

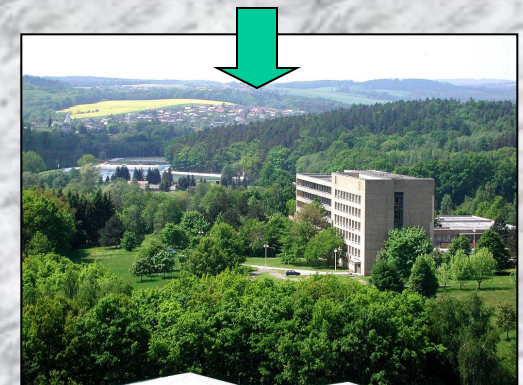
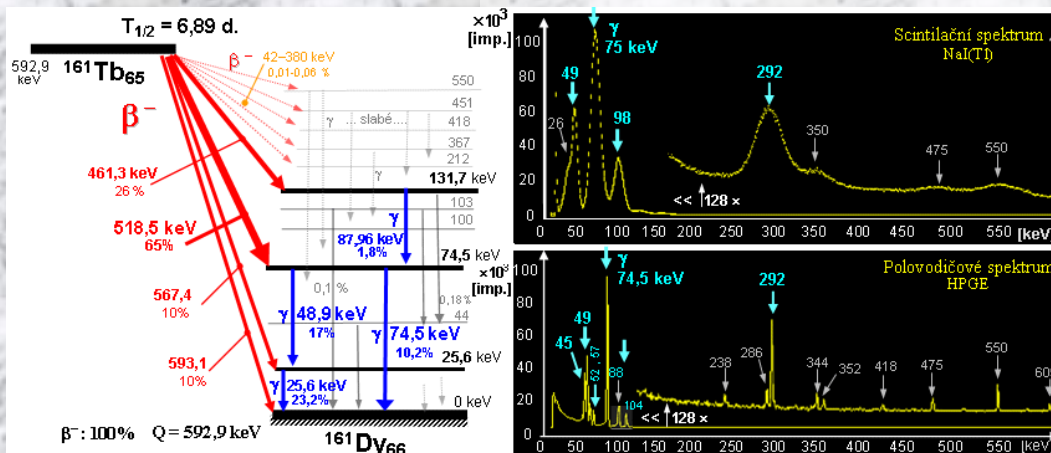
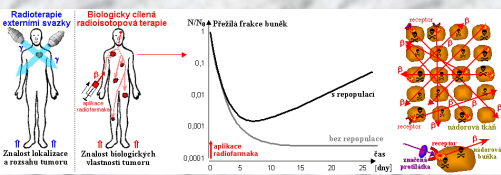
TERBIUM - 161

- fyzikální vlastnosti perspektivního terapeutického radionuklidu -

- Terbium – prvek ze skupiny lanthanoidů
- Terbium ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb , **^{161}Tb**
- Radiobiologické účinky a terapeutické využití ^{161}Tb v nukleární medicíně

Ullmann V. , Koláček M. , Havel M. , Kraft O.

Klinika nukleární medicíny FN Ostrava



Chemický prvek Terbium

Terbium ${}_{65}\text{Tb}$

- je vzácná zemina, skupina lantanoidů,
obsah v zemské kůře cca 0,9 mg/kg .

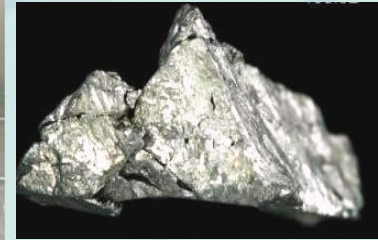
Těží se především z minerálu monazit

Terbium je měkký stříbrošedý kov

Jak vzniklo Terbium ..?..

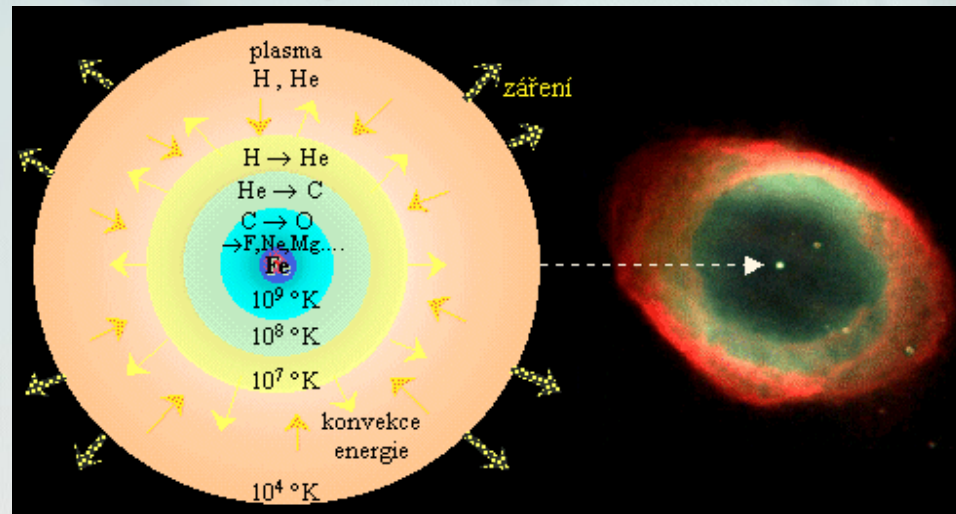
Odpověď poskytuje jaderná astrofyzika

- úchvatný scénář kosmické nukleogeneze



kovové terbium

„všichni jsme potomky hvězd“



Krabí mlhovina vzniklá po výbuchu supernovy v r.1024

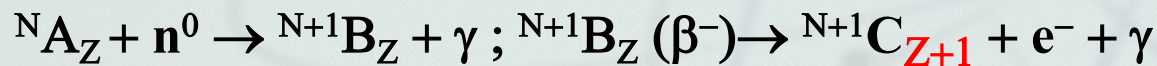
Chemický prvek Terbium

Jak vzniklo Terbium?

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 terbium ${}_{65}\text{Tb}$

záchyt neutronů ; následná β^- – přeměna :



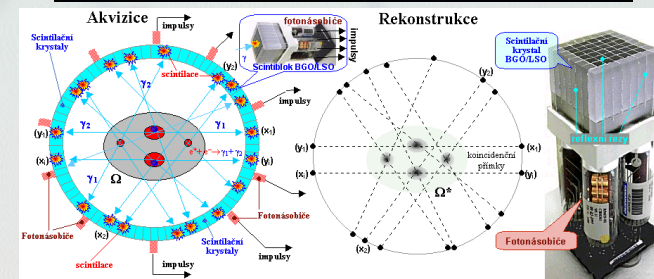
..... e t c ... opakovaně ...



Výbuch supernovy – největší jaderná havárie ve vesmíru !

