

DOBIJANJE I PRIMENA RADIONUKLIDA ALFA EMITERA U TERAPIJI

Sažetak: Radioaktivni lekovi u terapiji koriste se prvenstveno u onkologiji. Vršne se intenzivna istraživanja na razvoju postupaka dobijanja i obeležavanja liganada radionuklidima koji će imati najbolje perspektive za primenu. Osnov na kojem se zasniva uvođenje alfa emitera u nuklearno medicinsku terapiju su njihove radiobiološke osobine. Visoke *LET* i *RBE* vrednosti i kratak domet u biološkim tkivima, nude nove mogućnosti i prednosti u odnosu na, do sada, najčešće korišćene radionuklide beta emitere a to su, u prvom redu, ^{131}I i ^{90}Y . U radu su obrađeni glavni kriterijumi koji moraju biti zadovoljeni da bi se dati radionuklid našao u rutinskoj primeni. Prikazani su postupci za proizvodnju najvažnijih alfa emitera ^{211}At , ^{212}Bi i ^{213}Bi . Dati su i principi na kojima se zasniva obeležavanje pri dobijanju radiofarmaceutika za neke od terapeutskih indikacija za njihovu primenu.

Ključne reči: radionuklidi alfa emiteri, nuklearna medicina, terapija, astat-211, bizmut-212,213

Abstract: Radioactive drugs in therapy are used primarily in oncology. Intensive investigations are carried out in the development of the procedures for the production and labelling with radionuclides which are considered to have the best perspective for use. The basis for the introduction of alpha emitters into the nuclear medical practice are their radiobiological properties. High *LET* and *RBE* values and short ranges in biological tissues are advantageous in comparison with nowadays most often used beta emitters, primarily ^{90}Y and ^{131}I . The most important criteria for the introduction of a given radionuclide in the routine use are given. Shown are the procedures for the production of the most important alpha emitters ^{211}At , ^{212}Bi and ^{213}Bi . Discussed are the principles of labeling of radiopharmaceuticals for some of the indications for their therapeutic use.

Key words: radioisotopes alpha emitters, nuclear medicine, therapy, astatine-211, bismuth-212,213

Uvod

Terapija u nuklearnoj medicini zasniva se na selektivnoj depoziciji određenih doza jonizujućeg zračenja u tkivima tumora ili organa koji se tretiraju. S obzirom na ograničenu toksičnost i dugoročne efekte, može se uspešno porediti sa hemioterapijom i radioterapijom zatvorenim izvorima zračenja. Njene osnovne prednosti su što je selektivna (kao brahiterapija ili teleterapija) i sistemska (kao hemioterapija). Poslednjih godina primena otvorenih izvora zračenja u nuklearno medicinskoj terapiji dobija sve veći značaj. Razvijaju se postupci za komercijalno dobijanje specifičnih radionuklida i radiofarmaceutika kako bi se postigli što optimalniji rezultati za datu primenu. Drugim rečima, cilj je da se za praktično svaku dijagnozu pripremi odgovarajući radioaktivni lek.

Najvažniji radionuklidi za terapiju dobijaju se u nuklearnim reaktorima korišćenjem (n,g) reakcije. U nekim slučajevima proizvod se b ili elektronskim zahvatom raspada u željeni radionuklid. Tipični primeri su ^{131}I i ^{125}I . Koristi se i reakcija dvostrukog zahvata neutrona kao, na primer, kod dobijanja ^{188}W . Primenjuju se i druge nuklearne reakcije kao što su (n,p) i (n,α) i fisija uraniju-

ma. Kao i u dijagnostici, neki radionuklidi se dobijaju iz radionuklidnih generatora. Poslednjih godina razmatra se i mogućnost korišćenja nuklearnih reakcija na ciklotronu.

