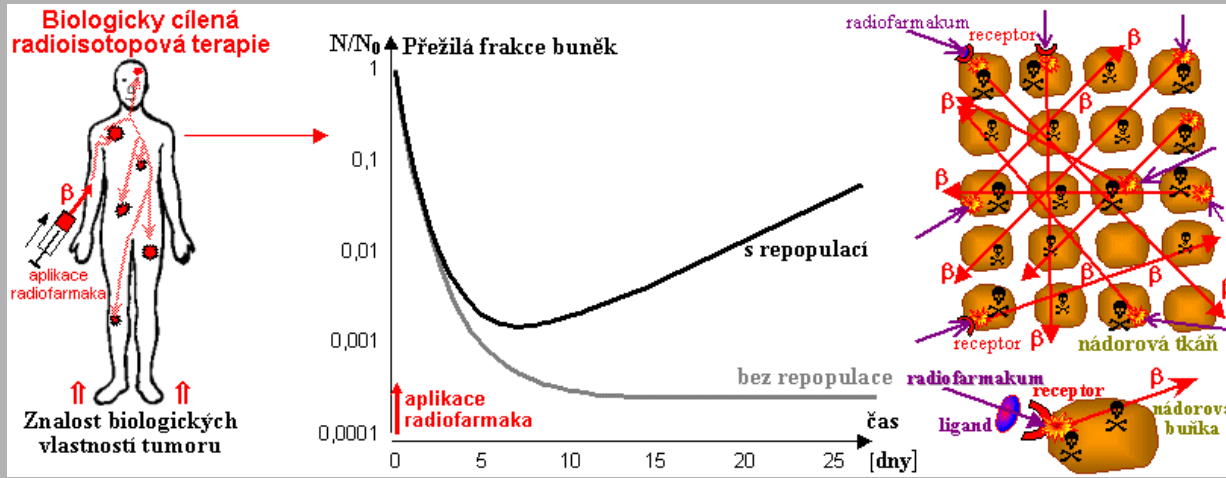
→ Apoptóza ☠

- 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 $100\times$ 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)



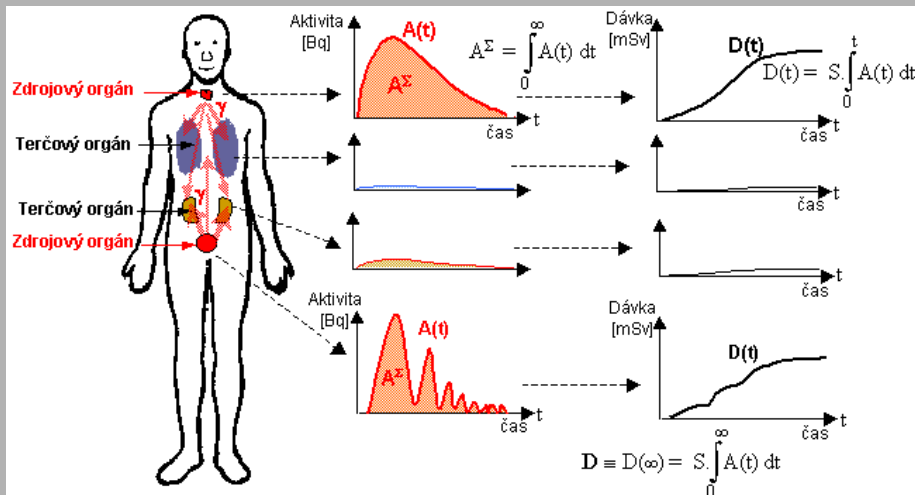
Alfa radionuklidy mají lokálně vyšší radiobiologickou účinnost než beta, avšak vzhledem ke krátkému doletu záření α se neuplatňuje „efekt křížové palby“

Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



➤ Biologické a radiobiologické faktory

- ➔ **radiosenzitivita** patologických buněk **versus** buněk zdravých tkání a orgánů
- ➔ **farmakokinetika** terapeutických radionuklidů