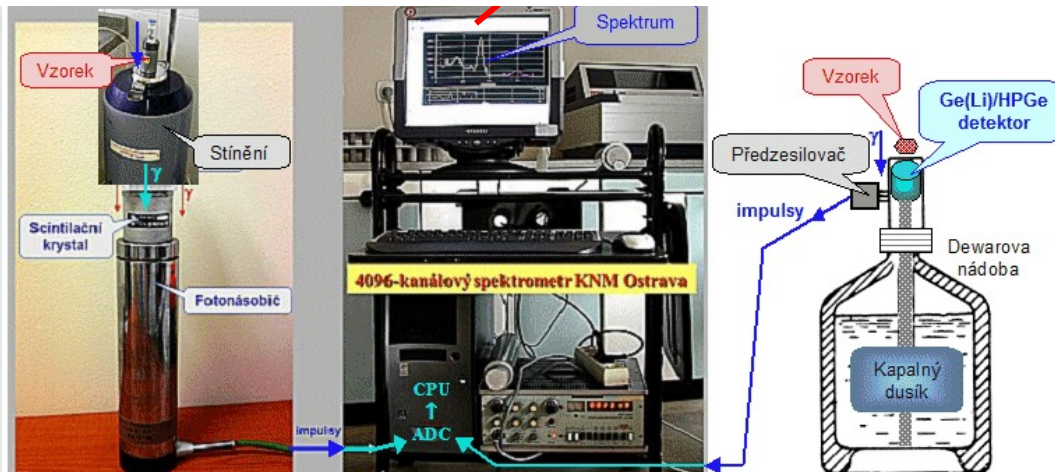
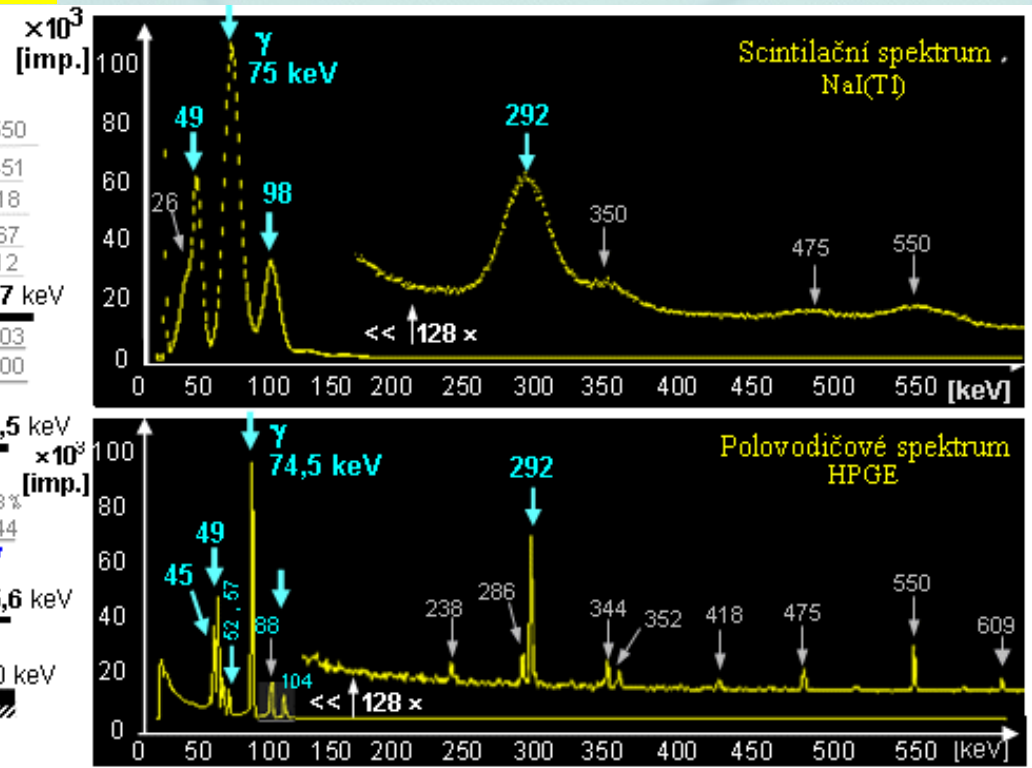
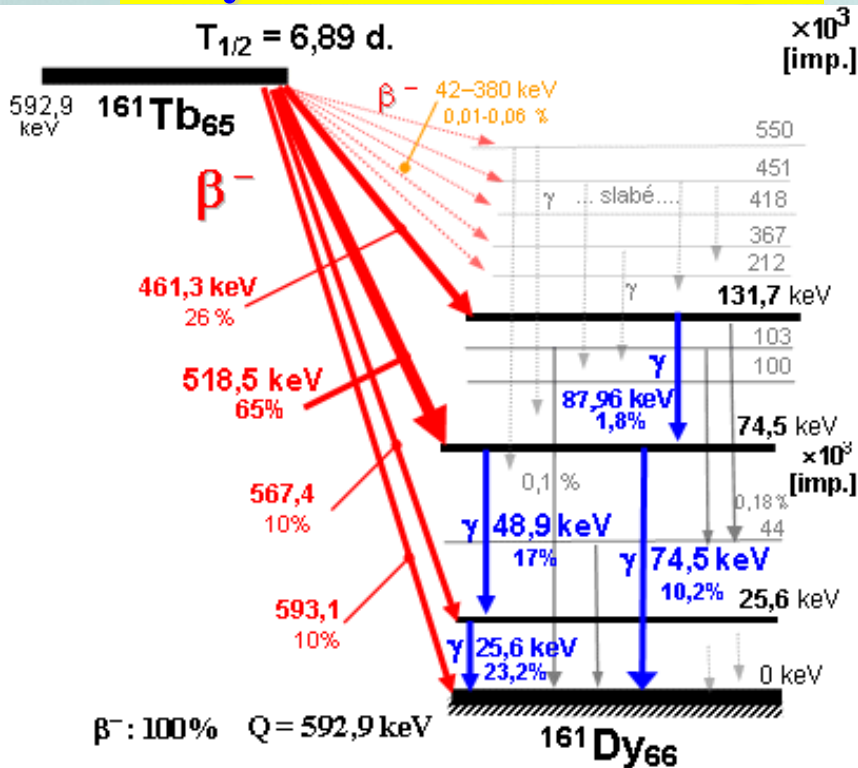
„Kosmická alchymie“:

www.astronuklfyzika.cz/KosmickaAlchymie.htm



TERBIUM ^{161}Tb – perspektivní terapeutický radioisotop

- fyzikální vlastnosti -



TERBIUM ^{161}Tb

- vlastnosti -

β^- radioaktivita , smíšený β - γ zářič , $T_{1/2} = 6,89$ dne

Při jedné radioaktivní přeměně jádra ^{161}Tb se uvolní celková jaderná energie

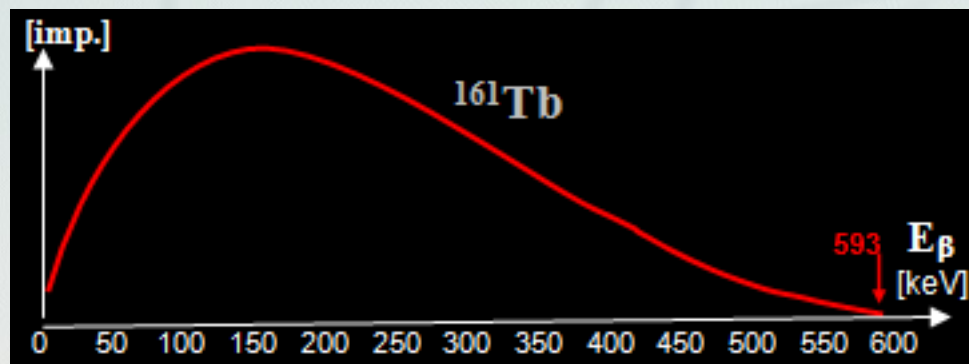
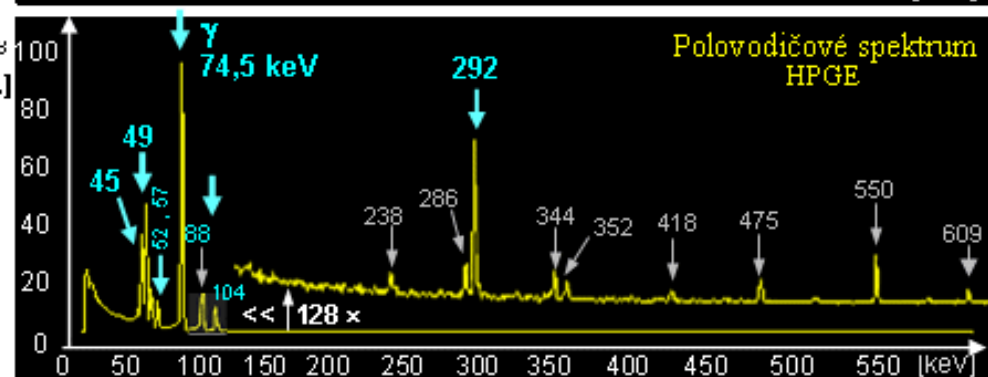
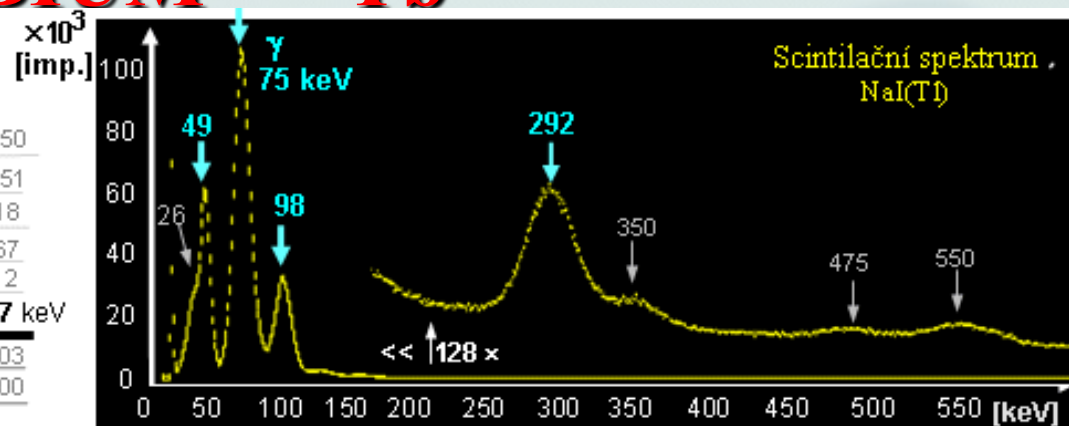
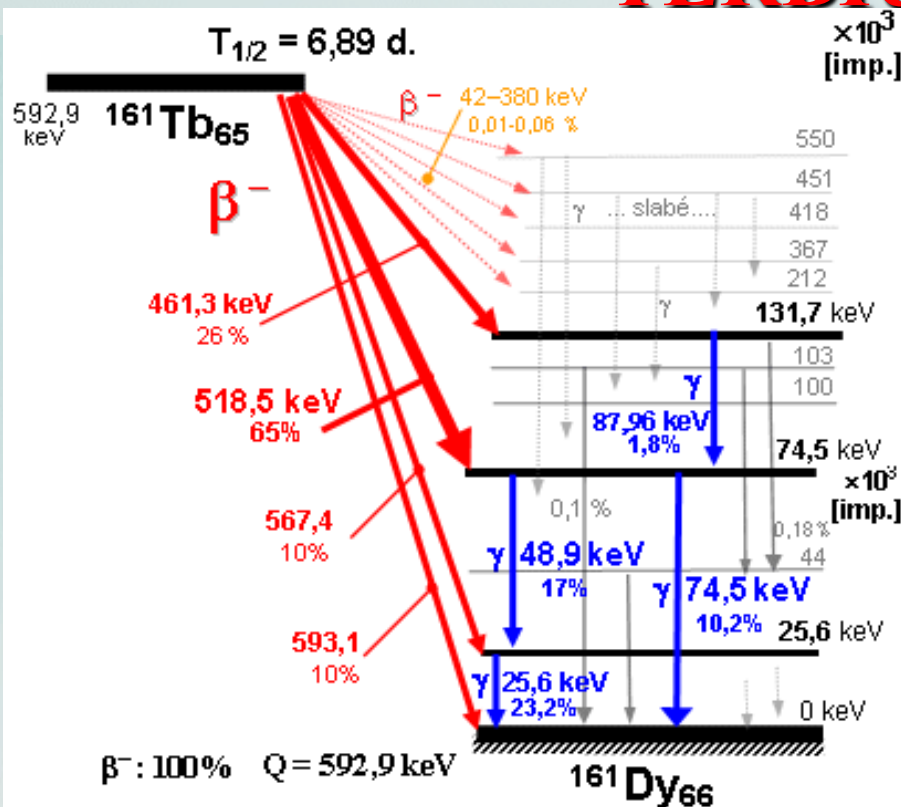
$$Q = 593 \text{ keV},$$

která je ve 100%/rozpad odnášena **elektrony beta** +neutriny a fotony gama a X-zářením, konverzními a Auger. elektrony.

Při deexcitaci vzbuzených jader ^{161}Dy jsou emitovány fotony **záření gama** o energiích především 25,6keV (23%), 49keV (17%), 74,5keV (10%), 88keV (0,2%), s nízkou intenzitou (cca 0,001-0,1 %) pak vyšší energie v rozmezí 100-550 keV.

Na začátku spektra jsou píky charakteristického X-zářením (K α , K β Dy) 45-54 keV (0,3-12 %).