U svetu se sve više obraća pažnja na radioaktivne lekove koji su obeleženi alfa emiterima. U radu su razmotrene teorijske osnove na kojima počiva njihova primena u nuklearno medicinskoj terapiji. Dati su glavni kriterijumi čije je ispunjenje nužno da bi dati radionuklid mogao da se razmatra za redovnu primenu. Prikazani su načini dobijanja i perspektive za primenu tri radionuklida koji se najviše istražuju: ^{211}At koji se dobija u ciklotronu i ^{212}Bi i ^{213}Bi koji se dobijaju iz radionuklidnih generatora.

U našoj nuklearnoj medicini postoji interes za razvoj radioaktivnih lekova obeleženih alfa emiterima.

Kriterijumi za primenu alfa emitera u terapiji

Prilikom razmatranja biološkog efekta zračenja u terapiji, najvažniji pojmovi su linearni transfer energije (*LET* – Linear Energy Transfer) koji se odnosi na predaju energije pojedinih vrsta zračenja duž njihovih putanja i relativna biološka efikasnost (*RBE*) koja definiše efikasnost pojedinih tipova zračenja u indukciji određenog biološkog efekta. Čestice velike mase kakve su alfa čestice, proizvode gustu jonizaciju duž svojih relativno kratkih putanja te imaju veliki *LET*. U principu, što je predata energija veća, veći je i biološki efekat na datom mestu. Stoga, karakteristika alfa čestica je i velika *RBE*.

Postoji više parametara koji se moraju uzeti u obzir, a čije ispunjavanje može bitno da utiče na mogućnost primene datog radionuklida.

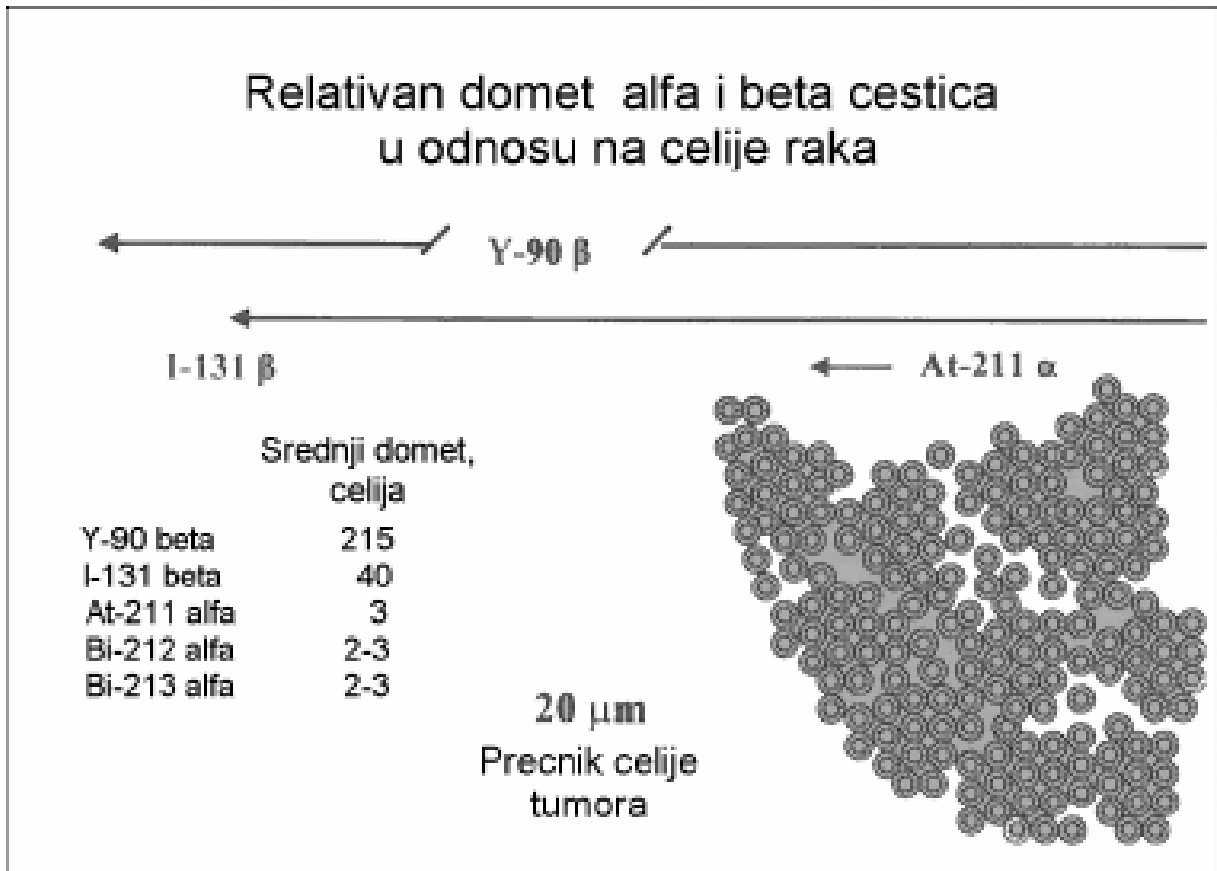
Od fizičkih karakteristika, to su vremena poluraspada radionuklida i njegovih potomaka kao i udeo raspada koji rezultuju emisijom alfa čestica. Važan je i udeo gama ili X zračenja koja se nalaze u opsegu energija pogodnih za spoljnu detekciju i za dozimetrijske svrhe. Pored toga, na mogućnost korišćenja mogu uticati i ostala zračenja (beta ili visokoenergetska gama zračenja) koja nastaju u lancu radioaktivnog raspada.