↓ Požadavek ↓

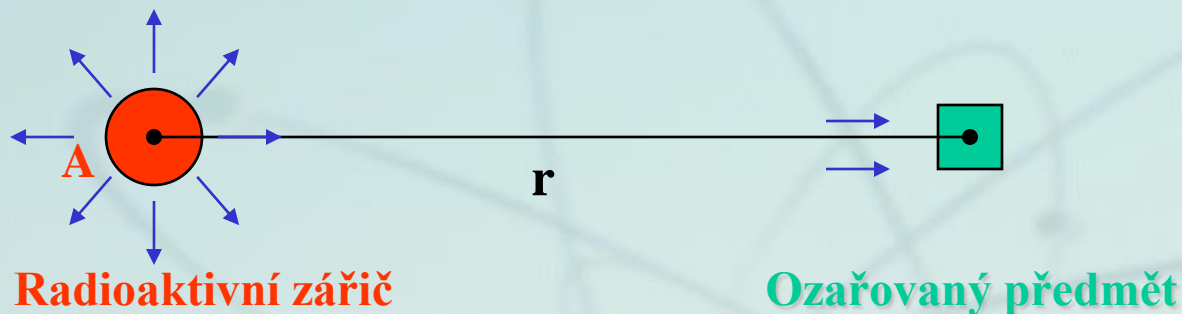
- vysoká akumulace v cílových tkáních
- nízká akumulace ve zdravých tkáních

Farmakokinetiku terapeutických radionuklidů lze ovlivnit farmakologicky např.:

- vysazením hormonální substituce, aplikací thyrogeneru 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

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

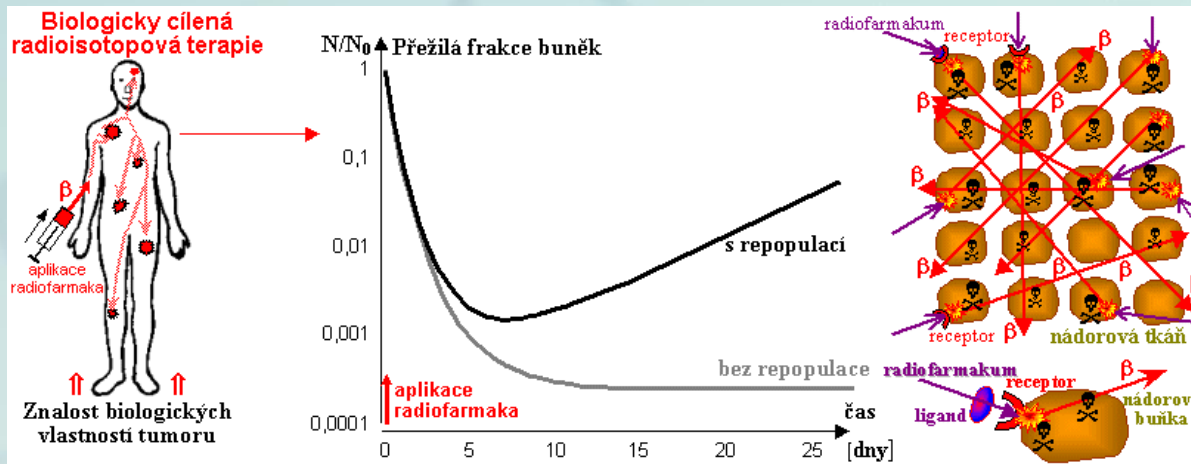
kde \underline{A} je aktivita zářiče, \underline{r} je vzdálenost od zářiče, \underline{t} je doba expozice. Koeficient Γ je *dávková konstanta* (*gama-konstanta*), udávající dávkový příkon [$\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}$] ve vzdálenosti 1m od radioaktivního zdroje o aktivitě 1Bq.

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

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

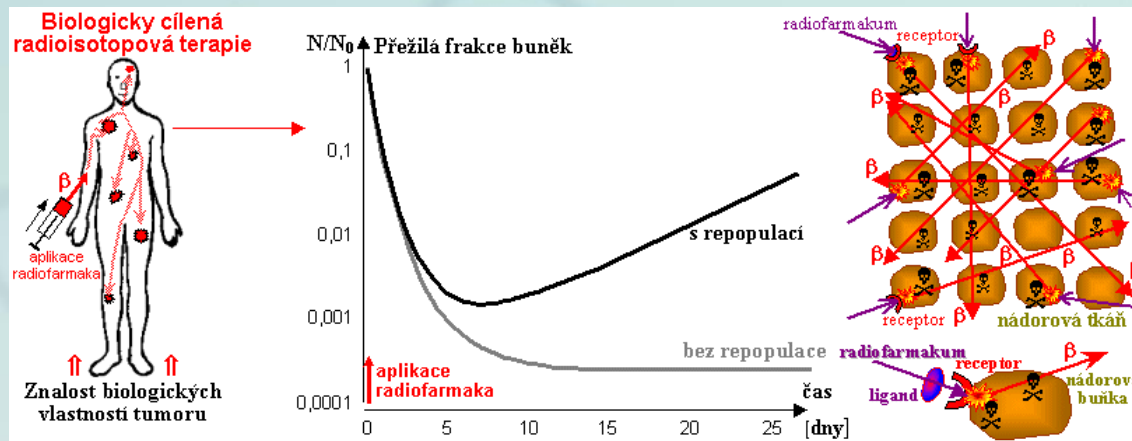
kde $\langle E \rangle$ je střední energie emitovaných částic v [eV] na 1 rozpad (koeficient $1,6 \cdot 10^{-19}$ je přepočítávací faktor mezi jednotkami energie [eV] a [J]).

