

Zastosowania radioizotopów w diagnostyce i terapii



Renata Mikołajczak

**Instytut Energii Atomowej
Ośrodek Radioizotopów POLATOM**

Medycyna Nuklearna

Definicja WHO:

Dział medycyny zajmujący się wykorzystaniem w badaniach diagnostycznych i w leczeniu - otwartych źródeł promieniowania jonizującego.

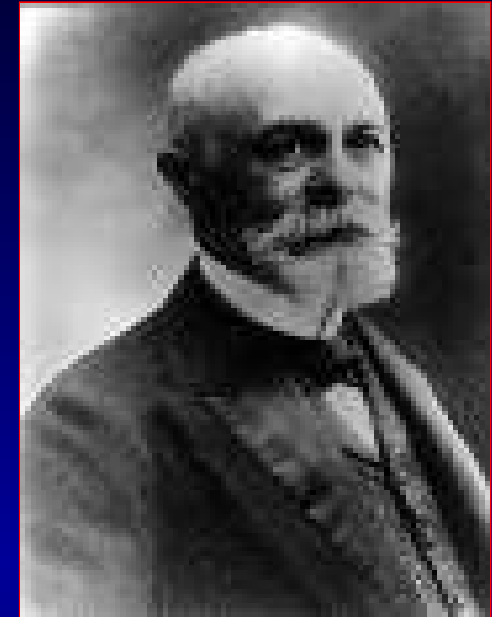
Medycyna nuklearna wykorzystuje promieniowanie, którego źródłem są przemiany zachodzące w jądrach atomów substancji promieniotwórczych.

Radiofarmaceutyki

1896r.- Henri Becquerel zaobserwował zaczernienie kliszy fotograficznej pod wpływem soli uranu (odkrył zjawisko promieniotwórczości naturalnej)

▪ 2- lata później

Maria Skłodowska-Curie i Piotr Curie na drodze przeróbki rudy uranowej, wyizolowali dwa nowe pierwiastki promieniotwórcze: **polon i rad**



Medycyna Nuklearna - Historia

- 1923 – G. Hevesy – twórca metody wskaźników izotopowych; pierwszy zastosował je do badań biologicznych (1943- n. Nobla)
- 1933 – odkrycie sztucznej promieniotwórczości przez Irenę i Fryderyka Joliot - *otrzymywanie izotopów prom. drogą reakcji jądrowej*
- 1946 – pierwszy reaktor w National Laboratory w Oak Ridge – produkcja izotopów dla celów medycznych
- 1952 – „American Journal of Radiotherapy, Roentgenology and Nuclear Medicine
- 1957 – pierwsza gamma kamera – zwrot ku obrazowaniu diagnostycznemu (H.O.Anger)
- 1996 – zwrot ku terapii izotopowej, badaniom immunoscyntygraficznym, receptorowym etc.

Medycyna Nuklearna - Historia

Pierwsze zastosowania naturalnych izotopów promieniotwórczych w latach dwudziestych XX wieku do badania mechanizmu reakcji chemicznych były wstępem do rozwoju metod otrzymywania znaczników promieniotwórczych i późniejszego szerokiego zastosowania radioizotopów w różnych dziedzinach wiedzy



Pierwsze zastosowania izotopów promieniotwórczych w medycynie

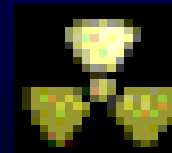
Początek XX wieku - odkrycie szkodliwego działania promieniowania jonizującego na żywe organizmy, najpierw promieni Roentgena, później również promieniowania radioizotopów

Początek zastosowań medycznych - lata czterdzieste XX w.

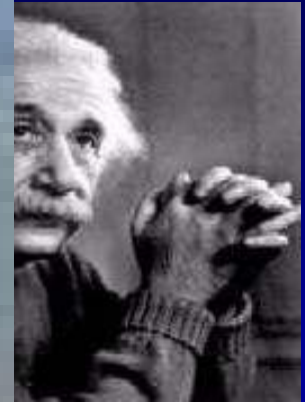
Pierwsze izotopy promieniotwórcze zastosowane w badaniach medycznych - **^{32}P , ^{131}I , ^{89}Sr (1941)**

Medycyna Nuklearna

**Pierwszy test diagnostyczny →
pomiar wychwytu jodu
promieniotwórczego przez tarczycę
wprowadzono do praktyki w latach
1937-1938**



Medycyna Nuklearna - Radiofarmacja



Komplementarność metod obrazowych

R. Virchow – zaburzenia w budowie komórki są podstawą rozpoznania schorzeń.

▪ **C. I. Barnard** – zaburzenia czynności są podstawą rozpoznania schorzeń.



Molecular imaging

Obrazowanie molekularne

- Jest rozwijającą się dyscypliną pozwalającą na obrazowanie procesów biologicznych **na poziomie komórkowym i cząsteczkowych** u organizmów żywych
- **Receptory oraz produkty ekspresji genowej** które są celem obserwacji w obrazowaniu molekularnym występują w ciele człowieka w minimalnych stężeniach (około 10^{-6} do 10^{-12} mol/l)
- **PET (positron emission tomography) i SPET (single photon emission tomography)** mogą **wykrywać** stężenia znaczników izotopowych na poziomie 10^{-9} do 10^{-12} mol/l. Te techniki są naturalnym wyborem dla **obrazowania molekularnego**, chociaż nie osiągają rozdzielczości takiej jak MRI i wykorzystują promieniowanie jonizujące.
- W terapii izotopowej znaczniki opierające się na tych samych zasadach pozwalają na dostarczenie maksymalnej dawki promieniowania w obręb patologii przy jak najmniejszym narażeniu tkanek okalających

Rodzaje obrazowania

struktura

czynność
narządowa

czynność
molekularna



Rtg

TK

RM

SPECT, PET
bioluminescencja,
fluorescencja

Obrazowanie molekularne wizualizacja *in vivo* obecności i funkcji biomolekuł zaangażowanych w mechanizmy specyficzne tkankowo/komórkowo

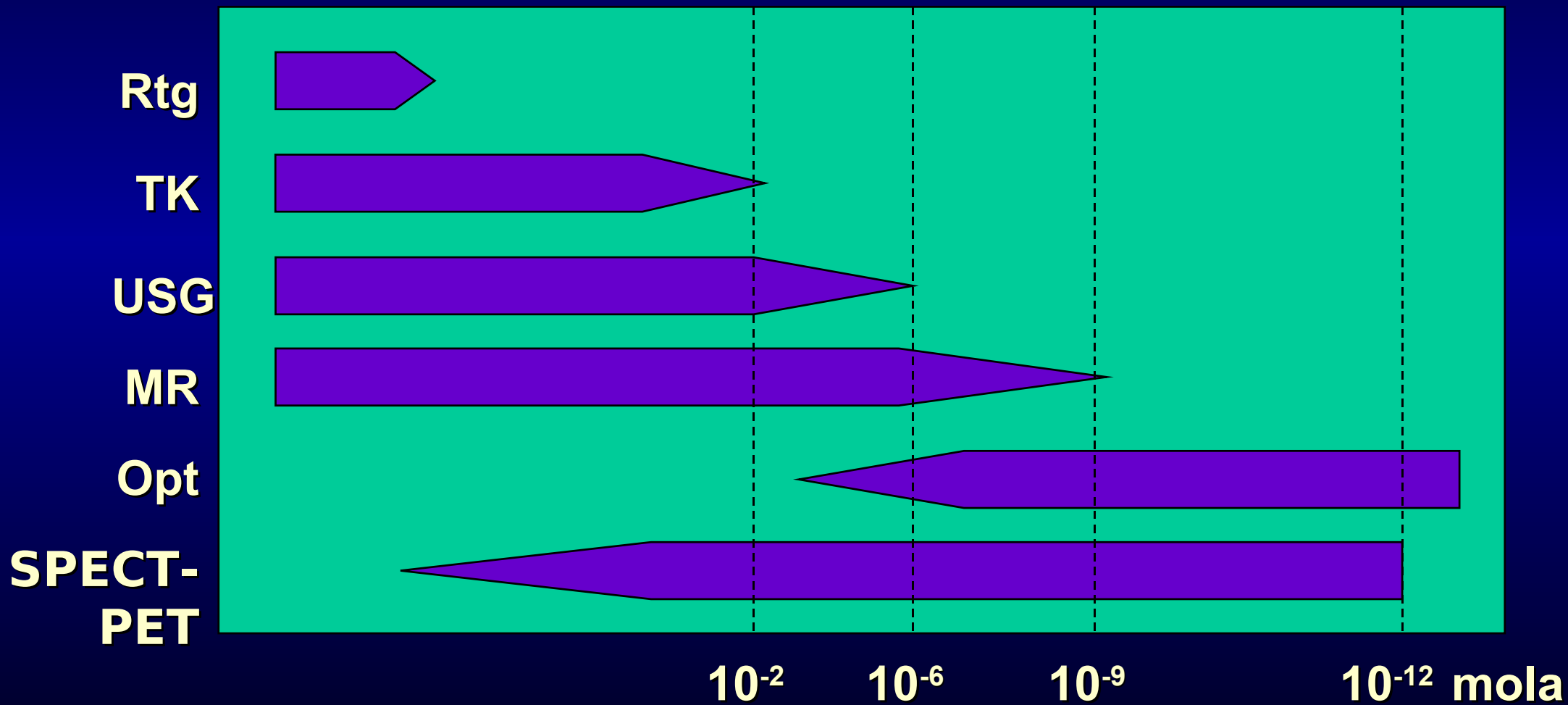
Dzięki uprzejmości doc dr hab. med. Alicji Hubalewskiej-Dydejczyk