TERBIUM ^{161}Tb



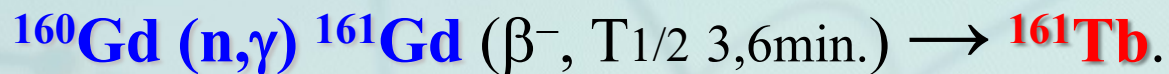
γ - spektrum

β^- - spektrum

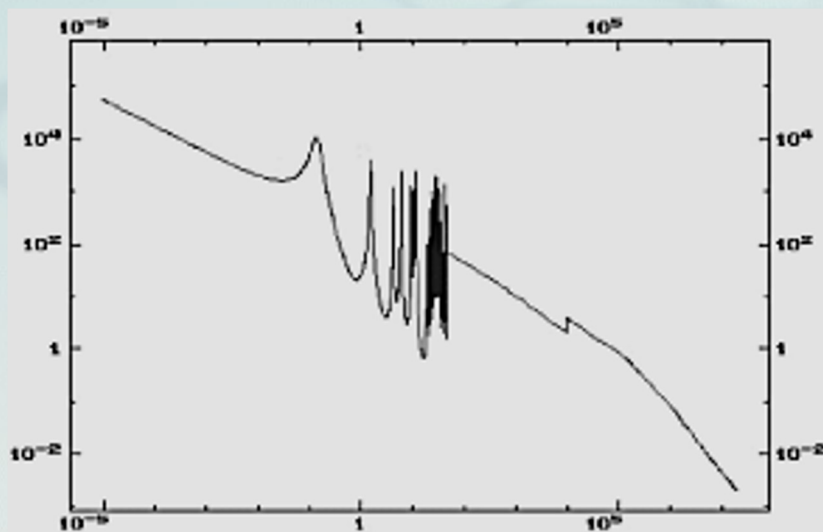
Přeměnové schéma, beta a gama-spektrum terbia ^{161}Tb

TERBIUM ^{161}Tb - výroba

Ozařování **gadolinia** (obohaceného isotopem ^{160}Gd) neutrony v reaktoru



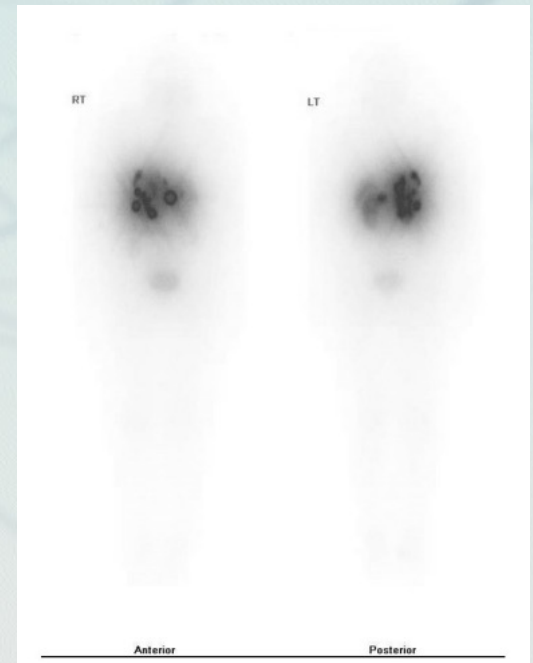
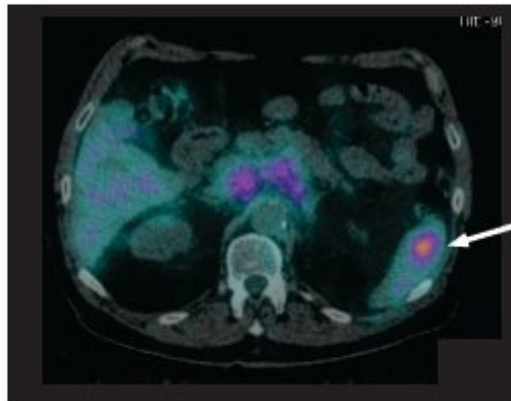
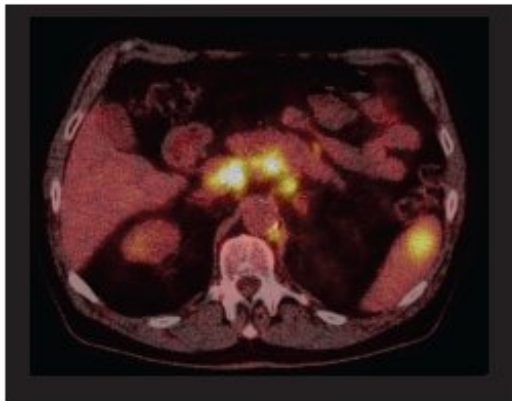
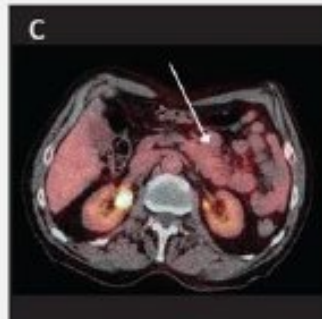
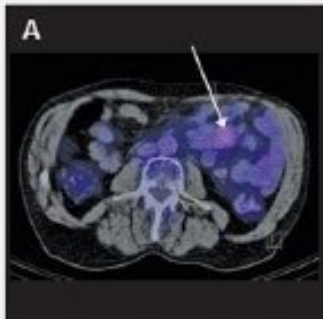
Díky vysokému účinnému průřezu této reakce lze získat radionuklid o poměrně vysoké specifické aktivitě.



TERBIUM ^{161}Tb v nukleární medicíně

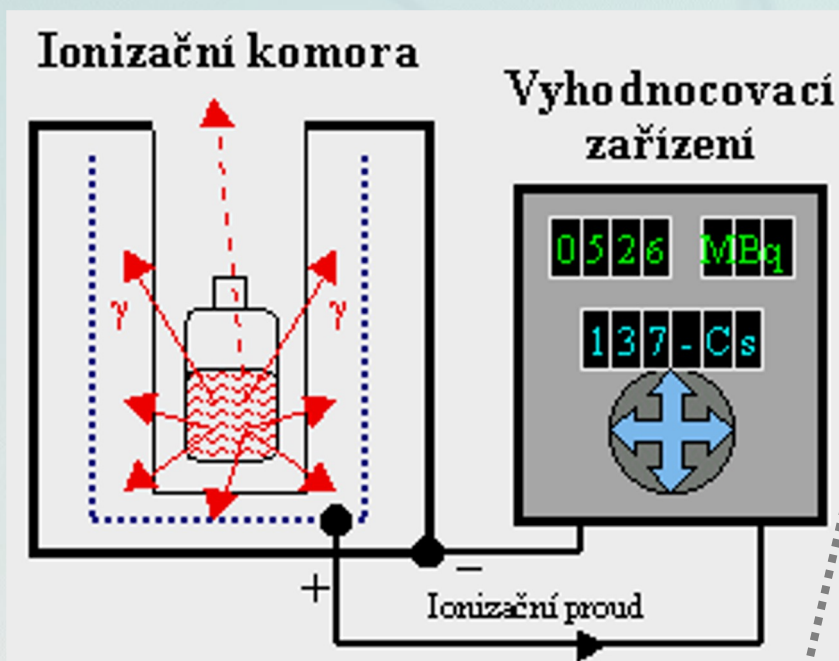
U terbia ^{161}Tb je využíváno především emitované
beta-záření o max. energii **593 keV**
v nukleární medicíně pro **radioisotovou terapii**

Záření **gama** ^{161}Tb se při terapii prakticky neuplatňuje, ale může být využito pro
gamagrafické monitorování distribuce radiofarmaka v organismu.