Pokud aktivita distribuovaného radionuklidu s časem klesá podle exponenciálního zákona $A(t) = A_0 \cdot e^{-(\ln 2 / T_{1/2}^{ef}) \cdot t}$ s *efektivním poločasem* $T_{1/2}^{ef}$ [s], bude podle této závislosti s časem klesat i dávkový příkon: $R(t) = A_0 \cdot e^{-(\ln 2 / T_{1/2}^{ef}) \cdot t} \cdot \langle E \rangle \cdot 1,6 \cdot 10^{-19}$. **Celková radiační dávka** D [Gy],

způsobovaná v látce distribuovaným radionuklidem, pak bude dána časovým integrálem od 0 do ∞ : $D = \int_0^{\infty} [A_0 \cdot e^{-(\ln 2 / T_{1/2}^{ef}) \cdot t} \cdot \langle E \rangle \cdot 1,6 \cdot 10^{-19}] dt$, což dává konečný výsledek:

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

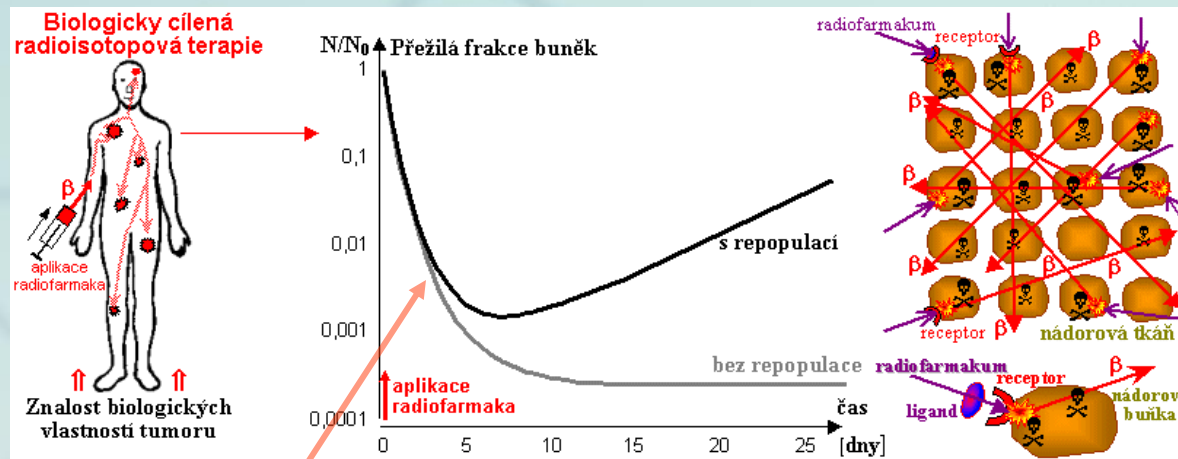
Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



➤ 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 m rovnoměrně akumulovala aktivita $A_0 = a \cdot A_{inj}$, daná akumulací schopností a dané tkáně (%). Tato aktivita A_0 způsobí svými emitovanými částicemi v daném ložisku dávkový příkon R_0 [Gy/s] = $A_0 \cdot \langle E \rangle \cdot 6 \cdot 10^{-12} / m$, kde $\langle E \rangle$ [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 MeV → Joule, zahrnující též přepočet hmotnosti g → kg). Pak tato akumulovaná aktivita bude s časem t **klesat** přibližně exponenciálně: $A(t) = A_0 \cdot e^{-\kappa \cdot t}$ s efektivní rychlostí $\kappa = \ln 2 / T_{1/2}^{fyz} + \ln 2 / T_{1/2}^{biol}$, danou fyzikálním *poločasem rozpadu* $T_{1/2}^{fyz}$ použitého radionuklidu a *biologickým poločasem clearance* radiofarmata $T_{1/2}^{biol}$ z tkáně. Se stejným tempem bude klesat dávkový příkon v ložisku. **Kumulativní dávka** D obdržená v cílové tkáni po uplynutí času 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:

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

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

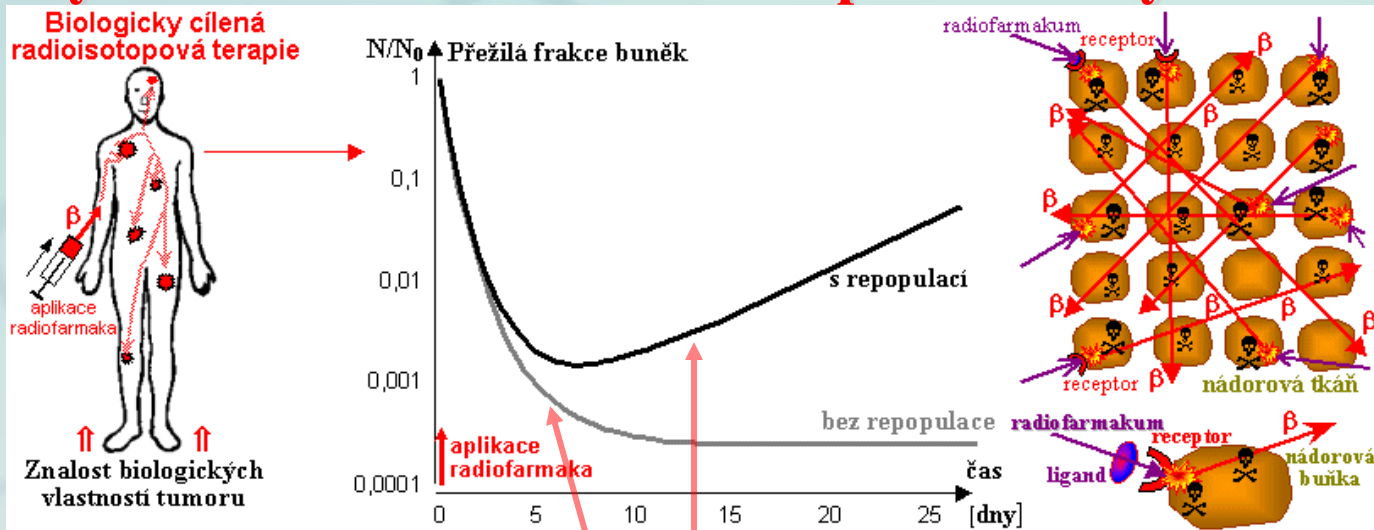
$R_0 [\text{Gy/s}] = A_0 \cdot \langle E \rangle \cdot 6 \cdot 10^{-12} / m$ - počáteční dávkový příkon ; $\langle E \rangle$ [MeV] - střední energie částic ;

$\kappa = \ln 2 / T_{1/2}^{fyz} + \ln 2 / T_{1/2}^{biol}$ - 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



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

Během expozice, která je kontinuální s **klesajícím dávkovým příkonem**, se vedle radiační 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 **snížovat**, 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 specificitu nádorového zacílení – snad **perspektivní pro NM**.

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

Kritická diskusní otázka o perspektivě radioisotopové terapie pomocí ^{223}Ra -chloridu

- Na radiofarmakum ^{223}Ra -dichlorid (Xofigo) byla nasazena neúnosně **vysoká cena** – otázka dostupnosti pro řadu pracovišť' ..?..
- Je otázka, zda je rozumné dávat statisíce za (převážně) **paliativní** terapii kostních metastáz ca prostaty pomocí ^{223}Ra na pracovištích nukleární medicíny, když je možná k dispozici radiofarmakum nejen s paliativním, ale i s **kurativním** efektem ..?..



