

MOGUĆNOST PRIMENE RADIOAKTIVNOG IZOTOPA KALAJA (^{117m}Sn) U TERAPIJI

Sažetak – Osnovne medicinske oblasti u kojima se primenjuju radioaktivni lekovi su onkologija, endokrinologija i reumatologija a u novije vreme i kardiologija. Većina radionuklida koji se pri tome koriste dobija se reakcijama u nuklearnim reaktorima. Vršer se intenzivna istraživanja u cilju izbora najpogodnijeg radionuklida za datu indikaciju. Pored onih koji se već godinama rutinski koriste – ^{32}P , ^{89}Sr , ^{90}Y i ^{131}I , razmatraju se novi, kao što su, na primer, ^{153}Sm , ^{186}Re ili ^{188}Re . Jedan od potencijalno vrlo korisnih radionuklida je ^{117m}Sn ($T_{1/2} = 14$ d). Dobija u reaktoru i raspada se izomernim prelazom uz emisiju konverzionih elektrona diskretnih energija i definisanih dometa. U radu su dati osnovni podaci o ovom radionuklidu i razmatrane su mogućnosti njegove terapijske primene.

Ključne reči: radioaktivni izotop kalaja ^{117m}Sn , nuklearna medicina, terapija.

POSSIBLE THERAPEUTIC APPLICATION OF RADIOACTIVE TIN- ^{117m}Sn

Abstract – Due to its physical properties ^{117m}Sn is proposed as a potentially very useful therapeutic radionuclide. DTPA (IV) labeled with ^{117m}Sn is suggested to be an effective agent for the palliation of pain from bony metastases. This radionuclide can be obtained in large activities only in high flux nuclear reactors. The major drawback is, however, low specific activity thus limiting its wide use in bone pain palliation and synovectomy. Therefore attempts are made to develop the production of high specific activity ^{117m}Sn in cyclotrons.

Key words: tin-117m, nuclear medicine, therapy, radiopharmaceuticals.

Uvod

Nuklearno medicinska terapija zasniva se na selektivnoj depoziciji određenih doza jonizujućeg zračenja u tkivo tumora ili ciljnih organa koji se tretiraju. Ova terapija, s obzirom na ograničenu toksičnost i dugoročne efekte, može se uspešno porediti sa hemioterapijom i radioterapijom zatvorenim izvorima zračenja. Dakle, njene osnovne prednosti su što je selektivna (kao brahiterapija ili teleterapija), sistemska (kao hemioterapija) i najčešće metabolička (kada radioaktivni lekovi učestvuju u metabolizmu ozračene ćelije).

Za razliku od dijagnostike gde je ^{99m}Tc praktično neprikosnoven, nuklearnomedicinska terapija ima više ograničenja i ne postoji univerzalni ili dominantan radioaktivni lek. Uspešnost terapije pomoću radioaktivnih lekova ne zavisi samo od njihovih fizičkih, hemijskih i bioloških osobina već i od prirode i lokacije patološkog procesa.

Trend u svetu je u pravcu razvoja radioaktivnih lekova sve specifičnijih karakteristika [1-3]. Najbolji primer za to su radionuklidi renijuma [4,5]. Međutim, postavlja se pitanje mogućnosti njihove komercijalne proizvodnje koja je, često, ograničena brojem, karakteristikama i lokacijom potrebnih nuklearnih mašina u kojima se može dobiti traženi radionuklid.

Vreme poluraspada radionuklida mora biti dovoljno dugo da se postigne željeni terapijski efekat ali i dovoljno kratko da se, po potrebi, tretman može ponoviti. Poželjno je da radionuklid uz čestično (α , β) ima i prateće gama zračenje 100-300 keV) koje se koristi za dozimetriju, praćenje akumulacije i *in vivo* kontrolisanje efekata terapije.