TERBIUM ^{161}Tb

Pozitivní význam poměrně rozumného zastoupení záření gama spočívá rovněž v možnosti **snadného měření aktivity** preparátů ^{161}Tb v běžných měřicích aktivity s ionizační komorou, za použití příslušné kalibrace gama-konstanty.



BQmetr



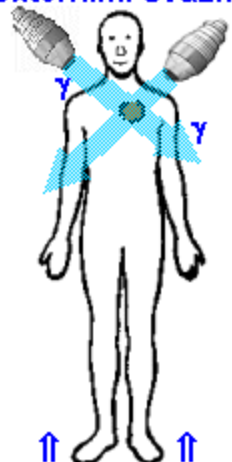
Curimenter

Iso-Factor

Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči

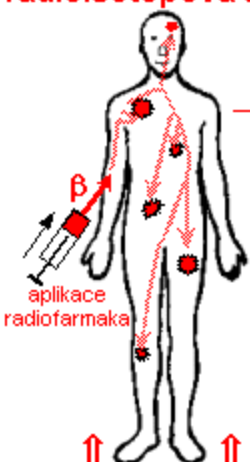
efekt „křížové palby“

Radioterapie
externími svazky



↑↑
Znalost lokalizace
a rozsahu tumoru

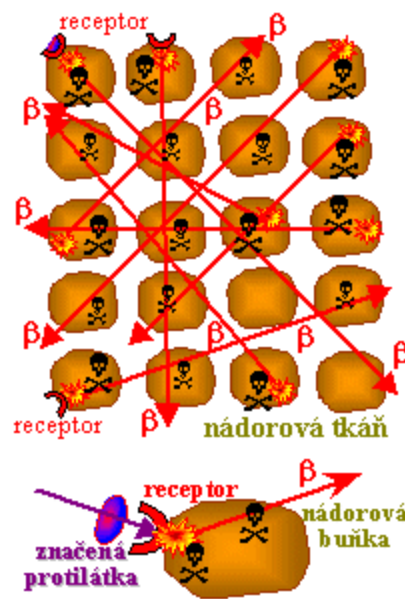
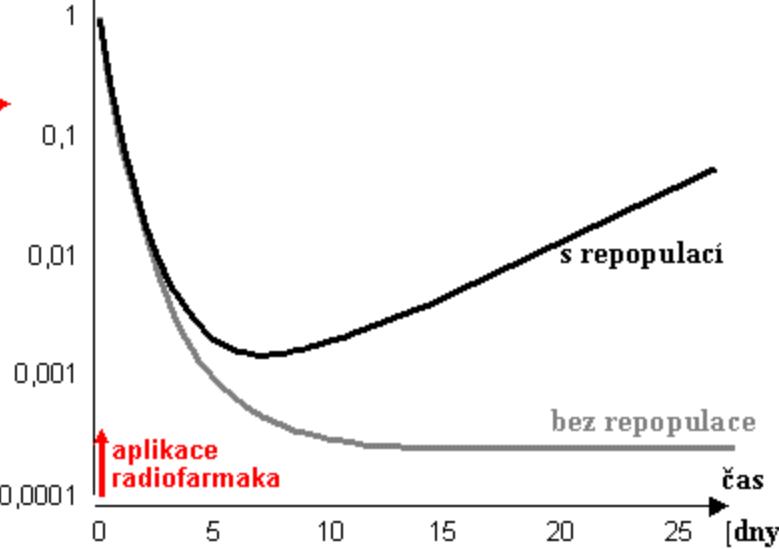
Biologicky cílená
radioisotopová terapie



↑↑
Znalost biologických
vlastností tumoru

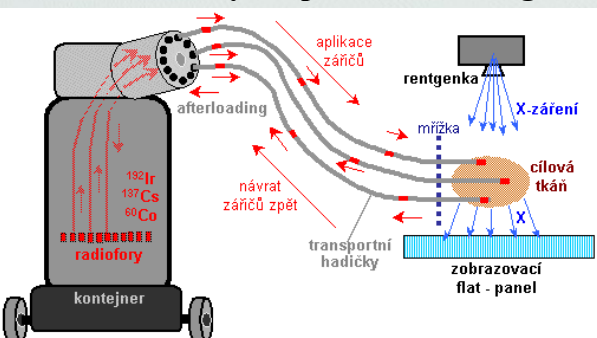
Rozdíl oproti externí radioterapii

N/N_0 Přezilá frakce buněk

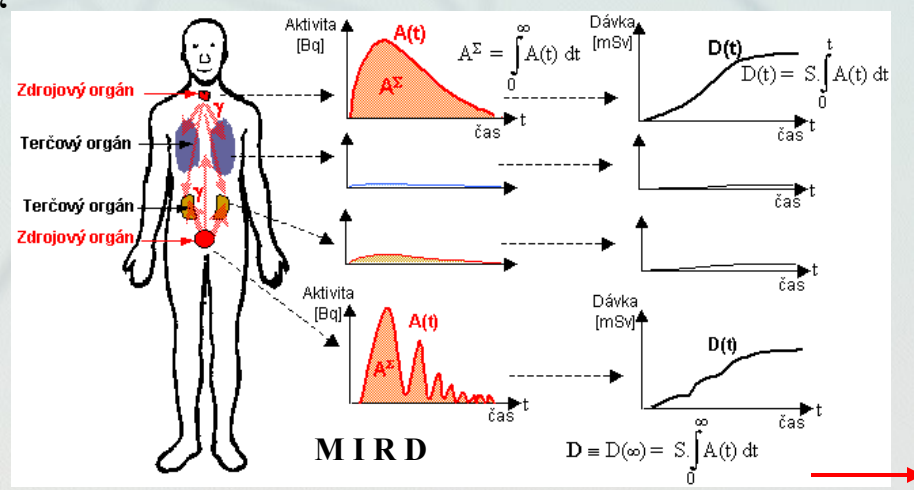
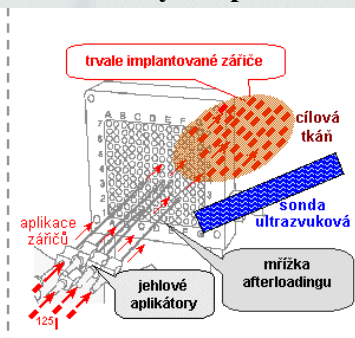