U mnogim slučajevima, razvoj u ovoj oblasti znatno zavisi i od mogućnosti redovnog snabdevanja datim radionuklidom u dovoljnim aktivnostima i odgovarajućem kvalitetu kao i od poznavanja njegove hemije radi dobijanja odgovarajućih radioaktivnih lekova. Faktor koji se takođe mora imati u vidu je i cena.

Alfa čestice su monoenergetska jezgra helijuma (^4He) i sastoje se od dva protona i dva neutrona. Njihove energije nalaze se u opsegu 6 – 8 MeV. Srednji domet u biološkim tkivima je 50-100 mm a vrednosti *LET* od oko 20 do nekoliko stotina keV/mm.

Na slici 1, kao primer, dat je šematski prikaz srednjeg dometa alfa čestica ^{211}At , ^{212}Bi i ^{213}Bi u poređenju sa beta česticama ^{90}Y i ^{131}I , kod mikrometastatskih ćelija tumora prečnika 20 mm [1-3]. Srednji domet u tkivima dat je u prečnicima ćelije.

Slika 1. Srednji domet alfa čestica ^{211}At i $^{212,213}\text{Bi}$ i beta čestica ^{90}Y i ^{131}I u biološkim tkivima (adaptirano na osnovu ref. 1-3)

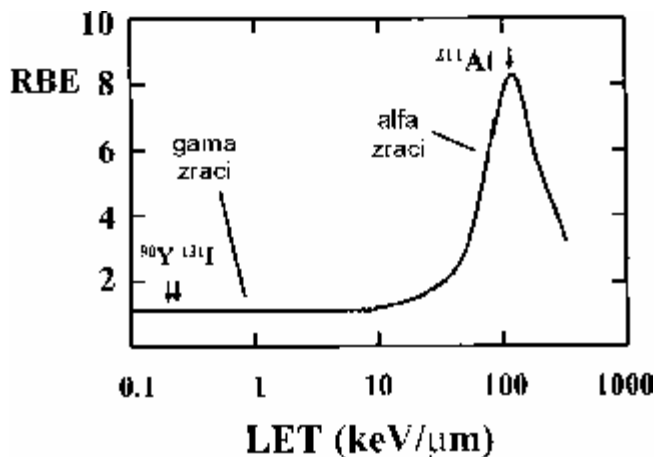


Srednji domet alfa čestica je svega nekoliko prečnika ćelije. Može se zaključiti da su absorbirane doze (preciznije, specifične energije z) u odnosu na dimenzije ćelije mnogo veće nego kada su u pitanju beta čestice. Prema tome, u poređenju sa beta emiterima, alfa emiteri su daleko pogodniji za terapiju jer omogućavaju da se energija zračenja predaje isključivo ciljnom organu ili tkivu pri čemu okolna zdrava tkiva ostaju pošteđena. Dalje, pokazuje se da se deponovana doza u tumoru u slučaju beta emitera smanjuje sa smanjivanjem dimenzija tumora. Na primer, izračunato je da odnos udela absorbiranih doza $^{211}\text{At}/^{90}\text{Y}$ iznosi 9 u slučaju kada prečnik tumora iznosi 1000 mm. Međutim, kod tumora manjih dimenzija, prečnika, na primer, 200 mm, taj odnos raste na 33 [2].

