

РАДИОНУКЛИДИ ЗА ПРИМЕНУ У ТИРЕОИДОЛОГИЈИ

Љиљана Вуксановић, Јуриј Вучина, Емилија Лазић

УВОД

У савременој клиничкој пракси у тиреоидологији, радионуклиди се *in vivo* користе за визуализацију и терапију. На основу скинтиграфског налаза добијају се подаци о величини, облику и полодају длезде, дистрибуција радиофармацеутика говори о њеној функцији. Врши се детекција различитих облика карцинома. Особина радионуклида јода да се селективно нагомилавају у ћелијама штитасте длезде користи се за терапију. *In vitro*, радионуклиди користе се за одређивање нивоа хормона тиреоидеје у серуму, итд.

Радионуклид који се највише примењује за дијагностику и терапију штитасте длезде је свакако ^{131}I . Поред њега, користе се још неки радионуклиди јода - ^{123}I , ^{125}I и ^{132}I , као и ^{67}Ga , ^{75}Se и ^{201}Tl .

Један од основних услова да неки радионуклид уђе у рутинску примену у тиреоидологији (и другим гранама медицине) је, поред одговарајућих физичких, хемијских и биолошких особина, и његова доступност. Мора постојати редовна производња датог радионуклида и радиофармацеутика. Она се базира на нуклеарним реакцијама у реактору или циклотрону. Неки реакторски радионуклиди редовно су се производили и у Институту за нуклеарне науке Ђвинчаг(1). Лабораторија за радиоизотопе у Институту за нуклеарне науке Ђвинчаг развила је више радиофармацеутика обележених са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ који се добија из домаћег $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генератора. Поред њих, Лабораторија редовно снабдева кориснике и радиофармацеутицима на бази ^{131}I за *in vivo* и ^{125}I за *in vitro* примену. Предвиђено је да циклотрон VINCY у Акцелераторској инсталацији ITeslag у Институту обезбеди протонске и деутеронске снопове за производњу неких од најважнијих радионуклида за примену у медицини.

У раду су такође дате основне карактеристике ваднијих радиофармацеутика обележених са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{131}I и начини њиховог добијања. Наведене су и неке од индикација за њихову *in vivo* и *in vitro* примену у тиреоидологији.

РАДИОНУКЛИДИ ЗА *IN VIVO* ПРИМЕНУ

У Табели 1 дати су радионуклиди који се користе за дијагностику и терапију у савременој клиничкој тиреоидологији. Приказане су најважније нуклеарне реакције које се у нуклеарном реактору или циклотрону користе за њихово добијање, као и основне физичке карактеристике добијених радионуклида (2).

Табела 1. Дијагностички и терапијски радионуклиди за in vivo примену у тиреоидологији, начини добијања и главне карактеристике

а) Нуклеарни реактор

б) Циклотрон

x- радиоактивни предак добија се у реактору из фисије урана

Од радионуклида приказаних у Табели 1, у нуклеарном реактору коришћењем (n,γ) реакције добија се ^{75}Se . Радиоактивни јод-131 добија се или нуклеарном реакцијом (n,γ,β) или из фисије урана. Реакција фисије је извор и за добијање радиоактивних предака за генераторске системе за добијање $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{132}I .

Радионуклиди ^{67}Ga , ^{123}I и ^{201}Tl добијају се на циклотрону бомбардовањем одговарајућих мета протонима. За добијање ^{67}Ga и ^{201}Tl користи се чврста, а за добијање ^{123}I гасовита мета. Оптимални опсег пројектила је око 30 MeV. Циклотрон Vincy ће имати енергије протонског снопа у овом опсегу (3,4) што ће омогућити производњу ових, као и још неких других медицинских радионуклида. Од потенцијалних кандидата биће изабрани они за којима је потрадња код нас и у окрдењу највећа. У обзир долазе, пре свега због широког спектра примене и у тиреидологији, ^{123}I и ^{201}Tl .

ТЕННЕЦИЈУМ–99m

Радионуклид $^{99\text{m}}\text{Tc}$ откривен је 1937. године и скоро тридесет година посматран је само као научни куриозитет. Вероватно је мање познато да је он, данас најпознатији и најважнији радионуклид за дијагностику, нашао прву примену управо на проблематици везаној за штитасту длезду. Након реализације $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генератора у BNL (Brookhaven National Laboratory) 1958. године, чињени су многи, углавном неуспешни, покушаји да му се нађе примена у медицини. Први који га је применио при испитивањима физиологије штитасте длезде био је др Claire Shellabarger који је о томе реферисао 1960. године у Bulletin of the Brookhaven Medical Department (5). Касније, његова примена са развојем генератора и радиофармацеутика, шири се на практично све органе и ткива.