Obrazowanie molekularne

Anatomia

Fizjologia

Poziom molekularny

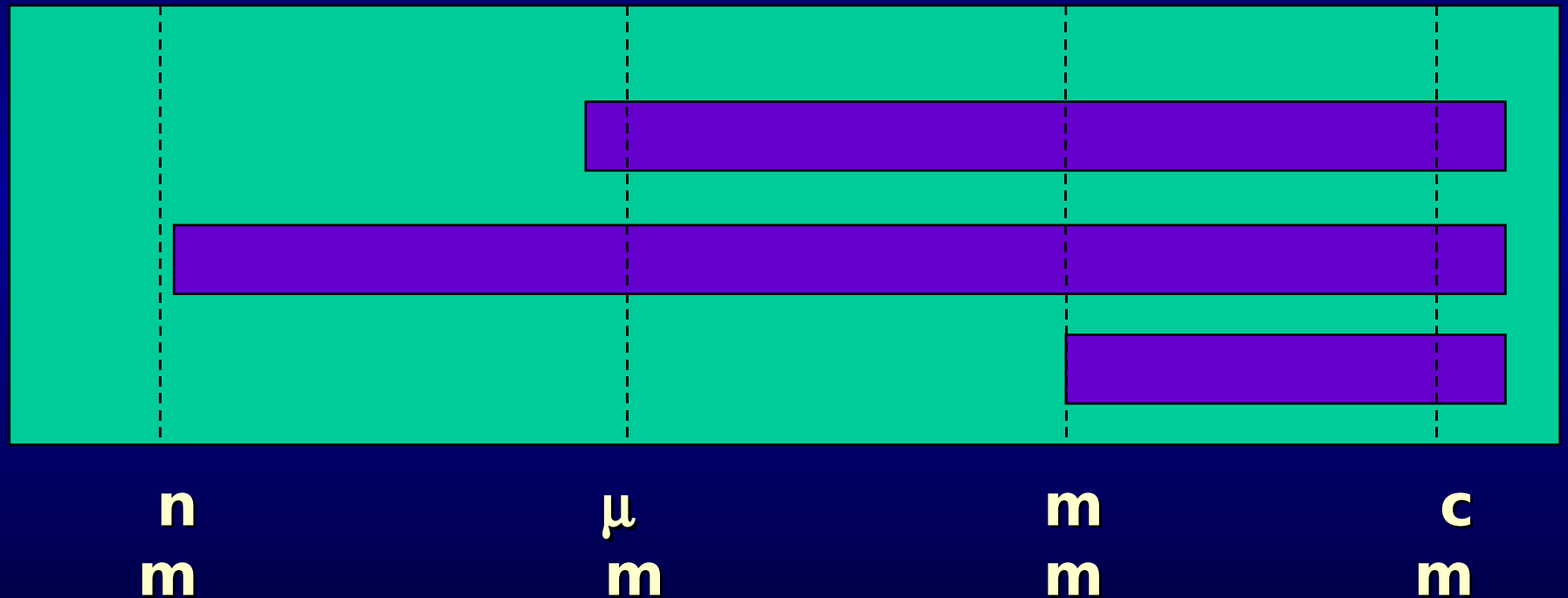


Dzięki uprzejmości doc dr hab. med. Alicji Hubalewskiej-Dydejczyk



Obrazowanie molekularne

M
R
O
pt
SPECT-
PET



Dzięki uprzejmości doc dr hab. med. Alicji Hubalewskiej-Dydejczyk

Podstawowe obszary zainteresowania medycyny nuklearnej

- radioizotopowa diagnostyka topograficzna i czynnościowa
- terapia izotopowa (*rola wzrastająca*)
- diagnostyka radioimmunologiczna in vitro (*zanikająca*)
- tzw. obrazowanie molekularne (*rola wzrastająca*)

Radiofarmaceutyki

Radiofarmaceutyk → substancja powstała z połączenia chemicznego dwóch ważnych składników:

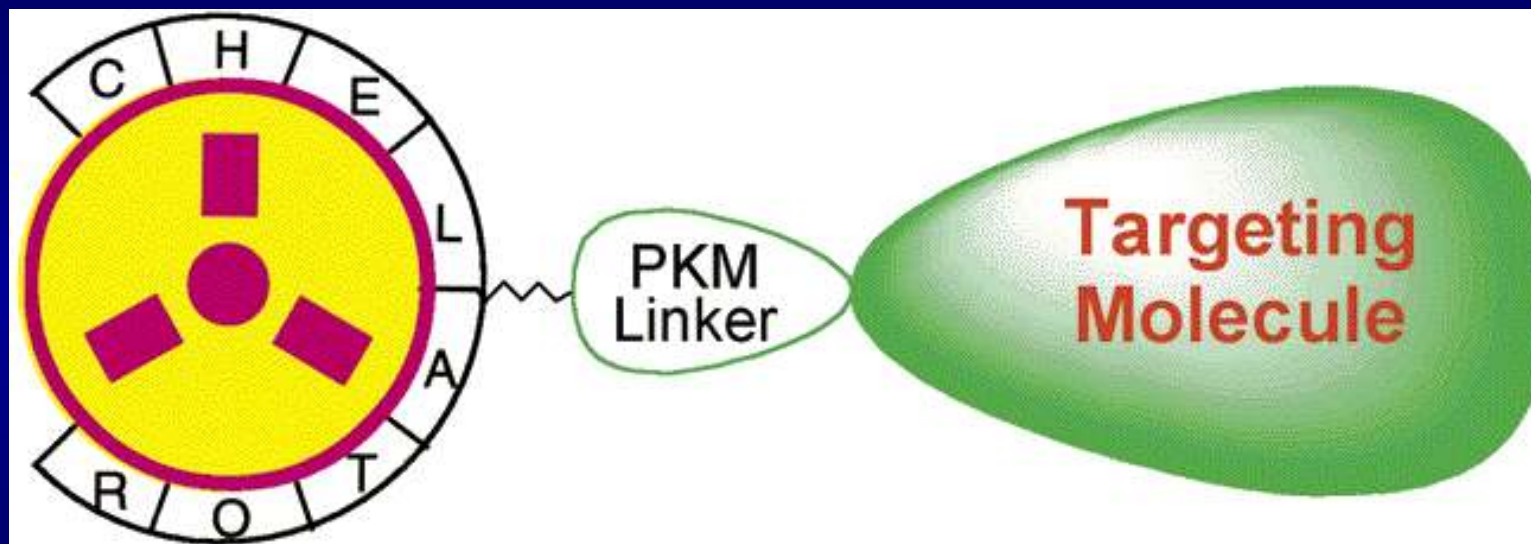
- **radioizotopu**, czyli promieniotwórczego izotopu pewnego pierwiastka - promieniowanie emitowane przez ten izotop jest następnie rejestrowane i pozwala odtworzyć rozmieszczenie radiofarmaceutyku w ciele pacjenta lub też może wywołać efekt niszczenia docelowej tkanki.
- **ligandu**, czyli związku chemicznego, cząsteczki lub komórki wykazującej gromadzenie w obrazowanym narządzie lub tkance.

Ligandy

Ligand jest nośnikiem, który "dostarcza" radioizotop w odpowiednie miejsce w organizmie.

Ligandy dobiera się w oparciu o znajomość funkcji pełnionych przez daną tkankę - są one w tej tkance wychwytywane, metabolizowane lub uczestniczą w niej w procesach fizjologicznych.

Budowa radiofarmaceutyku



S.Liu and D.S.Edwards, Chem.Rev.1999(99)2235-2268

Ligandy

Przykłady:

kości –

związki fosforanowe wbudowywane do kości: $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$, $^{188}\text{Re-HEDP}$

analogi wapnia – $^{89}\text{SrCl}_2$

▪ wątroby –

związki koloidowe wychwytywane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy wątroby – $^{99\text{m}}\text{Tc-koloid cynawy}$

▪ mózgu –

lipofilne związki mogące przenikać przez barierę krew-mózg - $^{99\text{m}}\text{Tc-HmPAO}$

Ligandy

Przykłady:

- stanów zapalnych –
leukocyty lub immunoglobuliny - komórki i cząsteczki
gromadzące się fizjologicznie w miejscu przebiegu procesu
zapalnego – $^{99m}\text{Tc-HmPAO-leukocyty}$, $^{99m}\text{Tc-IgG}$

Niejednokrotnie również sam izotop wykazuje powinowactwo do gromadzenia się w pewnych tkankach, np. **izotopy jodu** (^{131}I , ^{123}I) gromadzone są w tarczycy a **izotop talu** ^{201}Tl w sercu, **izotop strontu** ^{89}Sr jako analog wapnia gromadzi się kośćcu.



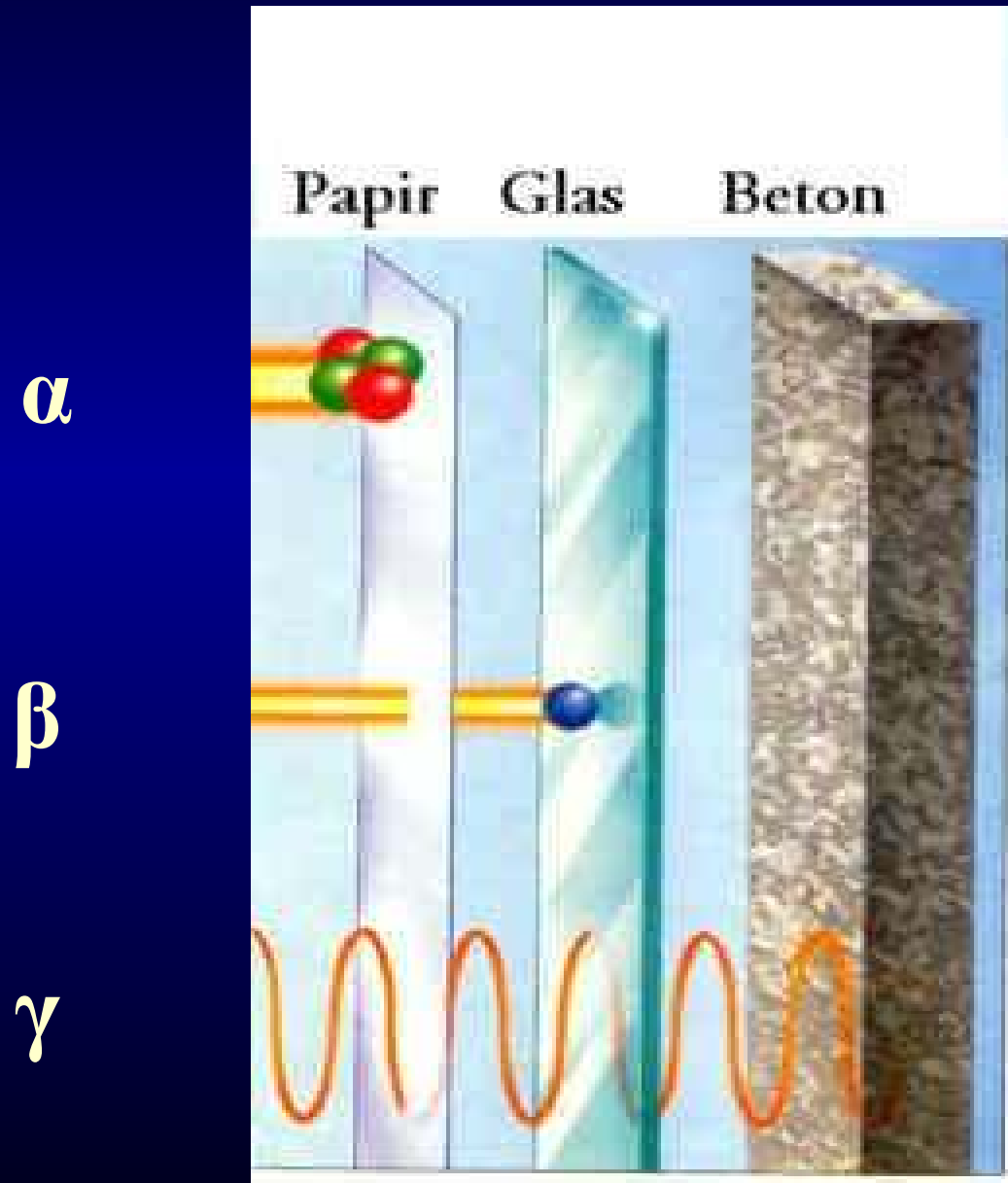
Powinowactwo narządowe

- włączenie w metabolizm jako pierwiastek
 ^{99m}Tc , ^{131}I , ^{89}Sr , ^{18}F
- włączenie w metabolizm jako kompleks
 ^{99m}Tc -fosfoniany, ^{131}I -MIBG (fizjologiczny analog noradrenaliny i guanetydyny), ^{153}Sm -fosfoniany,
znaczniki stosowane w technice PET
- pułapkowanie w organellach komórkowych
 ^{67}Ga , ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -HMPAO