Ova razlika je još uočljivija ako se posmatra jedna ćelija. Na primer, da bi se postigao isti biološki efekat (sličan udeo ubijenih ćelija) potrebno je da se na površini ćelije odigra hiljadu puta više raspada ^{90}Y nego ^{211}At .

Na slici 2 prikazana je zavisnost relativne biološke efikasnosti (RBE) za uništavanje ćelija raka alfa zračenjem ^{211}At i beta zračenjem ^{90}Y i ^{131}I , od linearnog transfera energije (LET).

Slika 2. Zavisnost relativne biološke efikasnosti (RBE) od linearnog transfera energije (LET) alfa emitera ^{211}At i beta emitera ^{90}Y i ^{131}I [2]



Među radionuklidima koji se redovno koriste u praksi, ^{90}Y ima najveću energiju beta čestica. Njegova srednja vrednost LET iznosi približno 0,2 keV/mm. Ova vrednost za alfa emiter ^{211}At je mnogo veća i iznosi približno 97 keV/mm. Pri ovoj vrednosti LET , razmak između dva jonizaciona događaja je približan rastojanju dva lanca DNK čime se povećava mogućnost njihovog neopravljivog kidanja. Takođe, toksičnost zračenja sa visokim LET je skoro nezavisna od brzine doze, ćelijskog ciklusa i koncentracije kiseonika [2].

Dobijanje alfa emitera

U Periodnom sistemu elemenata postoji oko 100 radionuklida čiji se radioaktivni raspad odigrava emisijom alfa čestica. To su pretežno teški elementi ($Z \geq 82$). Osim prirodnih radionuklida, alfa emiteri nastaju nuklearnim reakcijama u nuklearnim reaktorima i ciklotronima. Međutim, za primenu u medicini u obzir je do sada uzet daleko manji broj. Od oko deset potencijalnih kandidata, do sada je najviše radjeno sa tri. To su ^{211}At i dva radionuklida bizmuta – ^{212}Bi i ^{213}Bi . Njihove najvažnije fizičke osobine kao i način dobijanja prikazani su u Tabeli 1.

Pored njih, kandidati su još neki radionuklidi kao, na primer, ^{225}Ac i ^{223}Ra čija su vremena poluraspada reda desetak dana ili ^{255}Fm ($T_{1/2} = 20$ h). Interesantno je da se svi oni mogu dobiti iz generatorskih sistema pri čemu se kod prva dva kao radionuklid predak koristi neki od radionuklida u lancu raspada uranijuma.