„nejtěsnější možná brachyterapie“
- permanentní, na buněčné úrovni -

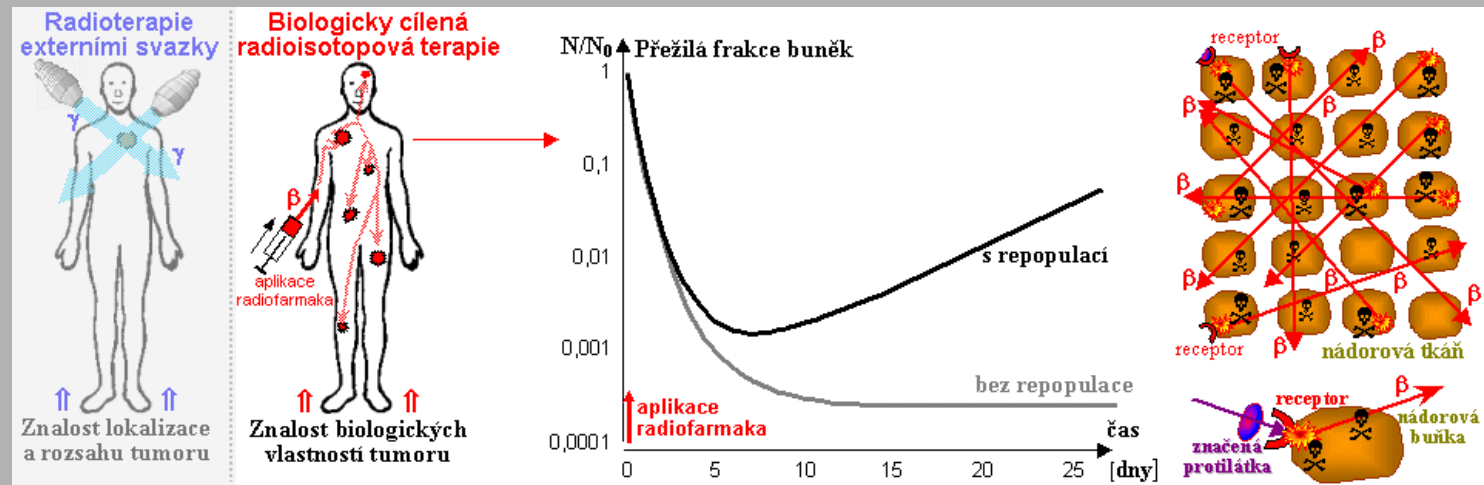
dočasná brachyterapie - afterloading



permanentní intersticiální
brachyterapie



Biologicky cílená radionuklidová terapie otevřenými zářiči



Koprodukce dvou základních faktorů:

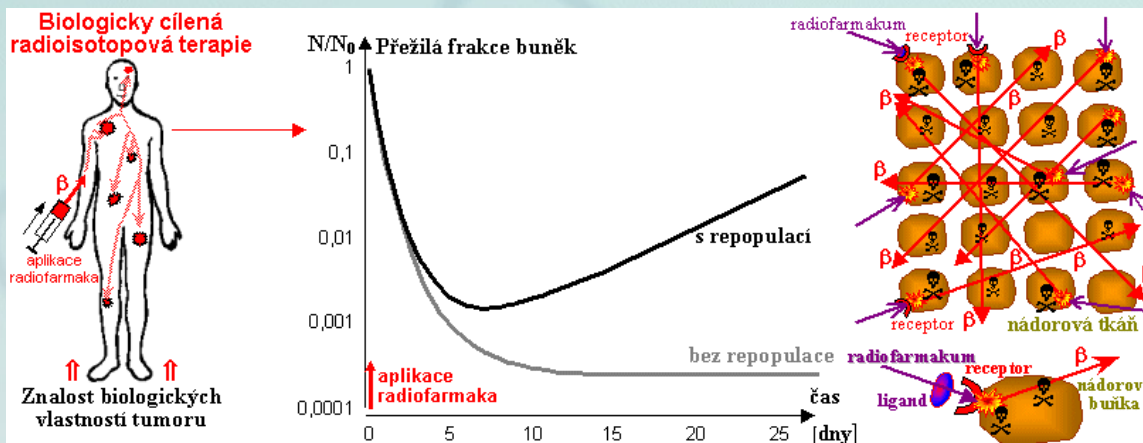
➤ Fyzikální faktory

- 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

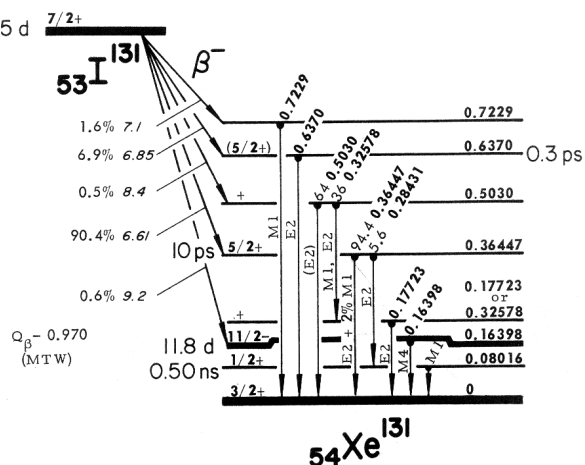


➤ Fyzikální faktory

- 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

Terbium ¹⁶¹Tb může nahradit ¹⁷⁷Lu
(a též radiojód ¹³¹I v ne-thyreologických aplikacích)

Terbium ^{161}Tb může nahradit ^{177}Lu (a též radiojód ^{131}I v ne-thyreologických aplikacích)

Výhody terbia ^{161}Tb ve srovnání s lutetiem ^{177}Lu :

- Vyšší zastoupení konverzních a Augerových elektronů (220%) $\Rightarrow$ vyšší radiobiologická účinnost.

Uplatní se především tehdy, když je radiofarmakum **internalizováno** uvnitř nádorových buněk.

- Terapeutické ^{161}Tb má chemicky identické **teranostické** „dvojče“ ^{155}Tb pro scintigrafickou planární/SPECT diagnostiku, či ^{152}Tb pro PET scintigrafii .
(zatímco Lu-177 nemá žádný identický diagnostický isotop.....)