Radioizotopy

- emitery promieniowania *gamma* – diagnostyczne
- emitery promieniowania *beta* – terapeutyczne
- emitery *beta/gamma* – terapeutyczne/diagn.
- emitery promieniowania *alfa* – głównie terapeutyczne in statu nascendi

Własności penetrujące



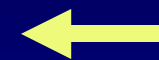
Zasięg cząstek α i β



I-131 β

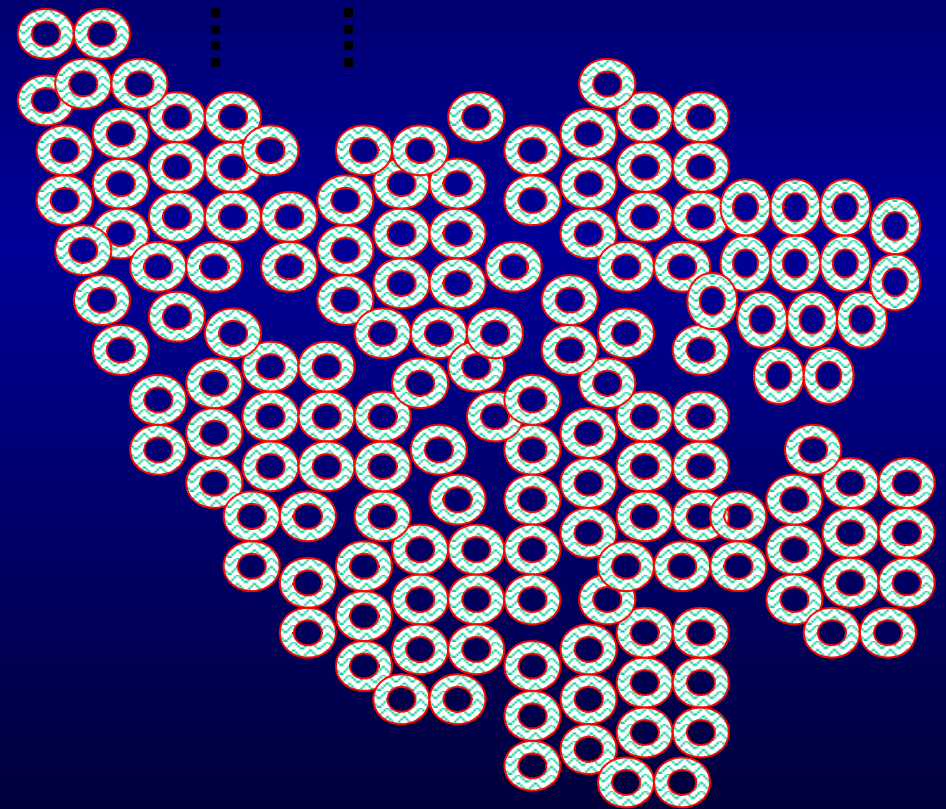
Y-90 β

At-211 α

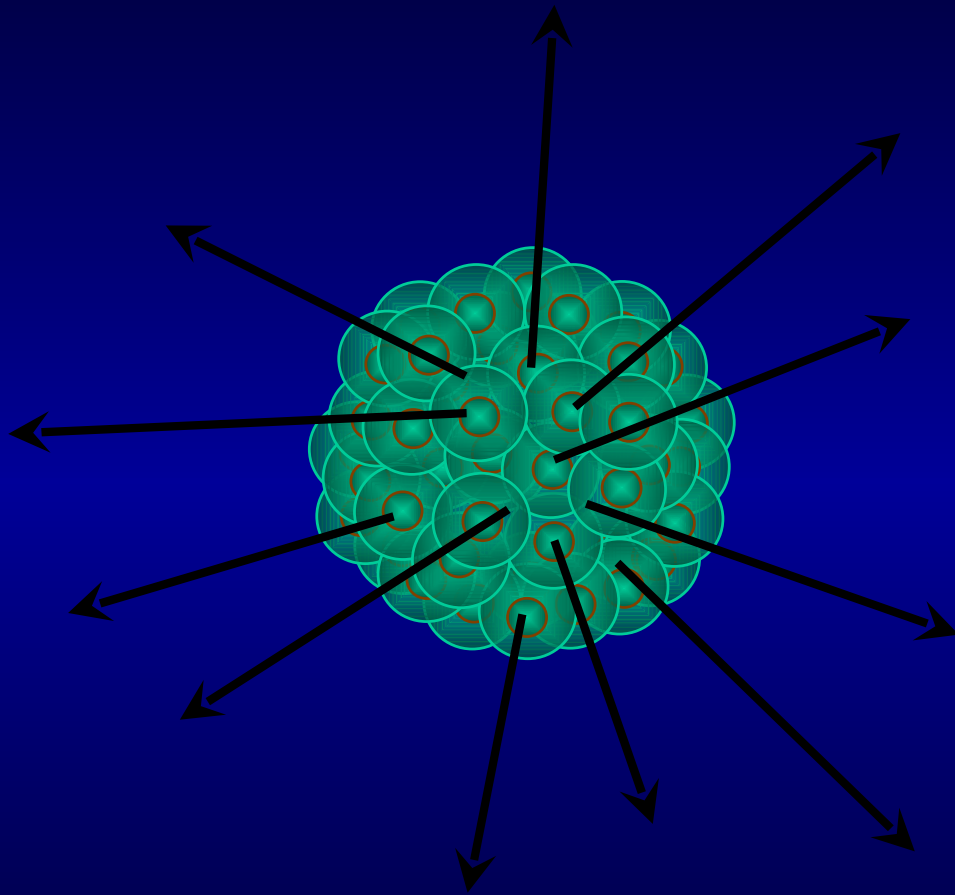


Średni zasięg

| | |
|-----------------|-------------|
| Y-90 β | 215 komórek |
| I-131 β | 40 komórek |
| At-211 α | 3 komórki |