Tabela 1. Fizičke karakteristike radionuklida alfa emitera ^{211}At , ^{212}Bi i ^{213}Bi , kandidata za primenu u nuklearno medicinskoj terapiji i načini njihovog dobijanja [2-4]

Radionuklid ($T_{1/2}$)	$E_{\alpha, \text{max}}$ (MeV)	$E_{\gamma, \text{MeV}}$; (prinos, %)	Dobijanje
^{211}At (7,2 h)	5,87	0,07 (13)	Ciklotron: $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)$ Generator: $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$
^{212}Bi (60 m)	6,05	0,727 (6,3)	Generator: $^{224}\text{Ra}/^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$
^{213}Bi (45,6m)	5,87	0,44 (16)	Generator: $^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$

Dobijanje astata-211

Astat (eka jod), do sada najteži halogen, otkrili su Corson, Mc Kenzie i Segre 1940. godine. Ispitivanje hemijskih osobina neorganskih oblika astata potvrdilo je njegovo pripadanje grupi halogena i utvrđeno je da on postoji samo u obliku kratkoživećih radionuklida od kojih su najvažniji ^{209}At , ^{210}At i ^{211}At .

Ispitivanja primenljivosti u nuklearnoj medicini pokazala su da biohemijsko ponašanje ovog nuklida pokazuje analogiju sa ovim osobinama joda. Međutim, zbog prirode raspada, za primenu u medicini dolazi u obzir samo ^{211}At . Astat-209 i ^{210}At , zbog malog udela alfa zračenja u njihovom raspadu i radiotoksičnosti potomaka ^{209}Po i ^{210}Po , nisu pogodni.

Hemija astata je slična hemiji joda, ali postoje i bitne razlike. Imajući u vidu i relativno kratko vreme poluraspada ^{211}At , dobijanje prekursora i sintetizovanje radioaktivnih lekova je znatno komplikovanije [5].

U Tabeli 1 navedeno je da se ^{211}At može dobiti iz generatorskog sistema pri čemu se kao radionuklid predak koristi ^{211}Rn . Međutim, u praksi, ovakav generator nije realizovan.

Za rutinsko dobijanje ^{211}At koristi se nuklearna reakcija u ciklotronu $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$. Meta od bizmuta je u obliku folije ili oksida bizmuta visoke čistoće. Da bi se iskoristio maksimum ekscitacione funkcije, meta treba da bude što tanja. Pored toga, velike količine bizmuta ometaju izdvajanje ^{211}At nakon ozračivanja.

Pri korišćenju ove nuklearne reakcije naročito je važno tačno podešavanje energije alfa čestice da bi se dobio dobar prinos i postigla najveća moguća radionuklidna čistoća ^{211}At .

Dobijanje bizmuta-212 i bizmuta-213

Za dobijanje ^{212}Bi koristi se generatorski sistem gde se, kao predak koristi neki radionuklid iz lanca raspada ^{228}Th . Kod realizacije ovog generatora, kao radionuklid predak korišćen je ^{224}Ra ($T_{1/2} = 3,6$ d), koji se, nakon separacije od ^{228}Th , adsorbuje na katjonskoj jonoizmenjivačkoj smoli. Eluiranje ^{212}Bi vrši se ili sa HCl ili HI. Zbog kratkog vremena poluraspada ^{224}Ra u generatoru se može koristiti i prvi član u lancu raspada a to je ^{228}Th [6].

Problem kod primene ^{212}Bi je prisustvo u lancu raspada ^{220}Rn što zahteva posebne mere zaštite. Pored toga, raspadom ^{212}Bi nastaje ^{208}Tl pri čijem se raspadu emituje visokoenergetsko gama zračenje energije 2,6 MeV.

Imajući u vidu nedostatke ^{212}Bi , težište istraživanja pomereno je ka dobijanju ^{213}Bi koji nastaje u lancu raspada ^{229}Th . U ovom slučaju, u lancu raspada nema ni radona ni visokoenergetskih gama emitera. Zbog toga je potrebna zaštita manja a time je i rukovanje generatorom jednostavnije.

Razvijeno je nekoliko tipova generatora za dobijanje ^{213}Bi u kojima je radionuklid predak ^{225}Ac ($T_{1/2} = 10$ d). I u ovom slučaju predak je adsorbovan na jonoizmenjivačkoj smoli. Jedan takav generator omogućava redovno snabdevanje sa ^{213}Bi tokom 10-15 dana [7].