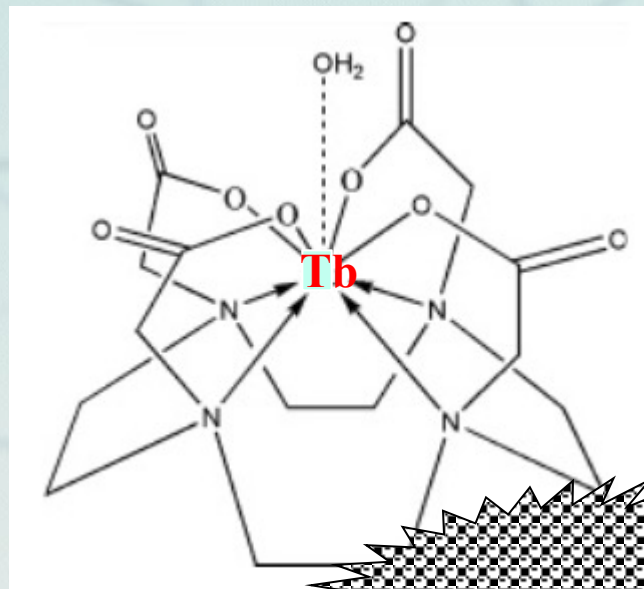
- Určitou výhodou ^{161}Tb je též **nižší zastoupení záření γ** – 49keV (17%), 74,5keV (10%), které je však postačující pro současné **scintigrafické zobrazení** tkání a orgánů, kam terapeutický preparát pronikl.

Na těchto scintigrafických obrazech můžeme posuzovat (vizuálně, příp. i kvantitativně) míru žádoucího vychytávání radiofarmaka v nádorových ložiscích a nežádoucí akumulace ve zdravých tkáních a kritických orgánech - provádět ***monitorování průběhu radioisotopové terapie.***

¹⁶¹Tb radiofarmaka

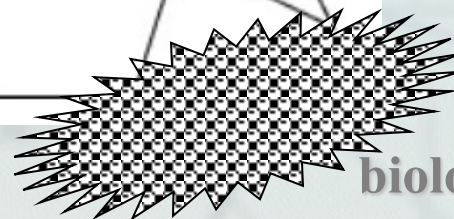
Typické začlenění terbia do radiofarmaka pomocí bifunkční chelatační molekuly DOTA

(1,4,7,10 – tetraazacyclododecane – 1,4,7,10 – tetraacetyc acid)



Tb

chemická konjugace



biologicky aktivní molekula
nosiče - ligand

Další chelatační činidla:

DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid)

EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid)

NOTA (1,4,7– triazacyclononane–1,4,7–triacetyc acid)

NTA (nitrilotriacetic acid)

DO3A (1,4,7,10– tetrazacyclododecane–1,4,7–triacetyc acid)

^{161}Tb - radiofarmaka

V radiochemických laboratořích bylo vyvinuto několik experimentálních radiofarmak značených terbiem-161

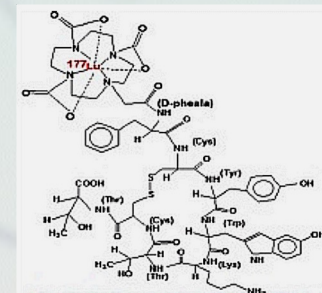
(peptidy, cytostatika, monoklonální protilátky, ...)

Klinické uplatnění zatím našly tři preparáty :