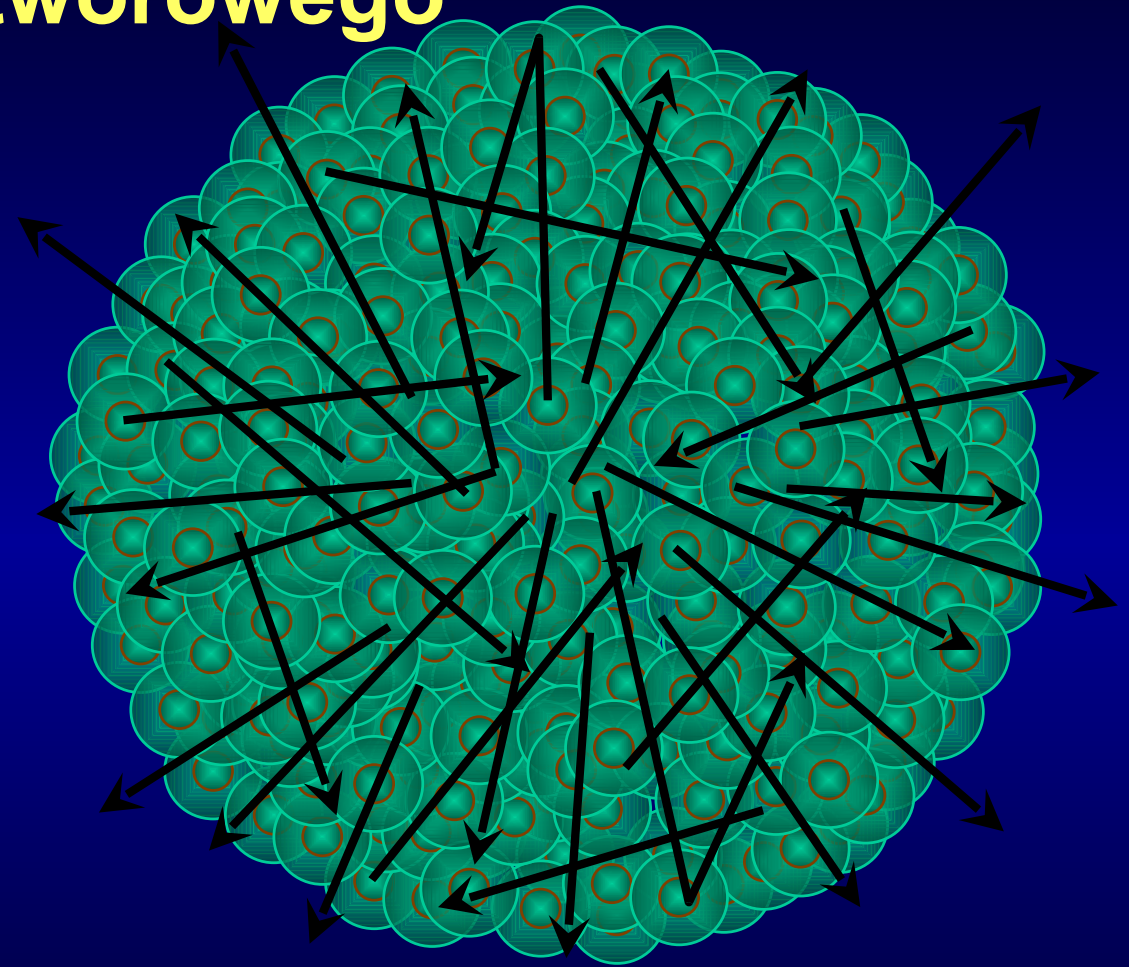


Oddziaływanie promieniowania w tkance guza nowotworowego



Mały guz

większość energii pochłaniana
poza guzem

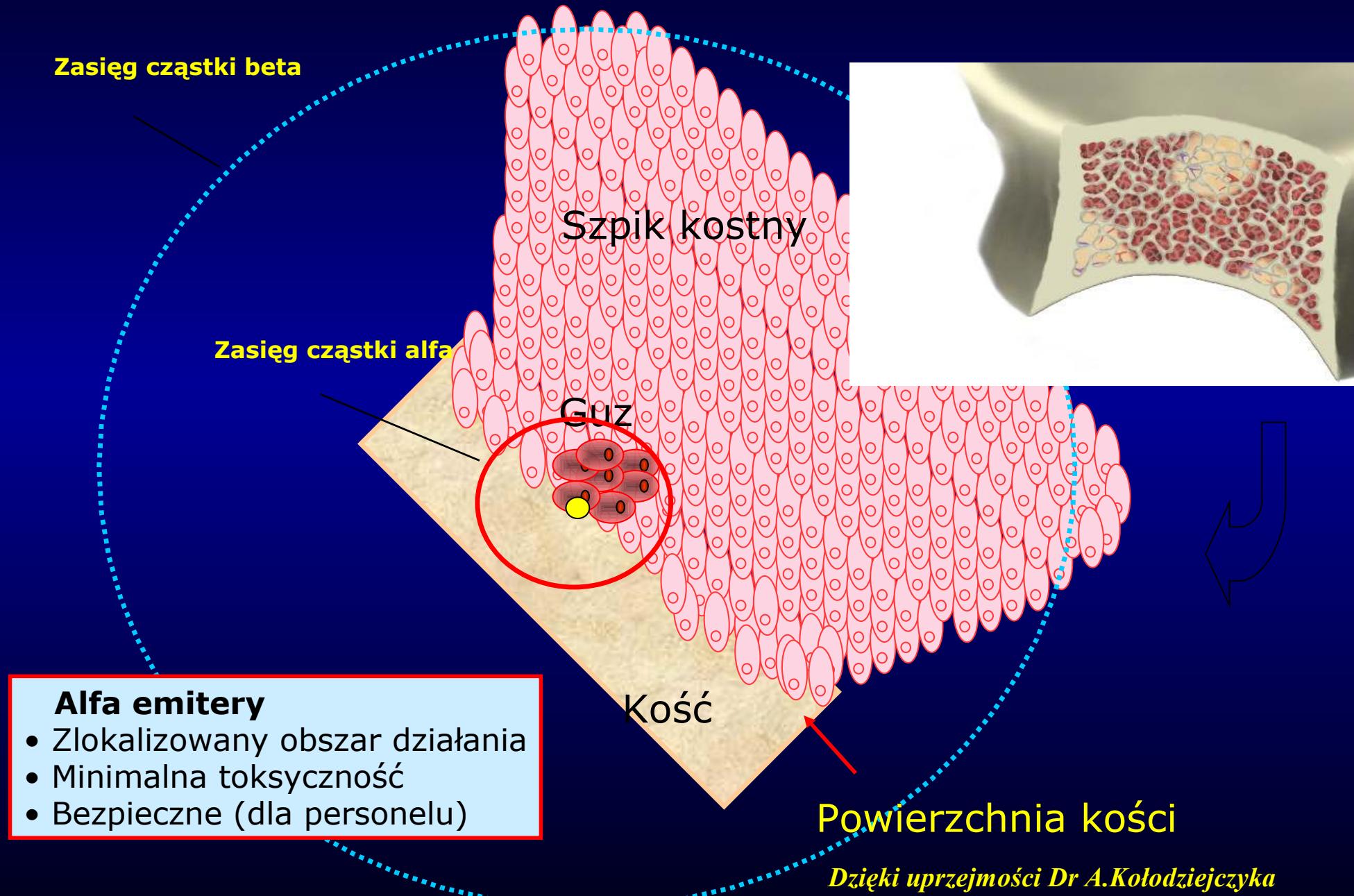


Duży guz

większość energii pochłaniana
wewnątrz guza

Zalutsky M., First Co-ordination meeting of the Co-ordinated research programme „Comparative Evaluation of therapeutic Radiopharmaceuticals” 14-17 October 2002, Bucharest, Romania

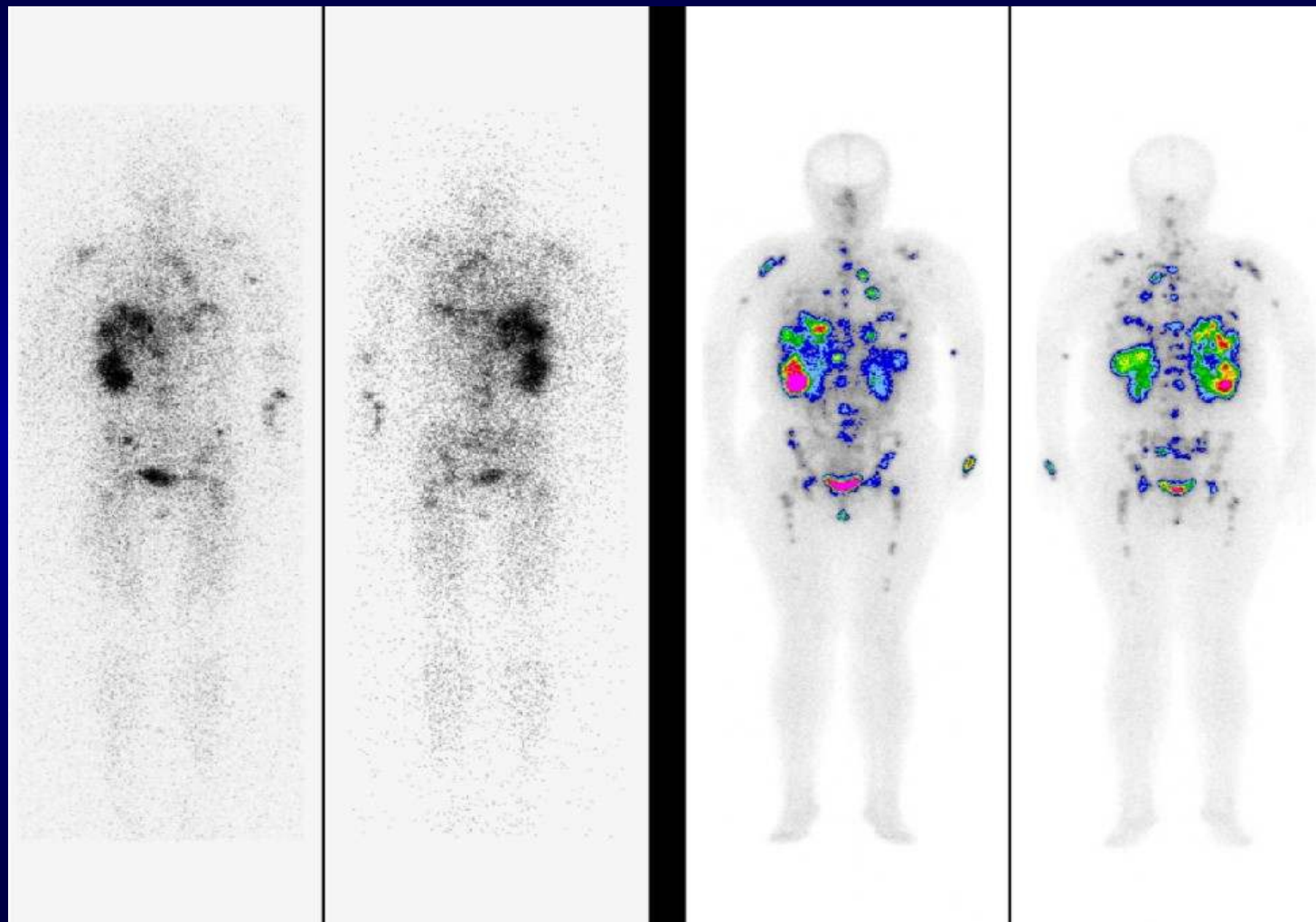
Mały zasięg = Zlokalizowane działanie



Projektowanie radiofarmaceutyków

- **Dobór właściwego nośnika (ligandu) do wybranego celu**
 - **Dobór optymalnego radioizotopu, rodzaju i zasięgu promieniowania**