Obeležavanje radiofarmaceutika alfa emiterima

Alfa emiteri najviše obećavaju u radioimunoterapiji hematoloških maligniteta i mikrometastaza. Kao što je već rečeno, oni imaju znatno veću energiju od većine beta čestica. Domet u tkivu je reda mikrometra, u odnosu na milimetarski domet beta čestica. LET vrednosti su 100–400 puta veće u odnosu na beta čestice. Kao rezultat toga, citotoksični efekat vezan je isključivo za ciljane ćelije i nukleus tih ćelija prima znatno veću radijacionu dozu. Ovo je osnovna prednost radioimunoterapije alfa emiterima, jer sa dometom od nekoliko ćelijskih prečnika alfa čestice selektivno deluju na ciljane tumorske ćelije, dok zdravo tkivo ostaje neoštećeno, za razliku od standardne radioterapije ili primene beta čestica. Samo jedan pogodak alfa čestice, koji potiče sa površine ciljane ćelije i prolazi kroz nukleus, u stanju je da izazove dvostruki prekid DNK i time spreči mogućnost reparacije, dok je za beta čestice neophodno 2000-3000 pogodaka da bi proizvele isti efekat.

Farmakokinetika antitela obeleženih kratkoživećim radionuklidima razlikuje se od farmakokinetike antitela obeleženih dugoživećim radionuklidima, kod kojih je farmakokinetika uslovljena pre svega biološkim klirensom antitela. Pri primeni antitela obeleženih dugoživećim radionuklidima, distribucija antitela u prvih nekoliko minuta i sati predstavlja vreme koje je zanemarljivo u odnosu na ostatak vremena koje predstoji u ciljanom organu i zdravom tkivu pri nespecifičnom vezivanju. Ovo nije slučaj kod kratkoživećih radionuklida. Na primer, ^{213}Bi ($T_{1/2}=45,6$ min) 20% od svoje ukupne emisije alfa čestica preda u toku prvih 15 minuta nakon injiciranja, a tri sata nakon primene, zbog radioaktivnog raspada, zaostaje samo 6% ukupne emisije. Zbog toga su kratkoživeći radionuklidi pogodni jedino za radioimunoterapiju znatno vaskularizovanih malignih tumora (različiti oblici leukemije i limfoma) u kojima dolazi do bržeg prodora antitela u tkivo tumora.

Poteškoće koje proizilaze iz kratkog vremena poluraspada većine radionuklida koji emituju alfa čestice neophodno je rešiti osvajanjem brze metode obeležavanja i prečišćavanja radioobeleženog proteina kao i primenom metode „brzog dopremanja” radionuklida do ciljnog, lako dostupnog tumorskog tkiva. Pri odabiru odgovarajućeg radionuklida za obeležavanje, od velike je važnosti znati i metabolički put njegovih potomaka, posebno onih dugoživećih, jer se njihovi metabolički putevi po pravilu razlikuju.

Astat-211 ($T_{1/2} = 7,2$ h) je zbog svog povoljnog vremena poluraspada veoma atraktivan za primenu u radioimunoterapiji. Njegova primenljivost, međutim, usled brojnih nedostataka kao što su akumulacija u pojedinim zdravim tkivima, posebno tireoidi, *in vivo* nestabilnosti radioimunokonjugata i mogućnosti proizvodnje samo u nekoliko naučno-istraživačkih centara u svetu, još uvek nije u potpunosti ispitana. Pošto pripada halogenim elementima, za obeležavanje su korišćene metode primenjivane za obeležavanje antitela sa ^{131}I . One, međutim, nisu dale dobre rezultate, tako da su tehnike helatiranja antitela sa ^{211}At preko bifunkcionalnih estara i drugih jedinjenja još uvek u razvoju. Prvi *in vivo* eksperimenti urađeni na miševima kojima su indukovani tumori mozga [8], osteosarkomi [9] i limfomi [10], pokazali su specifično nakupljanje ^{211}At -obeleženih antitela u tkivu tumora. Njegova potencijalna primena u terapiji nediferenciranih folikularnih tiroidnih karcinoma još uvek je pod velikim znakom pitanja usled velikog nakupljanja ovog radionuklida u drugim zdravim organima. Različita jedinjenja obeležena sa ^{211}At , kao što su derivati naftohinona, metilensko plavo, purinski i pirimidinski analozi, MIBG i bifosfonati, su još uvek u fazi *in vitro* ispitivanja na kulturi tumorskih ćelija.