Због релативно кратког времена полураспада, снабдевање нуклеарно-медицинских установа врши се коришћењем радионуклидних генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Развијено је неколико типова генератора у зависности од примењеног поступка сепарације $^{99\text{m}}\text{Tc}$ од ^{99}Mo (хроматографија, екстракција, сублимација, гел).

Главни извор комерцијалног $^{99\text{m}}\text{Tc}$ су хроматографски генератори у којима је ^{99}Mo , добијен фисијом ^{235}U , адсорбован на Al_2O_3 . Елуирање $^{99\text{m}}\text{Tc}$ врши се помоћу физиолошког раствора 0,9% NaCl. Остали типови генератора немају перспективу за ширу примену. Будућност има само гел технологија, али под условом да се реше неки суштински проблеми (6).

Основни услов за добијање великих активности $^{99\text{m}}\text{Tc}$ је постојање поступка за производњу довољних активности радиоактивног претка Мо-99 ($T_{1/2} = 66 \text{ h}$). За његову рутинску производњу користе се две нуклеарне реакције у реактору:

1. Нуклеарна реакција $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$

Предности ове реакције су: релативно једноставан поступак припреме и озрачивања мете, ниски трошкови, стварају се само мале количине радиоактивног отпада ниских активности. Међутим, основни недостатак је недовољна специфична активност (n,γ) ^{99}Mo тако да се не може користити за хроматографски тип генератора већ само за добијање оних на бази сублимације, екстракције или гела.

2. Нуклеарна реакција $^{235}\text{U}(\text{n},\text{fis})^{99}\text{Mo}$

Ова реакција је главни извор комерцијалног ^{99}Mo . Добијају се врло велике активности ^{99}Mo , високих специфичних активности. Међутим, недостаци су висока цена мете и постројења за одвајање и пречишћавање ^{99}Mo . При производњи настају и велике количине високо-активног отпада.

Због тога је број оваквих постројења у свету мали. Највећи произвођач физионог ^{99}Mo је фирма Nordion (Канада) која покрива око 80% светске потрадње. Велики број развијених и земаља у развоју (међу њима и Југославија), определили су се за увоз овог радионуклида. У Лабораторији за радиоизотопе Института ИВинчаг развијена је технологија производње генератора на бази увозног ^{99}Mo . Од 1982. године производе се генератори активности 3,7-18,5 GBq.

Карактеристике радиофармацеутика обеледених са $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Pertehnetat- $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Елуирањем $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генератора добија се седмовалентни технесијум ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertehnetat) у физиолошком раствору 0,9% NaCl. Његове карактеристике, прописане Фармакопејама, дате су у Табели 2 (6).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ се у тиреоидологији користи за визуализацију ткива длезде. Сцинтиграфија се врши 20 минута након *i.v.* инјекције $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertehnetata (7).

Табела 2. Криџеријуми квалитетна елуаиша $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Критеријум	Дозвољено
Радионуклида чистота (kBq/MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$)	
^{99}Mo	$\leq 1 \times 10^{-3}$
^{131}I	$\leq 5 \times 10^{-5}$
^{103}Ru	$\leq 5 \times 10^{-5}$
^{89}Sr	
^{90}Sr	$\leq 6 \times 10^{-7}$
Остали β, γ -емитери	$\leq 6 \times 10^{-8}$
Укупни α -емитери	$\leq 1 \times 10^{-4}$ $\leq 1 \times 10^{-9}$
Радиохемијска чистота	$\geq 95 \%$
Хемијска чистота	
Садржај Al^{3+}	$\leq 5 (\mu\text{g/ml})$
РН	4,5-6,5
Раствор бистар, безбојан, стерилан и апироген	

Dimerkaptoćilibarna kiselina- $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Dimekarptoćilibarna kiselina (DMS или DMSA- dimercapto succinic acid) је релативно једноставно комплексирајуће средство којим се, у зависности од експерименталних услова, добија неколико комплекса који имају афинитет према различитим органима. Комплекс добијен у

киселој средини је ренални агенс. Алкални DMS (pH>8), у коме, претпоставља се да је технецијум петовалентан, користи се за визуализацију медуларног карцинома штитасте длезде (8).