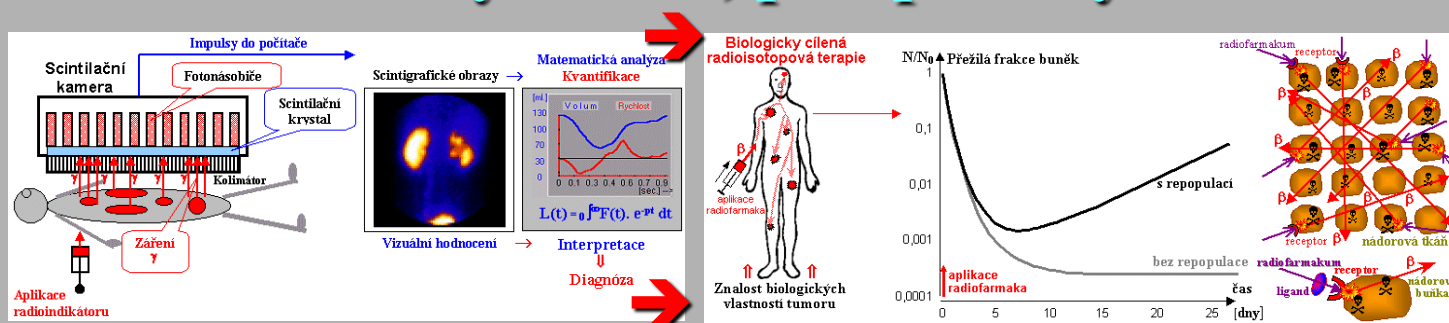
Pro terapii metastatického **karcinomu prostaty** byla vyvinuta **monoklonální protilátka mAb J591** na specifický membránový prostatický antigen (**PSMA**), značená lutetiem ^{177}Lu nebo ytriem ^{90}Y . Tato látka vykazuje vysokou specifitu nádorového zacílení – snad **perspektivní pro NM**.

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

Molekulární gamagrafické zobrazení

Biologicky cílená radionuklidová terapie

- Obecný závěr , perspektivy -



- Účinný nástroj ke **specifické diagnostice a cílené léčbě** (nejen) onkologických onemocnění
- Vývoj a výzkum **nových látek s vyšší specificitou**, kombinace s paletou stávajících i nových radioizotopů

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

<http://AstroNuklFyzika.cz>



Část třetí stránky

Některé konkrétní odkazy:

Jaderná a radiální fyzika :

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

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

..... atd.

Astrofyzika, kosmologie, teorie relativity :

Antropický princip a neb 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/HudbaJapostol.htm> atd.

§1.4 Radionuklidy

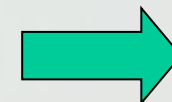
§ 5.2. Biologické účinky ionizujícího záření

§ 3.6. Radioterapie



Radioisotopová terapie

☺ **Děkujeme za pozornost** ☺

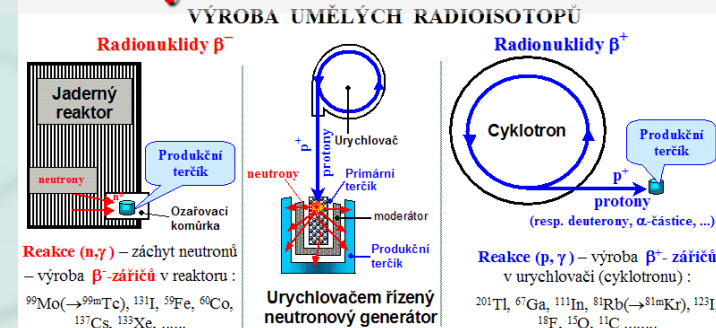


END

Konec prezentace

RADIUM ^{223}Ra - postup výroby:

- Pro radiochemiky či radiofarmaceuty -



Isotop ^{223}Ra se uměle připravuje ve třech krocích:

1. Ozařování radia-226 neutrony za vzniku radia-227: $^{226}\text{Ra}(n,\gamma)^{227}\text{Ra}$.

(Uhličitan radia)

2. Následná přeměna beta⁻-radioaktivitou $^{227}\text{Ra}(\beta^-, T_{1/2}=41\text{ min.}) \rightarrow ^{227}\text{Ac}$ na aktinium-227.

Terčik se rozpustí ve zředěné kys.dusičné. Po přidání koncentrované HNO_3 se většina radia vyloučí jako $\text{Ra}(\text{NO}_3)_2$. Z filtrátu se aktinium ^{227}Ac selektivně oddělí od zbývajících radia na katexové pryskyřici.

3. Aktinium-227 se s poločasem 21,8let přes thorium-227 přeměňuje na výsledné radium-223:

$^{227}\text{Ac}(\beta^-, T_{1/2}=21,8\text{r.}) \rightarrow ^{227}\text{Th}(\alpha, T_{1/2}=18,7\text{d.}) \rightarrow ^{223}\text{Ra}$ – zůstává na katexu .

Z katexu se ^{223}Ra selektivně eluuje roztokem 1mol. HCl nebo HNO_3 .

Vzhledem k dlouhému poločasu aktinia-227 tak lze ^{223}Ra průběžně získávat elucí z

$^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ generátoru