Malignant
pheochromocytoma

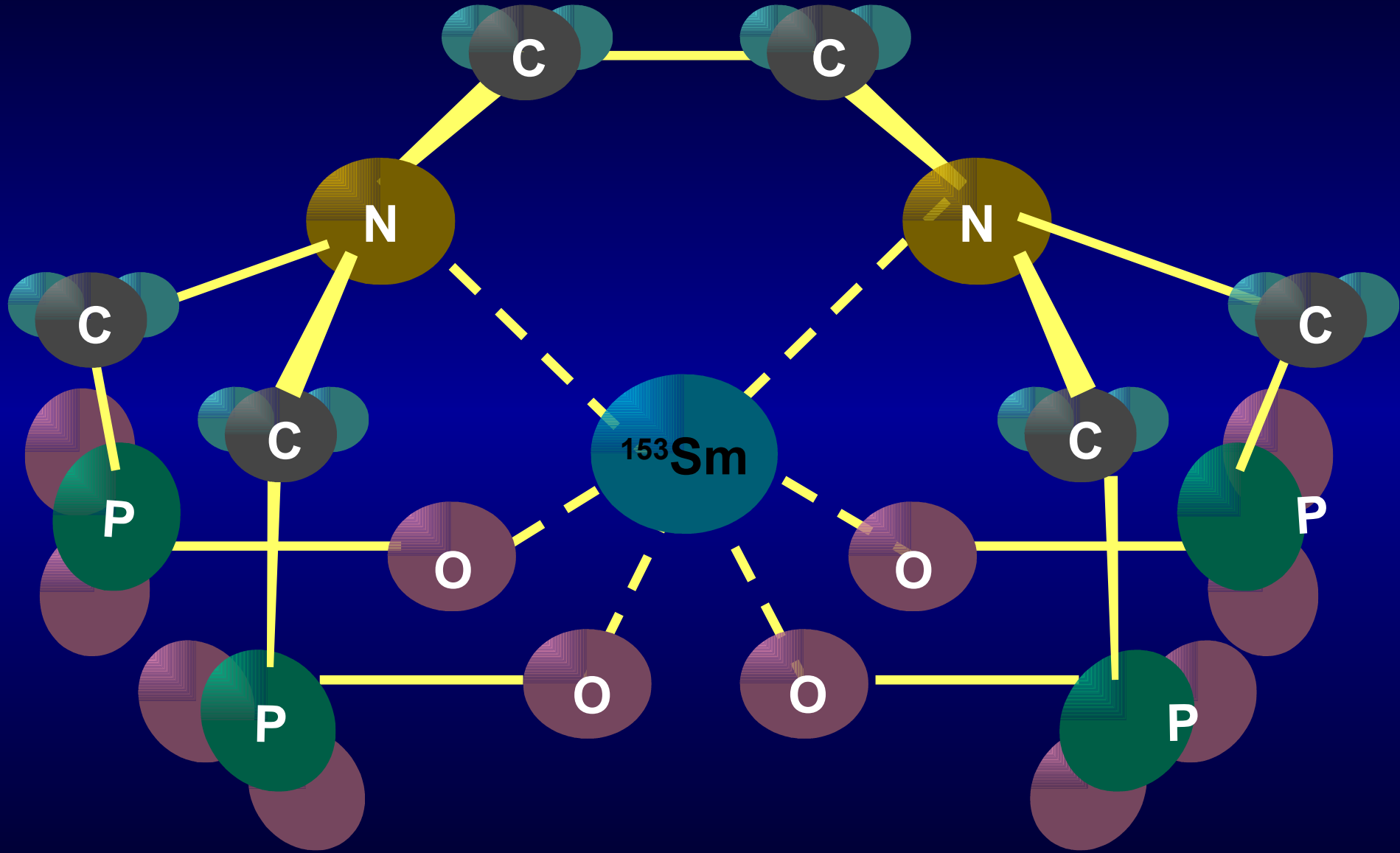


^{131}I -MIBG

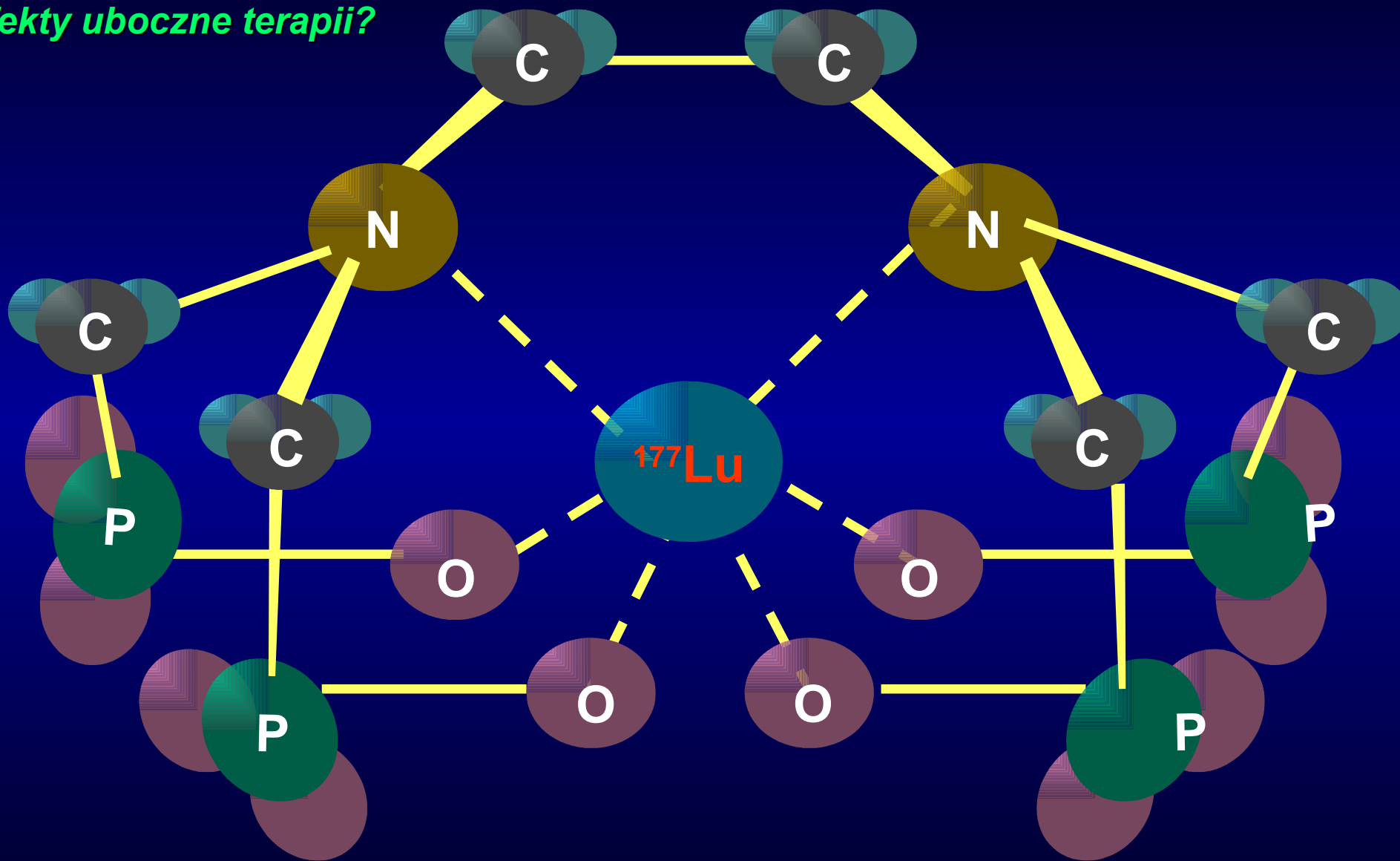
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC TATE

^{153}Sm -EDTMP znacznik do paliatywnej terapii przerzutów

nowotworowych do kośćca



Czy zastąpienie ^{153}Sm o dużym zasięgu w tkance przez ^{177}Lu o małym zasięgu poprawi skuteczność terapeutyczną i ograniczy efekty uboczne terapii?



Metody wytwarzania pierwiastków promieniotwórczych

 Reaktory jądrowe

Akseleratory (cyklotrony)



I-131

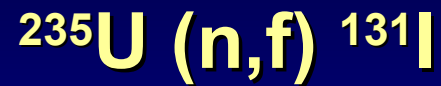
I-131 jest emiterym beta o czasie połowicznego zaniku 8.0 dni, energii gamma 364 keV oraz maksymalnej energii beta 0.61 MeV, średnia energia 0.192 MeV i średni zasięg w tkance 0.8 mm.

Metody otrzymywania jodu-131

· Napromienianie tlenku telluru w reaktorze



▪ Wydzielenie z produktów rozszczepienia uranu-235



Biokinetyka jodu-131

Narząd krytyczny po wniknięciu do organizmu → tarczyca

- Jod podany w postaci jodków gromadzi się w tarczycy z okresem połowicznego wychwytu ok. 8 godzin, niezależnie od wielkości wychwytu.
- Biologiczny okres uwalniania jodu z tarczycy u osób dorosłych i zdrowych wynosi ok. 80 dni.
- Biokinetyka jodu zależy od rodzaju związku chemicznego wprowadzonego do ustroju. Jod w postaci organicznej, uwalniany z tarczycy i wchodzi powtórnie w procesy fizjologiczne.
- Jodki podane doustnie pozostają w żołądku średnio około 0.5 godziny.

▪ Wskazania:

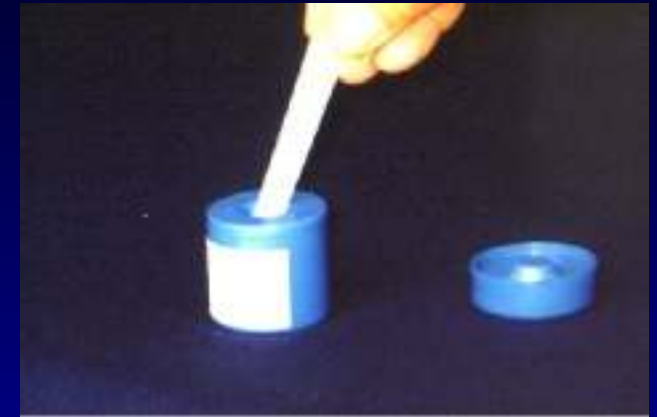
Niskie radioaktywności podaje się w celu diagnostycznym

Wysokie radioaktywności podaje się w celu terapeutycznym (np. rak tarczycy)

Formy farmaceutyczne ^{131}I

- Roztwór doustny

- Kapsułki





Metody wytwarzania pierwiastków promieniotwórczych



Generatory – zachodzi w nich samoistna przemiana izotopu macierzystego (o długim półokresie rozpadu) na izotop pochodny (o krótkim półokresie rozpadu).

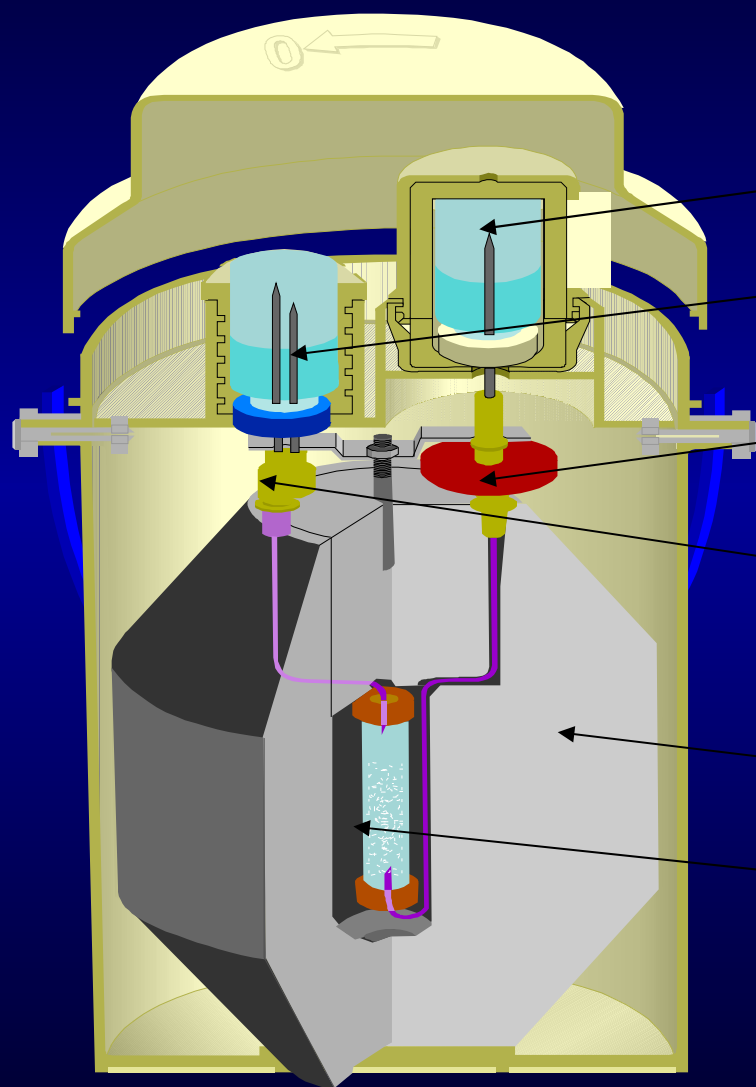


$^{99\text{m}}\text{Tc}$ — przejście izomeryczne — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ z emisją promieniowania gamma o energii 140keV