Takođe, pred radiohemijarima je zadatak razvoja novih molekula nosača za vezivanje radionuklida i njihov transport do mesta primena. To nije jednostavan zadatak. Kao primer, mogu se navesti samo neki od uslova koje mora ispuniti, na primer, neki radioaktivni lek za palijativnu terapiju bola kod metastaza u kostima: najveći deo aktivnosti mora se deponovati na mestu lezije; ispiranje u okolna tkiva ili izbacivanje

iz organizma mokraćom su nepoželjni zbog nepotrebnog ozračivanja zdravog tkiva odnosno moguće kontaminacije; poželjno je da aplicirana količina radioaktivnosti bude u granicama koje omogućavaju vanbolnički tretman.

U ovom radu prikazane su karakteristike radioaktivnog izotopa kalaja ^{117m}Sn i mogućnosti primene ovog radionuklida u terapiji. Dati su radiofarmaceutici na kojima je najviše rađeno i najvažnije oblasti i indikacije za primenu.

Osnovne karakteristike radioaktivnog izotopa kalaja ^{117m}Sn

Kalaj-117m se od od drugih radionuklida koji se koriste u terapiji (^{32}P , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re) razlikuje po načinu radioaktivnog raspada. Ovaj radionuklid ne emituje β čestice već se raspada izomernim prelazom uz emisiju konverzionih elektrona diskretnih energija. Ovi elektroni imaju niske energije: 0,13 MeV (64,9%) i 0,15 MeV (26,2%) i definisan domet u tkivu. Prateće gama zračenje od 0,159 MeV je u opsegu povoljnog za praćenje spoljnim detektorima. Osnovni podaci o radionuklidu ^{117m}Sn prikazani su u tabeli broj 1.

Tabela 1. Glavne karakteristike radionuklida ^{117m}Sn (adaptirano na osnovu ref [6,7])

$T_{1/2}$	Energija konverzionih elektrona (MeV)	Domet (mm)	E_{γ} MeV (Rims, %)
14d	0,13(64,9%) 0,15(26,2)	0,22 0,29	0,159 (86,4%)

Dobijanje radioaktivnog izotopa kalaja ^{117m}Sn

Radioaktivni izotop kalaja ^{117m}Sn se stvara tokom nuklearnih reakcija u reaktorima ili ciklotronima.

Osnovni procesi u istraživačkim nuklearnim reaktorima tokom kojih nastaje ^{117m}Sn su: a) zahvat termalnih neutrona po reakciji (n, γ) na meti od obogaćenog kalaja (^{116}Sn) i b) neelastični sudari brzih neutrona na meti obogaćenog kalajem ^{117}Sn . Najveća specifična aktivnost ^{117m}Sn koja se može postići ovim reakcijama u nuklearnim reaktorima je oko 300 MBq/mg. To je dovoljno za pripremanje radioaktivnih lekova koji se koriste u palijativnoj terapiji metastaznih bolova i za sinovijektomiju ali ne i za obeležavanje monoklonskih antitela ili peptida.

Jedna od prednosti proizvodnje radioaktivnih izotopa u ciklotronima je mogućnost postizanja visokih specifičnih aktivnosti. Za dobijanje ^{117m}Sn u slobodnom obliku („bez nosača“) koristi se nuklearna reakcija $^{nat}\text{Sb}(p,an/\alpha 3n)$ na meti od antimona.

Radioaktivni lekovi na bazi radioaktivnog izotopa kalaja ^{117m}Sn i mogućnosti primene u terapijskoj nuklearnoj medicini

Razvijeno je nekoliko radioaktivnih lekova zasnovanih na $^{117m}\text{Sn}(2+)$ i $^{117m}\text{Sn}(4+)$ i kompleksiranih sa pirofosfatom (PYP), etilenhidroksidifosfonatom (EHPD), metilendifosfonatom (MDP) i dietiltriaminopentaacetatom (DTPA). U literaturi se nalazi najviše podataka o $^{117m}\text{Sn}(\text{IV})\text{-DTPA}$. Preparat ima dobru hemijsku stabilnost i bez čuvanja na niskim temperaturama može se koristiti do oko tri meseca. Potrebna količina radioaktivnosti za obeležavanje DTPA ne predstavlja značajnu dozu za osoblje i ne zahteva hospitalizaciju bolesnika. Dalja istraživanja treba da potvrde dosadašnja iskustva tako da ovaj preparat uđe u širu primenu.