Bizmut-212 ($T_{1/2} = 60$ min) gradi stabilne komplekse preko bifunkcionalnih helatora [11], ali je, iz ranije pomenutih razloga, više ispitana *in vivo* primena drugog radionuklida bizmuta – ^{213}Bi .

Bizmut-213 ($T_{1/2} = 45,6$ min) ima najkraće vreme poluraspada od svih alfa emitera pogodnih za radioimunoterapiju, što umnogome otežava i ograničava njegovu primenu. Iako je energija pratećeg gama zračenja relativno visoka ($E_{\gamma} = 440$ keV), može se koristiti za praćenje radioimunoterapije. Međutim, treba imati u vidu da ovo zračenje povećava primljenu dozu u zdravom tkivu. Nacionalni institut za zdravlje i medicinska istraživanja Univerziteta u Nantu, Francuska (Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale - INSERM), orijentisan je na obeležavanje B4 monoklonskih antitela sa ^{213}Bi za radioimunoterapiju multiplog mijeloma. Alfa emiteri su zbog kratkog dometa veoma pogodni za radioimunoterapiju ovih malignih tumora kada su maligne ćelije raspoređene isključivo u koštanoj srži i usled toga ih je lako lokalizovati i ciljano na njih delovati. Grupa iz Nemačkog instituta za istraživanja tumora (German Cancer Research Centre Group) u Heidelbergu, Nemačka, svoja ispitivanja je usmerila na primenu ^{213}Bi -obeleženih anti CD-37 monoklonskih antitela u terapiji ne-Hodgkinovih limfoma. Istraživači Memorial Sloan Kettering Cancer centra u Njujorku ispituju terapijsko dejstvo ^{213}Bi -obeleženih HuM195 antitela na akutnu mijeloidnu leukemiju. HuM195 antitela se brzo internalizuju u ćelije malignih tumora čime se postiže direktan efekat na ćelijsku DNK [12]. Predklinička ispitivanja na miševima pokazala su da ne postoji nakupljanje ^{213}Bi -obeleženih HuM195 antitela u tkivima koja ne pokazuju ekspresiju CD-33 antigena ili u bubrezima u kojima najčešće postoji nakupljanje nevezanog ^{213}Bi . Prva ispitivanja sa antitelima obeleženim alfa emiterima na pacijentima obolelim od akutne mijeloidne leukemije pokazala su da kod polovine pacijenata (5 od 10 ispitanih) postoji smanjenje broja ćelija

leukemije u perifernoj krvi i u koštanoj srži [13]. Injicirane doze ^{213}Bi su bile od 555 MBq do 1591 MBq (15-43 mCi) dok je količina injicirane HuM195 antitela bila 1.6-4.4 mg. Do nakupljanja ^{213}Bi u koštanoj srži, jetri i slezini došlo je već nakon 10 min. od injiciranja, dok nakupljanja u drugim organima nije bilo. Za sada su svi eksperimenti sa ^{213}Bi -obebeženim antitelima još uvek u fazi ispitivanja [14].

Najveći broj ispitivanja sa jedinjenjima obebeženim alfa emiterima urađen je u oblasti radioimunoterapije sa radioobebeženim antitelima. Međutim, neophodna su i obimna istraživanja mogućnosti primene ostalih nosača (manjih molekula), fragmenata antitela, peptida, oligonukleotida, purinskih i pirimidinskih analoga (korišćenih kao citotoksični agensi), fizioloških metabolita, ali i ostalih jedinjenja kako bi se iskoristile sve prednosti alfa emitera [15].