Metoxi-isobutil-isonitril (MIBI-^{99m}Tc)

Најбољи комплекс за обеледавање ^{99m}Tc је [CuI/(MIBI)₆]⁺BF₄⁻. Препарат садржи још неколико компоненти - цитрат за регулисање рН, цистеин који ствара привремени хелат са редукованим технецијумом и манитол као пунилац и убрзивач (8). Једна од примена овог ^{99m}Tc-радиофармацеутика је доказивање рецидива медуларног карцинома (7).

РАДИОНУКЛИДИ ЈОДА

Први радионуклид јода ¹³¹I добили су Livingood и Seaborg 1938. године бомбардовањем telura deuteronima у ciklotronu (9). У зависности од енергије пројектила настају различити радионуклиди јода, тако да је ¹³¹I у чистом облику добијен тек крајем четрдесетих година у нуклеарном реактору сепарацијом из фисије урана. Због својих погодних физичких карактеристика овај радионуклид, за разлику од ^{99m}Tc, врло брзо је нашао примену у терапији карцинома штитасте длезде.

Данас се редовна производња ¹³¹I обавља у нуклеарним реакторима у којима се производе велике активности овог радионуклида. Користи се реакција (n,γ,β⁻) на мети од telura-130 или се ¹³¹I одваја од осталих производа фисије по реакцији ²³⁵U(n,fis).

За дијагностику у нуклеарној медицини користи се и ¹²³I који се добија на ciklotronu. За његово добијање моде се користити 25 различитих нуклеарних реакција, али практичан значај имају само четири које су приказане у Табели 2 (4).

Табела 2. Нуклеарне реакције за комерцијално добијање ¹²³I на ciklotronu

Нуклеарна реакција	Оптим. опсег енергија (MeV)	Обог. мете (%)	Принос дебеле мете (MBq/μAh)	Удео нечистоћа (%)
¹²⁴ Te(p,2n)	26→23	96,5	370	¹²⁴ I: 3,8
¹²⁴ Xe(p,pn,EC/β ⁺)	30→25	99,9	370	¹²⁵ I: <0,01
¹²⁷ I(p,5n)	65→50	Нат.	555	¹²⁵ I: 0,7
¹²⁷ I(d,6n)	78→64	Нат.	555	¹²⁵ I: 0,2

Од нуклеарних реакција, приказаних у Табели 2, последњих година највише се користи ¹²⁴Xe(p,pn,EC/β⁺). Уопште, овај радионуклид је добар пример како се производња и примена радионуклида прилагођавају намени. Први радионуклид јода који се користио у нуклеарној медицини био је ¹³¹I, чије је време полураспада 8 дана и има јако гама-зрачење од 0,364 MeV. Са развојем критеријума примене радионуклида у медицини, посебно са аспекта заштите од зрачења, прешло се на ¹²³I краћег времена полураспада од 13,2 h и ниде гама енергије од 0,159 MeV. Он се прво добијао преко реакција на teluru. Принос је висок, али је висок и удео неподељних радионуклидних нечистоћа. Коначно, прешло се на нуклеарну реакцију на гасовитом ¹²⁴Xe која, уз добар принос, даје производ изузетне радионуклидне чистоће. Недостатак, који међутим ограничава примену ¹²³I је, поред кратког времена полураспада, и висока цена мете.

Карактеристике радиофармацеутика обеледених радионуклидима јода

Natrijum-jodid – ¹³¹I

Јод се добија у нуклеарном реактору озрачивањем телурне киселине по реакцији $^{130}\text{Te}(n,\gamma,\beta^-)$. За производњу јода користи се неколико поступака. У Лабораторији за радиоизотопе Института за нуклеарне науке ИВинчаг коришћен је поступак по коме се, након растварања озрачене мете приближног састава $(\text{H}_2\text{TeO}_4)_x$ у разблаженој сумпорној киселини, јод дестилује и прихвата у редукциони пуферисани раствор. Финални производ је у облику јодида (10).

Na^{131}I се испоручује у карбонатном или у изотоничном фосфатнопуферованом раствору. Раствор садржи и натријум-тиосулфат који као редукционо средство спречава оксидацију јодида у јод који је јако испарљив.

За пероралну примену користе се и делатинске капсуле. Оне садрже ^{131}I добијен упаравањем алкохолног раствора Na^{131}I . За пероралну примену капсуле су погодније због мање контаминације. За дијагностику користе се капсуле активности до 7,4 MBq а за терапију до 740 MBq (11).