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$), ^{113}In ($^{113}\text{Sn}/^{113\text{m}}\text{In}$), ^{132}I , $^{87\text{m}}\text{Sr}$, ^{68}Ga
($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)

Metody wytwarzania pierwiastków promieniotwórczych

Generator molibdenowo/technetowy



Fiolka próżniowa

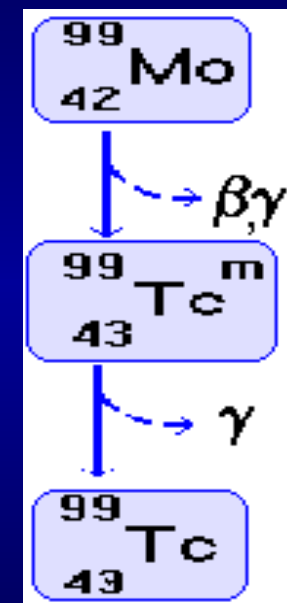
Fiolka z eluentem

Filtr eluatu

Filtr powietrza

Osłona ołowiana

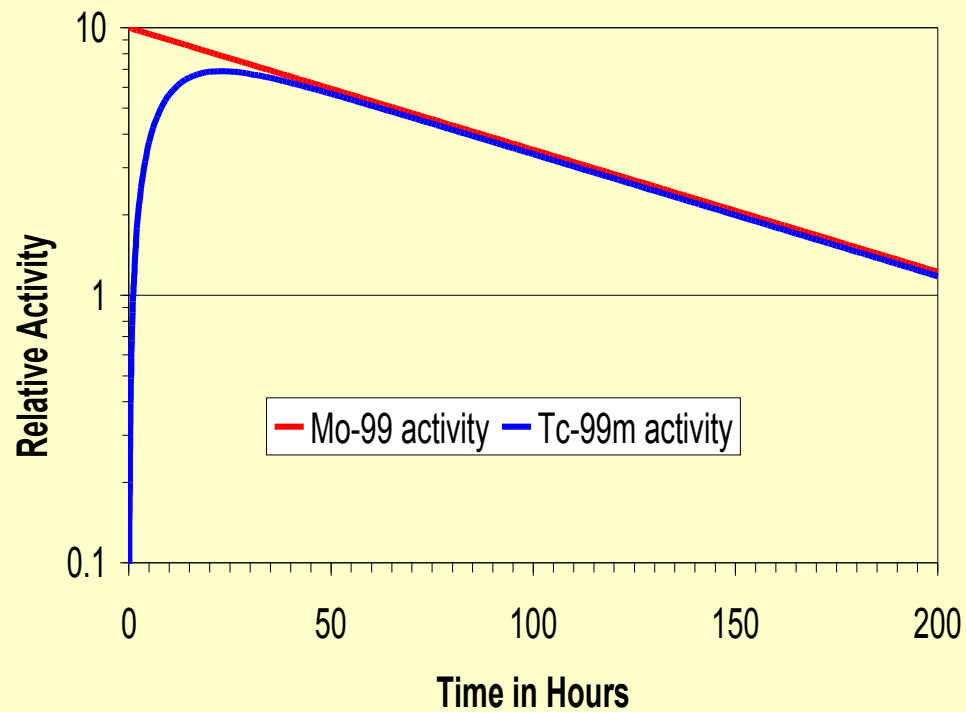
Kolumna generatora



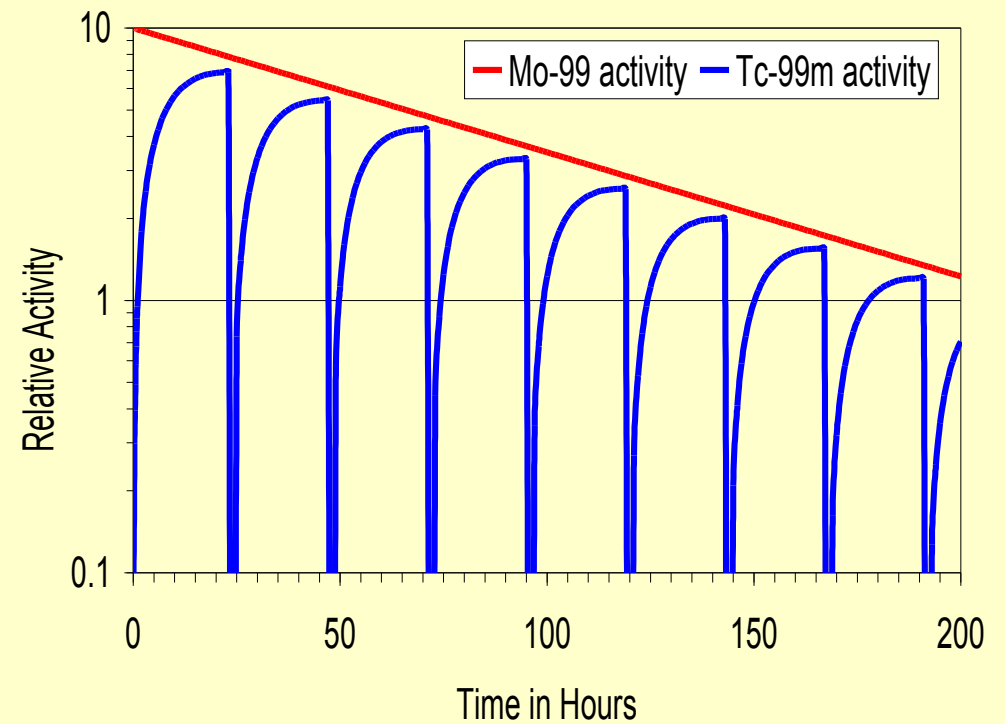
Generator ${}^{99}\text{Mo}/{}^{99\text{m}}\text{Tc}$ – kolumna zawiera Al_2O_3 z zaabsorbowanym ${}^{99}\text{Mo}$; w wyniku emisji elektronu z jądra molibdenu powstaje ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$, który jest następnie wmywany roztworem soli fizjologicznej

Growth and decay curves for $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator system__

Mo-99 / Tc-99m Generator Activities

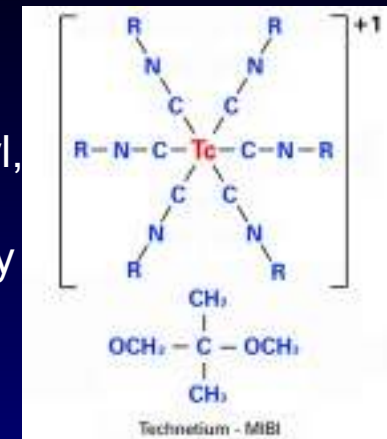


Mo-99 / Tc-99m Generator Activities (eluted every 24 hours)



Kits for ^{99m}Tc labelling

^{99m}Tc -MIBI 2-
metoksy-
izobutyl-izonitryl,
kationowy
związek lipofilny



The chemical ingredients necessary to form a coordination complex with ^{99m}Tc , which are dispensed in sterile and pyrogen-free vials,

Long shelf-life assured by freeze-drying and sealing in inert gas atmosphere,

Easy and reproducible labelling procedure





Przygotowanie radiofarmaceutyku



Zestaw do pre

ztworu ^{99m}Tc



Znakowanie M
 ^{99m}Tc



Rezultat: strzykawka z MIBI w
osłonie



owy miernik
aktywności

Radiochemical purity check using paper or thin layer chromatography

Mobile phase (solvent) moves along a thin layer of stationary phase (adsorbent) driven by capillary forces. Components of a sample spotted on the adsorbent migrate with different velocities and so get separated.) value. The R_f (ratio of fronts) value is the relative position of a component in relation to the solvent front:

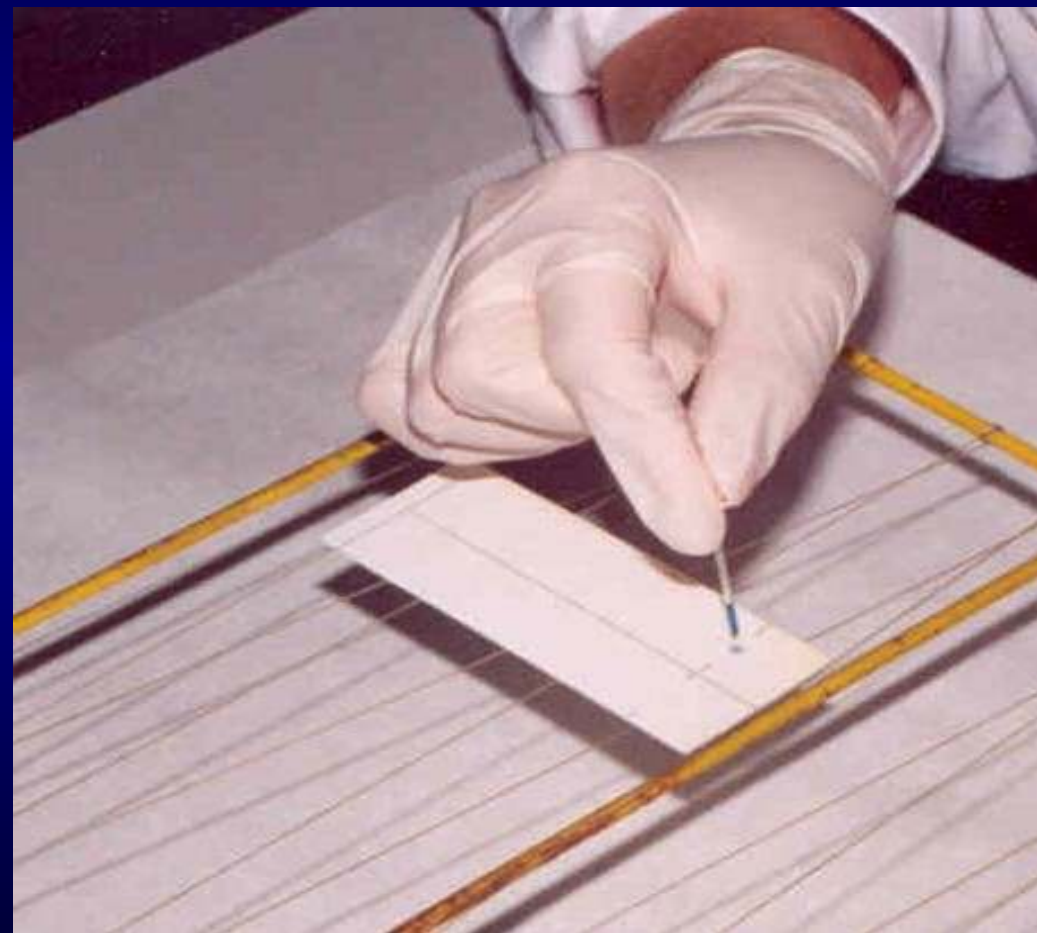
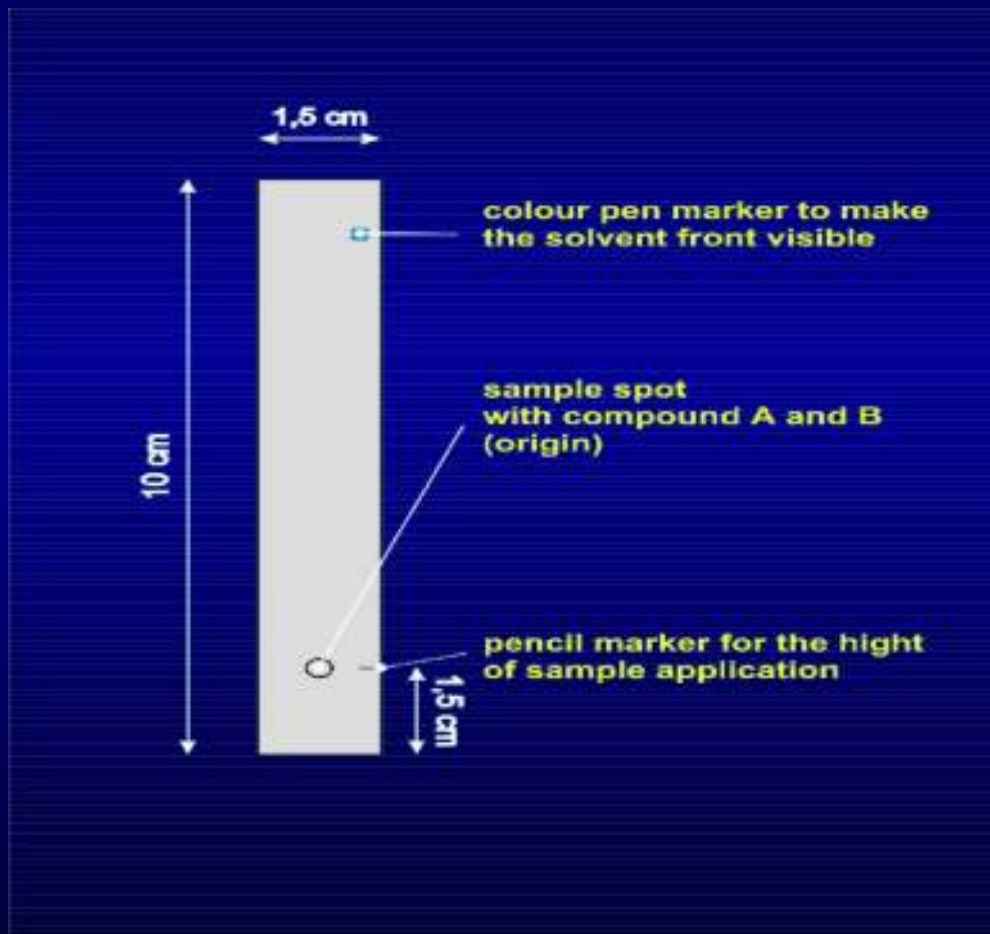
$$R_f = \frac{\text{distance from origin to the component}}{\text{distance from origin to the solvent front}}$$

R_f values range from 0 to 1. If the component migrates with the solvent front R_f = 1,

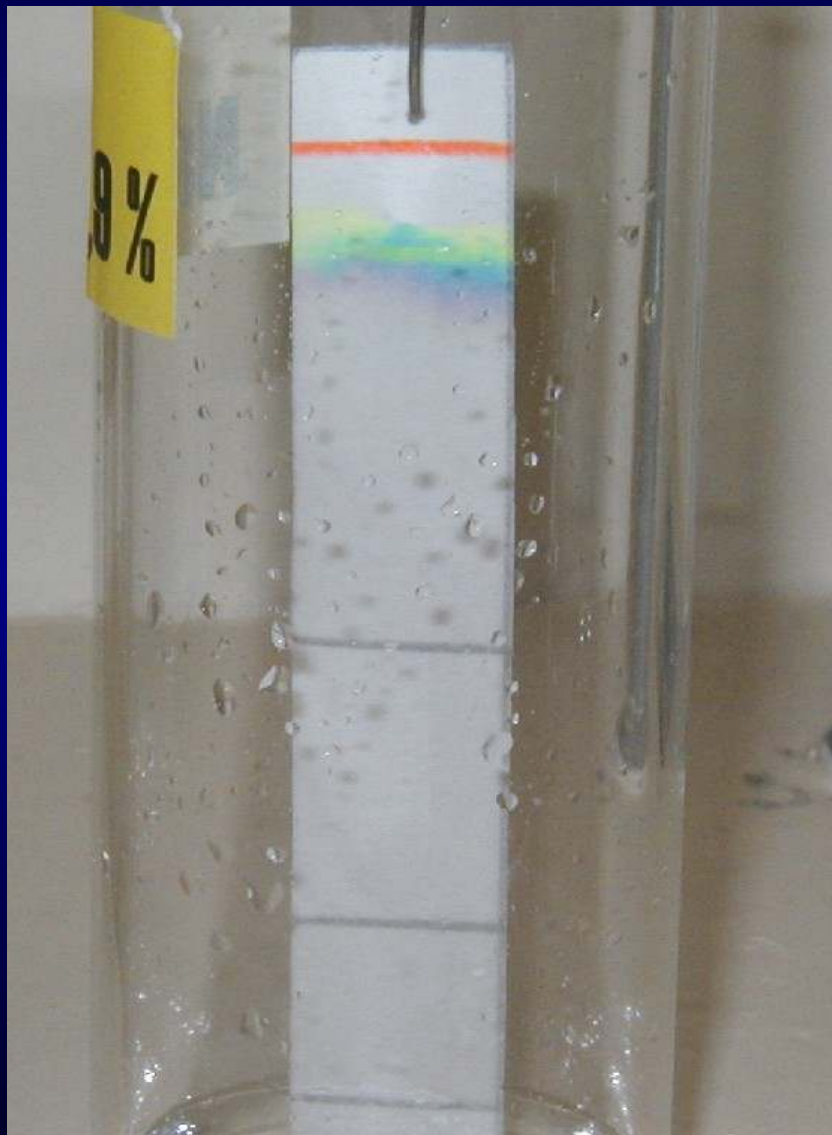
if the component remains at the point of application (origin). For a given TLC system which is mainly defined by the mobile and the stationary phase R_f is specific for a chemical compound.

Separation of the components is the result of adsorption (electrostatic forces), partition (solubility) and ion exchange (charge).