Zaključak

Radionuklidi alfa emiteri najviše obećavaju za primenu u radioimunoterapiji hematoloških maligniteta i mikrometastaza usled povoljne energije emitovanih čestica i dometa od svega nekoliko ćelijskih prečnika. Alfa čestice imaju, u odnosu na beta čestice, znatno veće energije ali manji domet. Vrednosti *LET* (Linear Energy Transfer) su 100-400 puta veće. Samo jedan pogodak alfa čestice, koji potiče sa površine ciljane ćelije i prolazi kroz jedro u stanju je da izazove dvostruki prekid lanca DNK i time spreči mogućnost reparacije, dok je za beta čestice neophodno 2000-3000 pogodaka da bi proizvele isti efekat. Kao rezultat toga, citotoksični efekat vezan je isključivo za ciljane ćelije čija jedra primaju znatno veću radijacionu dozu. Ovo je osnovna prednost radioimunoterapije alfa česticama, jer sa dometom od nekoliko ćelijskih prečnika one selektivno deluju na ciljane tumorske ćelije dok zdravo tkivo ostaje neoštećeno, što nije slučaj kod standardne radioterapije ili primene beta čestica.

Potrebno je naglasiti da su ove prednosti alfa emitera bile odavno poznate. Intenzivna istraživanja posvećena su razvoju postupaka proizvodnje radionuklida i obebežavanja, sa ciljem dobijanja selektivnog, prostorno i vremenski strogo ograničenog unutrašnjeg izvora zračenja. Međutim, tek poslednjih godina razvijeno je više terapijskih agenasa, od kojih su neki već ušli u klinička ispitivanja.

Do sada je najviše istraživanja posvećeno dobijanju ^{211}At , ^{212}Bi i ^{213}Bi i razvoju radioaktivnih lekova na bazi ovih radionuklida.

Literatura

1. T.J. Ruth. in: Technetium, Rhenium and other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine (M.Nicolini, U.Mazzi, eds), SGE Editorialy (Padova), p. 297-314 (2002).
2. MR. Zalutsky, G.Vaidyanathan. Current Radiopharm. Design,6, 2000 p. 1433-1455.
3. J.Vučina, M. Orlić, D. Lukić, N. Nikolić, R. Han. 50. Konferencija ETRAN, Beograd, jun 2006 (u štampi).
4. G. Stoecklin, SM. Qaim, F. Roesch. Radiochim. Acta, 70/71, 1995 p. 249-272.
5. O. Couturier, S. Supiot, M. Degraef-Mougin, A. Faivre-Chauvet, et al. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 32, 2005 p. 601-614.
6. MR. McDevitt, G. Sgouros, RD. Finn, et al. Eur. J. Nucl. Med, 25, 1998 p. 1341-1351.
7. MR. McDevitt, TN. Nikula, RD. Finn, et al. Tumor Targeting, 2, 1996 p. 182-189.
8. MR. Zalutsky, DD. Bigner. Acta Oncol., 35, 1996 p. 373-379.
9. RH. Larsen, G. Vadyanathan, MR. Zalutsky. Int. J. Radiat. Biol., 72, 1997 p.1204-1210.
10. E. Aurlien,RH. Larsen, G. Kvalheim; et al. Brit. J. Cancer, 83(10), 2000 1375-1379.
11. MW. Brechbiel, C. Pippin, TJ. Greg, et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 22, 1991 p. 1169-1170.
12. M. Miederer, C. Seidl, GJ. Beyer,et al. Radiat. Res., 159, 2003 p. 612-620.
13. G. Sgouros, AM. Ballangrud, JG. Jurcic, et al. J. Nucl. Med., 40, 1999, p.1935-1946.

14. JG. Jurcic, SM. Larson, G. Sgouros, et al. *Blood*, 100, 2002 1233-1239.
15. S. Vranješ-Djurić, Doktorska disertacija, Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu (2002).