Meta-jodbenzilvanidin (MIBG)-I-131 или I-123

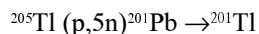
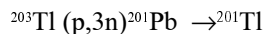
По хемијском саставу то је [3-(јодфенил)метил]гванидин (12). У Винчи се добија методом хидротермалног топљења. Реакција изотопне измене врши се грејањем смеше неактивног m-IBG и Na^{131}I у воденом раствору на 150°C током 30 минута у присуству амонијум-сулфата или сирћетне киселине (13).

Na^{131}I и ^{131}I - MIBG користе се у тиреоидологији за дијагностику, на пример, рецидива медуларног карцинома (7).

Терапијска примена ^{131}I базира се на особини јода да се селективно акумулира у ћелијама штитасте длезде. Индикације су имуногена хипертиреоза и карцином штитасте длезде (7,14).

TALIЈUM-201

Овај радионуклид уведен је у примену седамдесетих година. Јон талијума је биолошки аналог калијума. Главне нуклеарне реакције које омогућују добијање великих активности овог радионуклида су:



Прво настаје ^{201}Pb који са временом полураспада прелази у ^{201}Tl . Као мета се користи метални талијум у природној смеси (29,5% ^{203}Tl ; 70,5% ^{205}Tl) као и мете обогаћене у ^{203}Tl (90-95%) односно ^{205}Tl (99%). На пример, озрачивањем мете од талијума у природној смеси протонима енергије 31 MeV по реакцији $^{203}\text{Tl}(p,3n)$ добијају се приноси од око 26 MBq/ μAh . Коришћењем обогаћене мете принос се повећава за приближно фактор 3 (4).

Поступак добијања ^{201}Tl састоји се од две радиохемијске сепарације. У првој, настали радиоактивни ^{201}Pb одваја се од непрореагованог (неактивног) ^{203}Tl . У другој сепарацији настали ^{201}Tl одваја се од ^{201}Pb . У пракси се прва сепарација врши одмах након завршетка озрачивања а друга након 32 h. После нових 24 часа моде се сепарација поновити тако да се настали ^{201}Tl одвоји од преосталог ^{201}Pb . Као методе сепарације користе се екстракција, талодење или јонска измена.

Talijum-201- hlorid ($^{201}\text{TlCl}$)

Овај радионуклид уведен је у примену седамдесетих година. Јон талијума је биолошки аналог калијума. У Институту за нуклеарне науке ИВинчаг развијен је поступак добијања ^{201}Tl -хлорида који обухвата израду мете, сепарације I и II butil-acetatom, контролу квалитета добијеног $^{201}\text{TlCl}$ и регенерацију озрачене мете (15).

Радиофармацеутик $^{201}\text{TlCl}$ се такође користи за визуализацију штитасте длезде. Упоредивањем види се да сцинтиграми са ^{201}Tl показују већу осетљивост, док они са ^{131}I већу специфичност. Користе се и супстракционе технике истовременом применом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetata и $^{201}\text{TlCl}$ (7,14).

GALIЈUM-67 И SELEN-75 Ђ METIONIN

Радионуклид ^{67}Ga и туморотропни радиофармацеутик ^{67}Ga -citrat нема велику примену у клиничкој пракси. То је циклотронски радионуклид релативно дугог времена полураспада (12).

^{75}Se је реакторски радионуклид. Радиофармацеутик ^{75}Se -selenometionin добија се или хемијском синтезом или биосинтезом. Реакција се заснива на замени атома сумпора селеном у аминокиселини L-metioninu. Овим радиофармацеутиком могу се дијагностицирати Ихладниг нодуси (7,12).

ПРИМЕНА РАДИОНУКЛИДА *IN VITRO*

Прибори за радиоимунолошко одређивање хормона и других биоактивних молекула садрже радиоактивно обележени антиген високе специфичне активности. Антигени протеинске структуре и јодтиронини (хормони тироидеје) обележавају се са ^{125}I или ^{131}I . T_3 је три- а T_4 тетрајод-тиронин. Обележавање радионуклидима јода врши се изотопском изменом, најчешће помоћу hloramina-T (12,16).

Радионуклид ^{125}I добија се у нуклеарном реактору по реакцији $^{124}\text{Xe}(n,\gamma, \text{EC})$.