^{161}Tb – DOTA octreotid – somatostatin. analog – neuroendokrinní tumory

^{161}Tb – anti CD-37 – nonHodkin. lymfomy

^{161}Tb –PSMA 617 – karcinom prostaty



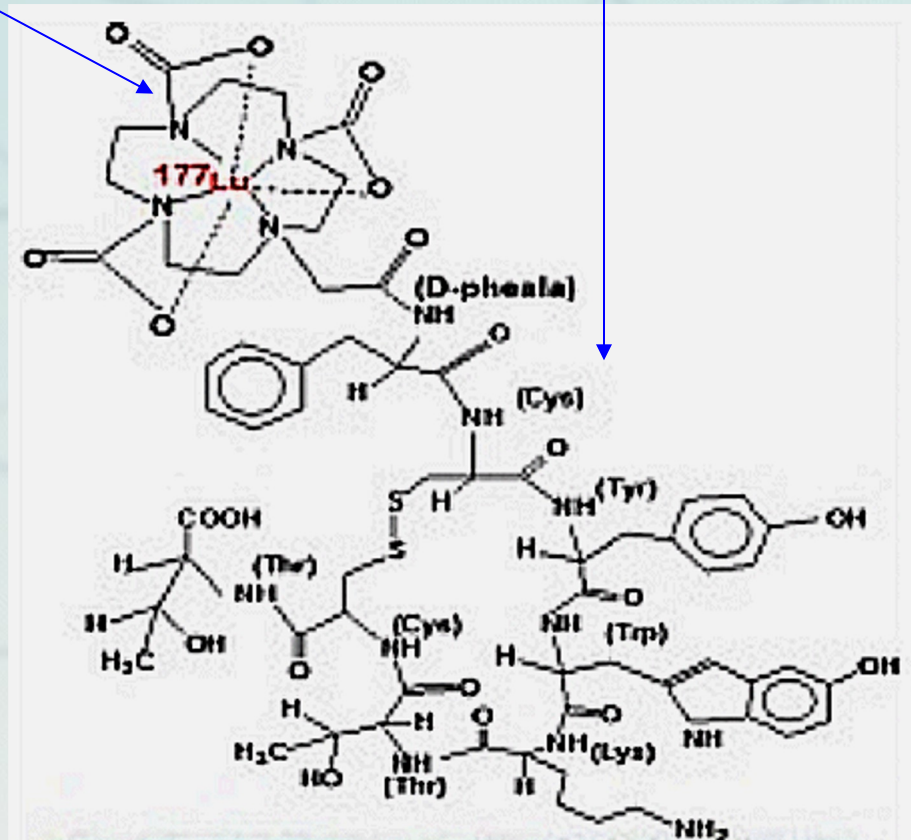
¹⁶¹Tb - radiofarmaka

¹⁶¹Tb – DOTATATE

DOTA = 1,4,7,10–tetraazacyclododecane – 1,4,7,10–tetraacetic acid

TATE = tyrosine-3-octreotate

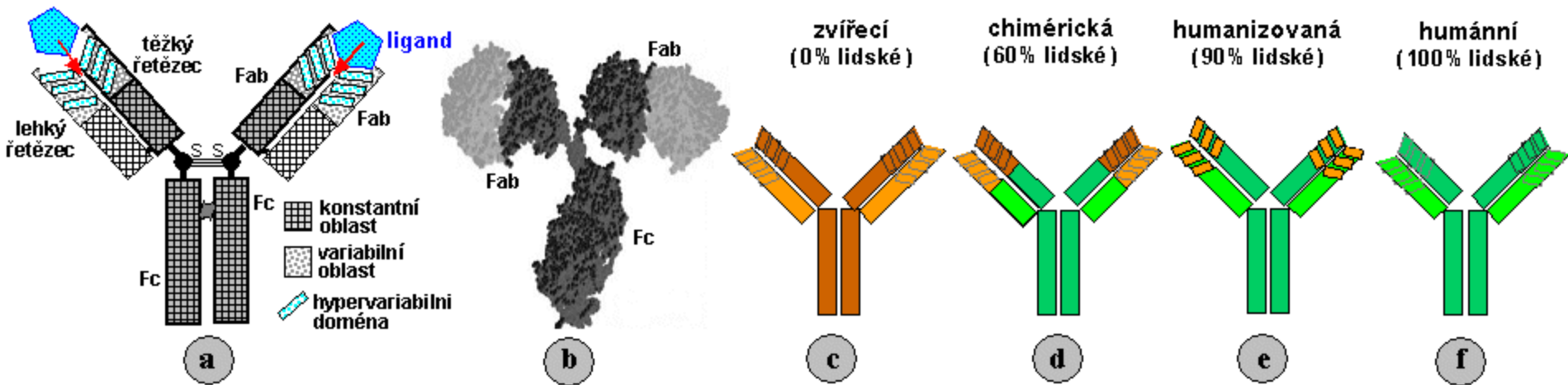
Tb



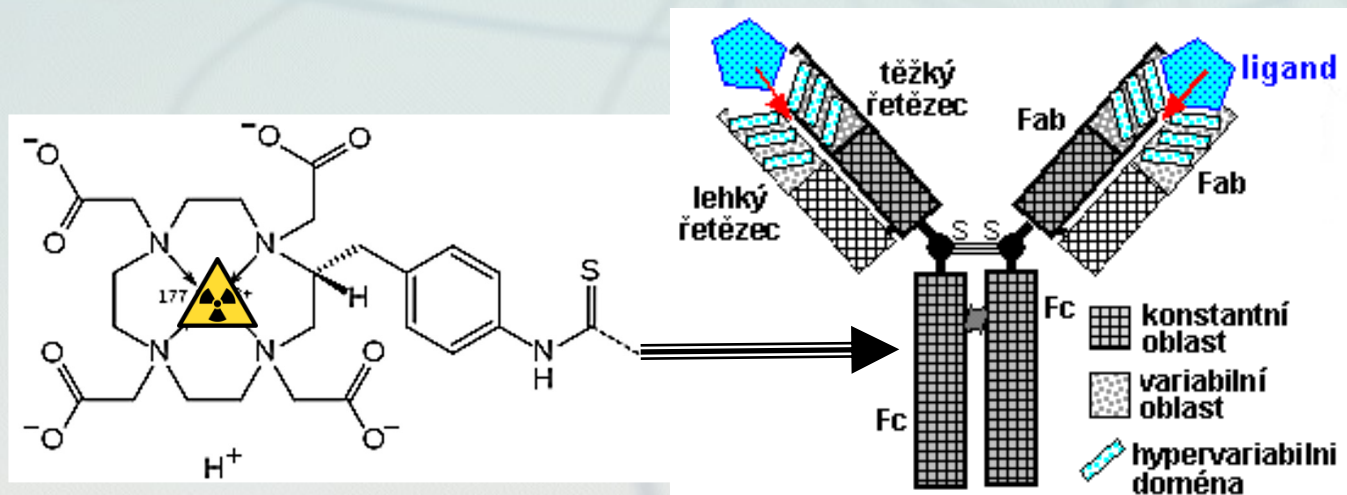
Somatostatinový analog

Terapie neuroendokrinních tumorů

Monoklonální protilátky



Radioaktivně značené protilátky - radioimunokonjugáty



^{161}Tb - monoklonální protilátky

^{161}Tb – J 591 (anti PSMA)

Pro terapii metastatického karcinomu prostaty byla vyvinuta **monoklonální protilátka mAb J591** na specifický membránový prostatický antigen **PSMA** (velikost 100kD), značená lutetiem **^{161}Tb** (nebo ytriem 90-Y). Tato látka vykazuje **vysokou specificitu** nádorového zacílení – **perspektivní pro nukleární medicínu !**

Výhoda ^{161}Tb – J 591 oproti radiu ^{223}Ra -chloridu (*Alpharadin, Xofigo*):

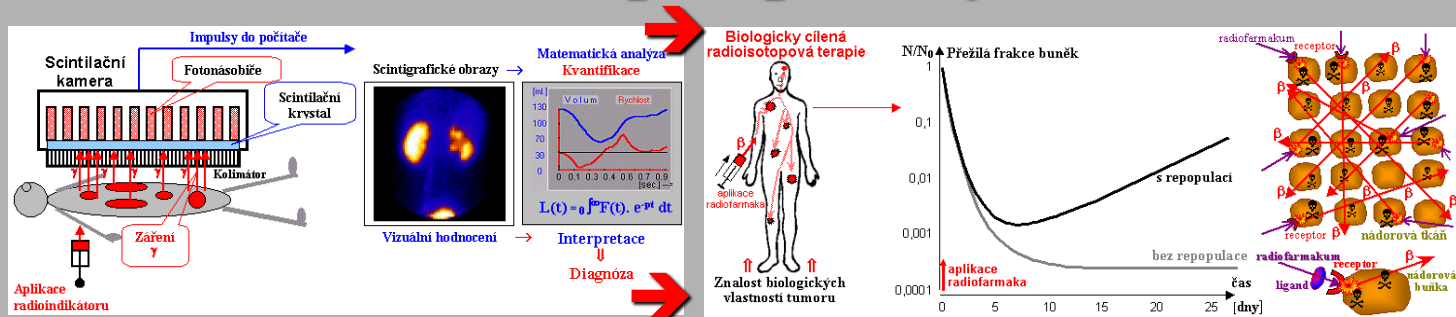
Rádium se váže pouze na kostní metastázy – na osteoblastickou tkáň, do vlastních metastáz však nepronikne ! $\Rightarrow$ jen **paliativní účinek** .

J591-anti- PSMA se váže na **všechny** prostatické metastázy – kostní, v lymfatických uzlinách, cirkulující nádorové buňky v krvi, ... Může tedy **systemově** léčit i skryté mikrometastázy $\Rightarrow$ **kurativní účinek** .

Záření **gama** ^{151}Tb může být využito pro **gamagrafické monitorování** distribuce radiofarmaka v organismu

Kromě toho označení inhibitorů PSMA $^{99\text{m}}\text{Tc}$, umožňuje citlivou **scintigrafickou diagnostiku** $\Rightarrow$ **Teranostika**

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)

Molekulární zobrazení v nukleární medicíně + Biologicky cílená terapie

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

<http://AstroNuklFyzika.cz>

§1.4 Radionuklidy

§ 5.2. Biologické účinky ionizujícího záření

§ 3.6. Radioterapie



Radioisotopová terapie

☺ **Děkujeme za pozornost** ☺

END



Konec prezentace



Část tvořící 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>

PM padělyas zjyemcúda .

<http://AstroNuklFyzika.cz/HudbaJedineJmeno>

<http://AstroNuklFyzika.cz/HudbaJaposedkoJmeno> atd

Klin. Nukleární medicíny a Radioterapie FNO v 80.letech