Indikacije za primenu ^{117m}Sn u terapiji kao i način unošenja radioaktivnih lekova obeleženih ovim radionuklidom date su u tabeli 2.

Tabela 2. Oblasti primene, indikacije i način unošenja ^{117m}Sn -radiofarmaceutika

Oblast/Indikacija	Način unošenja
Onkologija	
Tkivni tumori:	
Mikrometastaze	iv
Leukemije, limfomi	iv
Palijativna terapija bola	iv
Ne-onkološka primena	
Sinovijektomija	Lokalno
Ablacija kostne srži	iv
Obeležavanje receptora i antigena	iv

Diskusija

Specifična aktivnost ^{117m}Sn koja se sada može postići u nuklearnim reaktorima je dovoljna za dobijanje radioaktivnih lekova za palijativnu terapiju bola u onkologiji (što podrazumeva njihovu akumulaciju u kostima) i za sinovektomiju u reumatologiji.

Pretpostavka na kojoj se zasniva primena ^{117m}Sn je da će, pri akumulaciji u kostima, na mestima lezije, biti deponovane visoke doze zračenja, dok će kostna srž biti relativno pošteđena imajući u vidu niske energije konverzionih elektrona i njihov mali domet u tkivu. To takođe treba da znači i da bi se mogle, u poređenju sa drugim radionuklidima, aplicirati i veće aktivnosti ^{117m}Sn i na taj način postići akumulacija velikih doza zračenja bez prekomernog ozračivanja okolnog zdravog tkiva. U tabeli 3 dato je poređenje karakteristika ^{117m}Sn i drugih radionuklida koji se koriste u terapiji.

Prikazani podaci pokazuju da po vremenu poluraspada i po drugim parametrima ^{117m}Sn ima potencijalno veliki značaj za primenu u terapiji. I kalaj (II) i kalaj(IV) imaju veći afinitet prema kosti od

stroncijuma i dofosfonata. Međutim, zbog tendencije ka hidrolizi, pri primeni se mora koristiti neki helatni agens. Ispitivani su ligandi, kao što su MDP, hidroksietandifosfonat (HEDP) ali su do sada najbolji rezultati postignuti sa DTPA.

Tabela 3. Uporedjenje karakteristika ^{117m}Sn sa drugim radionuklidima koji se primenjuju terapiji (* – konverzioni elektroni)

Radio Nuklid	$T_{1/2}$	Način radioaktivnog raspada	Domet u tkivu
^{32}P	14,3 d	β	8,7 mm
^{89}Sr	50,5 d	β	8 mm
^{90}Y	2,67 d	β	12 mm
^{117m}Sn	14 d	CE* / γ	0,22mm 0,29 mm
^{131}I	8 d	β/γ	2 mm
^{153}Sm	1,95 d	β/γ	3 mm
^{186}Re	3,77 d	β/γ	5 mm
^{188}Re	17 h	β	11 mm

U Tabeli 4 dato je poređenje apsorbovanih doza za nekoliko preparata. Vidi se da su doze zračenja apsorbovane na površini kostiju i koštanoj srži, kao i njihov odnos, znatno niže kod $^{117m}\text{Sn(IV)}$ -DTPA nego kod drugih preparata.