ЗАКЉУЧАК

Радионуклиди се у тиреоидологији примењују *in vivo* и *in vitro*. Код *in vivo* примене највише се користе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{131}I а код *in vitro* ^{125}I . Снабдевање нуклеарне медицине радионуклидима врши се или директно, као на пример ^{131}I или помоћу генераторских система. Најпознатији и највише коришћени генератор је $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Примену налазе и циклотронски радионуклиди ^{67}Ga , ^{123}I и ^{201}Tl . Добијање радионуклида у нуклеарном реактору је релативно једноставно и највећи број радиофармацеутика је приступачан. Примена циклотронских радионуклида и њима обележених радиофармацеутика у великој мери зависи од времена полураспада. ^{67}Ga и ^{201}Tl имају довољно дуго време полураспада, али је зато примена ^{123}I , у условима када још не постоји домаћа производња, скопчана са великим трошковима и губицима на активности током транспорта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Теофиловски Ч., Вучина Ј., Вуксановић Љ.: Производња радионуклида. У: Пола века Института Винча (1948-1998). Перовић-Нешковић Б. (уред.); Институт за нуклеарне науке ИВинчаг и Завод за уџбенике и наставна средства, Београд 2000; стр.164-173.
2. Вучина Ј.: Производња радионуклида за примену у нуклеарној медицини. У: Радиофармацеутици Ђ Синтеза, особине и примена, Ванлић-Разуменић Н. (уред.), Веларта, Београд 1998; стр.26-44.
3. Нешковић Н.: Акцелераторска инсталација Тесла. У: Циклотрони у медицини, Андрић С., Спаић Р. (уред.), Институт за нуклеарне науке ИВинчаг 1993; стр.21-7.
4. Вучина Ј.: Производња радионуклида на циклотрону. У: Циклотрони у медицини, Андрић С., Спаић Р. (уред.), Институт за нуклеарне науке ИВинчаг 1993; стр.55-73.
5. Richards P. R., Tucker W. D., Srivastava S. C.: Technetium-99m: An historical perspective. Int. J. Appl. Radiat. Isotopes 1982; 33: 793-9.
6. Vučina J.: Technetium-99m production: Available options and future prospects. J. Serb. Chem. Soc. 1998; 63:319-347.
7. Ђурица С: Радиофармацеутици у ендокринологији *in vivo*. У: Радиофармацеутици Ђ Синтеза, особине и примена, Ванлић-Разуменић Н. (уред.), Веларта, Београд 1998; стр.244-

8. Ванлић-Разуменић Н.: Радиофармацеутици на бази изотопа технецијума и ренијума. У: Радиофармацеутици Ђ Синтеза, особине и примена, Ванлић-Разуменић Н. (уред.), Веларта, Београд 1998; стр.46-82.
9. Stoecklin G., Qaim S. M., Roesch F.: The impact of radioactivity on medicine. *Radiochim. Acta.* 1995; 70/71:249-272.
10. Стевовић Ј., Јаћимовић Љ.: Производња јода-131. *Техника* 1962; 17:1449-1454.
11. Радиоактивни производи- Каталог. Стевовић Ј., Драшковић Р., Јовановић В., Миленковић С., Радосављевић Р., Разуменић Н. (уред.): Институт за нуклеарне науке вБорис Кидричг, Институт за радиоизотопе 1988.
12. Ванлић-Разуменић Н.: Радиофармацеутици на бази изотопа јода и осталих изотопа. У: Радиофармацеутици Ђ Синтеза, особине и примена, Ванлић-Разуменић Н. (уред.), Веларта, Београд 1998; стр.154-173.
13. Tešić M., Ratković M., Dondur V., Jankov R.: Kinetics of isotope exchange between m-IBG and ¹³¹I-iodide. *J. Radioanal. Nucl. Chem. Articles* 1992; 158:183-188.
14. Паунковић Н.: Радиофармацеутици у онкологији и терапији. У: Радиофармацеутици Ђ Синтеза, особине и примена, Ванлић-Разуменић Н. (уред.), Веларта, Београд 1998; стр.396-409.
15. Вуксановић Љ., Вучина Ј., Јовановић М., Орлић М., Тртић Т., Врањеш С., Несторовић Е., Добријевић Р., Каранфилов Е., Чомор Ј., Даковић М., Рајчевић М.: Концептуални пројект производње радиофармацеутика ²⁰¹TlCl. Институт за нуклеарне науке ИВинчаг 1997.
16. Синадиновић Ј.: Обеледавање антигена. У: Радиоимунолошке и сродне анализе, Таџер И., Мартиновић Ј., Млађеновић О., Влатковић М. (уред.), Универзитет у Београду и Институт за нуклеарне науке ИВинчаг1984.