Tabela 4. Doze zračenja (nGy/Bq) na površini kostiju i u koštanoj srži i odnos doza/kostna srž

Radio-farmaceutik	Površina kosti (nGy/Bq)	Kostna srž (nGy/Bq)	Odnos doza kost/srž
^{117m} Sn(IV)-DTPA	17.6	2.6	6.6
⁸⁹ SrCl ₂	17.0	11.0	1.5
¹⁵³ Sm-EDTMP	4.2	0.8	5.2
¹⁸⁶ Re-HEDP	1.9	0.8	2.3

Radioaktivni izotop kalaja ^{117m}Sn bi se mogao koristiti u radijacionoj sinovijektomiji po istoj pretpostavci kao i kod palijativne terapije bola. Niske energije konverzionih elektrona imaju malu toksičnost te bi se ovaj radionuklid mogao u većim aktivnostima akumulirati u sinoviji bez povećanog ozračivanja okolnih tkiva.

Zaključak

Primena radioaktivnih lekova u terapiji je poslednjih godina sve veća. Razvijaju se postupci za komercijalno dobijanje radionuklida sa gotovo optimalnim karakteristikama za datu primenu. Veliki doprinos dao je i razvoj novih nosača, kao što su peptidi, antitela ili mikrosfere. Među potencijalno vrlo atraktivnim radionuklidima je i radioaktivni izotop kalaja ^{117m}Sn i ^{117m}Sn-radiofarmaceutici. Specifična aktivnost ovog radionuklida koja se može postići u istraživačkim reaktorima koja iznosi oko 300 MBq/mg. To je dovoljno za dobijanje preparata za palijaciju bolova u onkologiji ili za sinovijektomiju u reumatologiji. Za sada, najbolji rezultati su postignuti sa ^{117m}Sn-DTPA. Konstrukcijom namenskih ciklotronskih instalacija i korišćenjem odgovarajućih nuklearnih reakcija će omogućiti dobijanje ^{117m}Sn u slobodnom obliku „bez nosača” (carrier-free) za obeležavanje antitela i peptida.

Literatura

1. G.Stoecklin, SM.Qaim, F.Roesch. Radiochim Acta, 70/71, 1995 p.249-272.
2. J.Vučina, R.Han. Med Pregl, LIV, 2001 245-250.
3. J.Vučina, R.Han. Vinča Institute of Nuclear Sciences Bulletin, 8(Suppl.2), 2003 p.561-564.
4. FF.Knapp, Jr, S.Mirzadeh, AL.Beets. J Radioanal Nucl Chem, Articles, 205, 1996 p.93-100.
5. Manual for reactor produced radioisotopes, IAEA-TECDOC-1340, IAEA, Vienna, 2003.
6. Srivastava SC. In: M Nicolini, E Mazzi, eds, Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine, SGE Editoriali, Italy, 1999 p.305-315.
7. Atkins HL, LF.Mausner, SC.Srivastava, GE.Meinken, CJ.Cabahug, T.D`Alessandro. J.Nucl Med, 36, 1996 p.725-729.
8. Srivastava SC. Sem Nucl Med, XXVI, 1996 p.119-131.

9. Srivastava SC, E.Dadachova. Sem Nucl Med, XXXI, 2001 p.330-341.
10. Krishnamurthy GT, FW.Swailem, SC.Srivastava, HL.Atkins, LJ.Simpson, TK.Walsh, FR.Ahmann, GE.Meinken, JH.Shah. J Nucl Med, 38, 1997 p.230-237.
11. Srivastava SC, HL.Atkins, GT.Krishnamurthy, I.Zanzi, EB.Silberstein, G.Meinken, LF.Mausner, F.Swailem, T.D`Alessandro, CJ.Cabahug, Y.Lau, T.Park, S.Madajewicz. Clin Cancer Res., 4, 1998 p. 61-68.

Dr Jurij Vučina, dr.sc.tech., naučni savetnik, Laboratorija za radioizotope, Institut za nuklearne nauke „Vinča”, 11001 Beograd, p.f.522, e-mail: jurijvu@eunet.yu