Preparation of the TLC strip for sample analysis

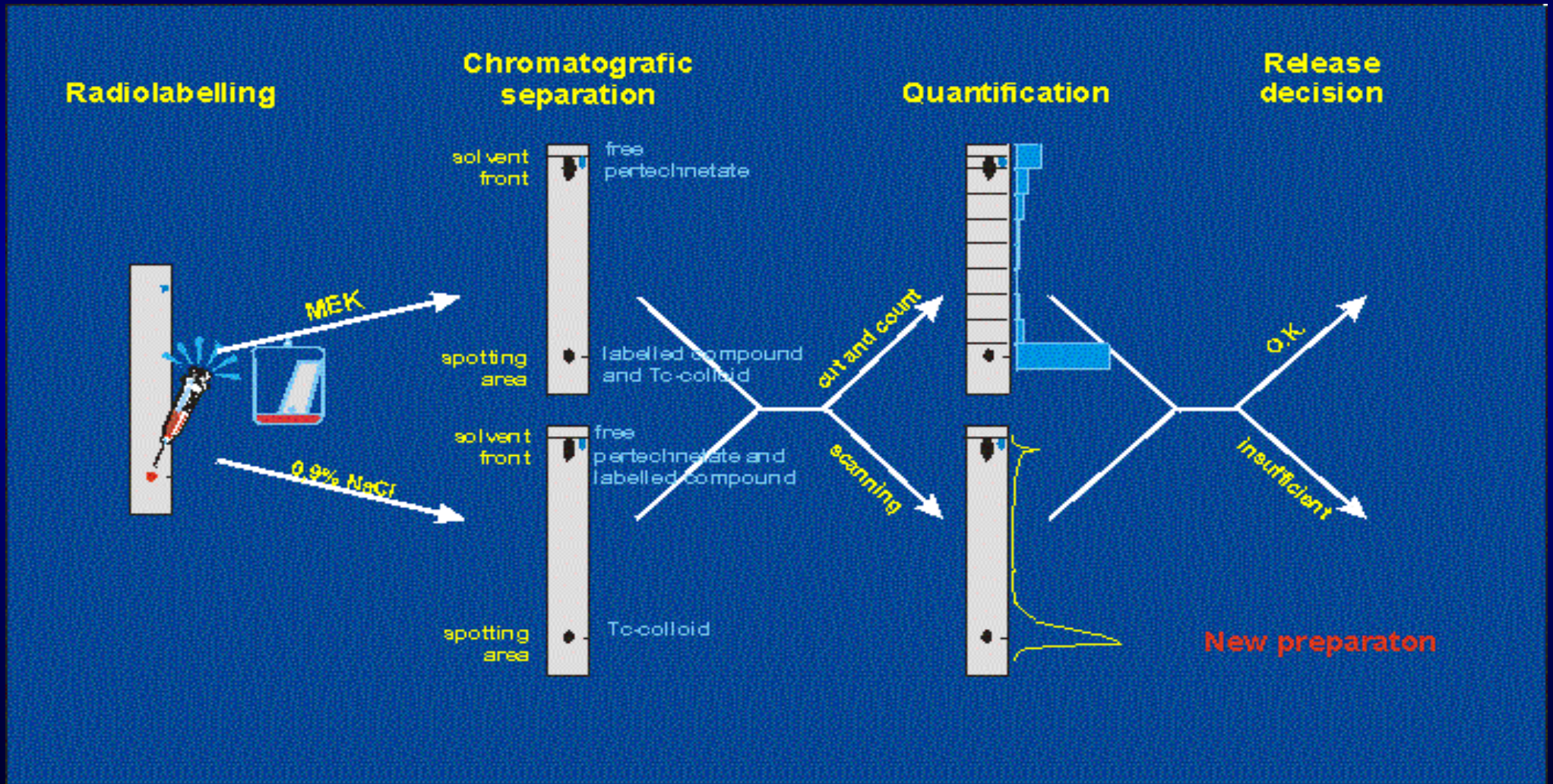


Control of radiochemical purity can be done by simple and rapid procedures



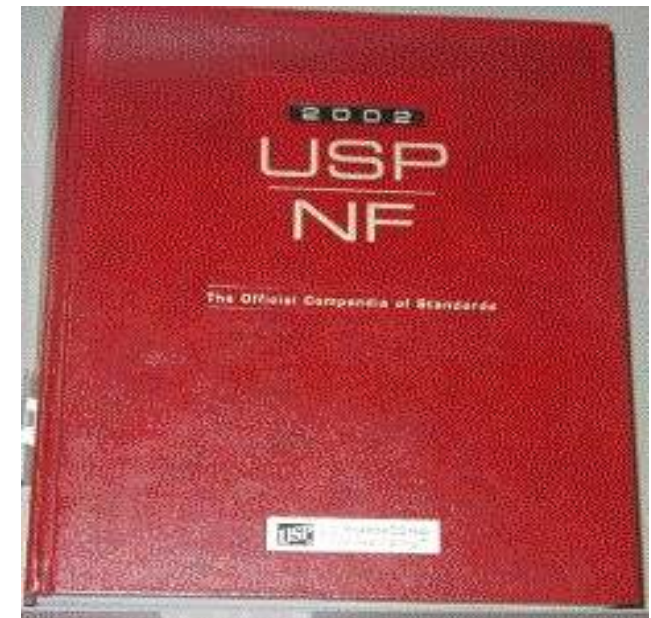
Solvent migrates upward on chromatographic strip by capillarity and separates different components

QC procedure of the radiolabelled kit in the hospital



Radiopharmaceuticals in pharmacopoeias

- requirements and analytical methods for identity, level of impurities (chemical, radiochemical, radionuclidic), residual solvents, sterility, absence of endotoxins, radioactivity, specific activity, storage
- **no description of methods to assure correct handling in Ph. Eur.**
- **USP 25**, Chapter 823 : *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography – Compounding*



Medycyna Nuklearna

Badania, przy wykonywaniu których, wprowadza się substancje promieniotwórcze do wnętrza ustroju ludzkiego, wiążą się ze znacznie wydłużoną ekspozycją osoby badanej na promieniowanie jonizujące → wymaga to zastosowania radioizotopów o jak najmniejszej radiotoksyczności (krótkie $t_{1/2}$, od kilku do kilkudziesięciu godz.), emitujących promieniowanie γ o energii do 600keV



Dzięki uprzejmości doc dr hab. med. Alicji Hubalewskiej-Dydejczyk



Unikać należy badań niepotrzebnych !



Każde zbędne badanie jest szkodliwe !



Ekspozycja na promieniowanie

| Ekspozycja na działanie promieniowania | Rodzaj badania | Radioizotop (radiofarmaceutyk) | Dawka [MBq] | Efektywny równoważnik dawki [mSv] |
|----------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| mała (<2 mSv) | Scyntygrafia wentylacyjna płuc | ^{99m}Tc -DTPA, ^{133}Xe , ^{81m}Kr | 10 | 0,1 |
| | Scyntygrafia tarczycy | [^{99m}Tc]-nadtechnecjan | 80 | 0,1 |
| | Renoscyntygrafia | ^{131}I -hipuran | 12 | 0,7 |
| | Scyntygrafia perfuzyjna płuc | ^{99m}Tc -EC | 180 | 0,9 |
| | | | ^{99m}Tc -mikrosfery | 110 |
| średnia (2-10 mSv) | Scyntygrafia perfuzyjna mózgu | ^{99m}Tc -HMPAO | 750 | 2,2 |
| | Scyntygrafia wątroby | ^{99m}Tc -koloid | 180 | 2,5 |
| | Scyntygrafia perfuzyjna serca | ^{99m}Tc -MIBI | 900 | 3,0 |
| | Cholescyntygrafia | ^{99m}Tc -HEPIDA | 140 | 3,4 |
| | Scyntygrafia kości | ^{99m}Tc -MDP | 750 | 6,0 |
| | Wentrykulografia izotopowa | ^{99m}Tc -erytrocyty | 900 | 7,2 |
| | Immunoscyntygrafia | ^{99m}Tc -przeciwciała | 550 | 7,2 |
| | Scyntygrafia szpiku | ^{99m}Tc -nanokoloid | 550 | 7,8 |
| duża (>10 mSv) | Immunoscyntygrafia | ^{131}I -przeciwciała | 80 | 16,8 |
| | Scyntygrafia perfuzyjna serca | ^{201}Tl | 80 | 18,4 |
| | Scyntygrafia znakowanymi trombocytami | ^{111}In -trombocyty | 40 | 28,0 |
| | Scyntygrafia tarczycy | ^{111}In -trombocyty | 2 | 30,0 |
| | Immunoscyntygrafia | ^{131}I -przeciwciała | 130 | 34,0 |
| | Lokalizacja ognisk zapalnych | ^{131}I -granulocyty | 75 | 45,0 |
| | | | | |



Ekspozycja na promieniowanie

Stosowanie źródeł promieniotwórczych w leczeniu niektórych chorób

warunkiem skuteczności terapii izotopowej jest uzyskanie dostatecznie dużej dawki promieniowania zaabsorbowanego w tkance zmienionej patologicznie, która ma być poddana naświetlaniu, przy możliwie najmniejszej ekspozycji innych tkanek i narządów- głównie radioizotopy emitujące promieniowanie β , które cechuje mała przenikliwość.

| Izotop | Rodzaj emitowanego promieniowania | Maksymalna energia [MeV] | Zasięg w wodzie [mm] | Okres Półrozpadu [dni] |
|-------------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------|------------------------|
| | | Dla promieniowania β | | |
| ³² P | β^- | 1,71 | 8,7 | 14,3 |
| ⁶⁷ Cu | β^- , γ | 0,58 | 2,2 | 2,58 |
| ⁸⁹ Sr | β^- | 1,49 | 8,0 | 50,5 |
| ⁹⁰ Y | β^- | 2,28 | 12,0 | 2,67 |
| ¹³¹ I | β^- , γ | 0,61 | 2,4 | 8,04 |
| ¹⁵³ Sm | β^- , γ | 0,80 | 2,5 | 1,95 |
| ¹⁶⁹ Er | β^- , γ | 0,34 | <2 | 9,30 |
| ¹⁸⁶ Re | β^- , γ | 1,07 | 3,6 | 3,77 |



Aparatura

- ❖ **Scyntygraf** – skaner – początek lat 50-tych - **historia**



Aby uzyskać wiarygodny obraz rozmieszczenia radioznacznika w ustroju, należy zapewnić, aby w danym momencie do detektora docierało promieniowanie z jak najmniejszego pola badanego obiektu – stosuje się kolimatory ogniskujące.

Użycie scyntygrafu było możliwe wyłącznie gdy stosowany radiofarmaceutyk miał wolny metabolizm i nie przemieszczał się istotnie w czasie badania.

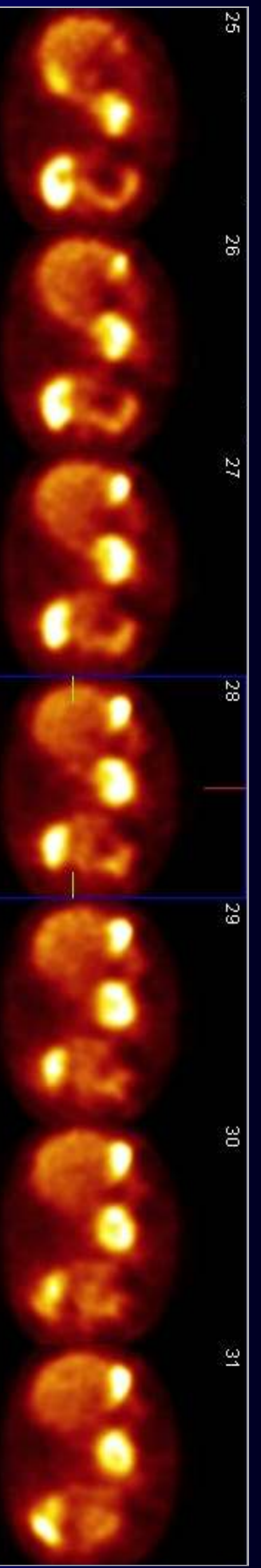


Aparatura



- gammakamery planarne – analogia do rtg. przeglądowego – superimpozycja
- gammakamery rotujące (SPECT) – analogia do tomografii komputerowej – badanie warstwowe
tomografia emisyjna pojedynczego fotonu – *Single Photon Emission Computed Tomography* – obrazowanie cienkich warstw narządów miękkich w drodze obrotu głowicy (głowic) wokół ciała pacjenta
- rekonstrukcja obrazu – FBP/ITW; zdolność rozdzielcza < 5 – 7 mm



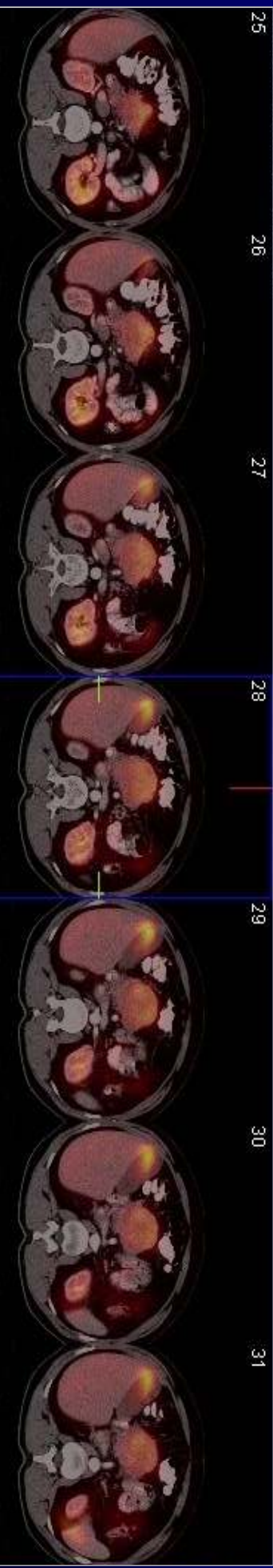


Row B - Arterial Phase 5.0 B31f



Hynic Tomo po 4h [Transformed Object]

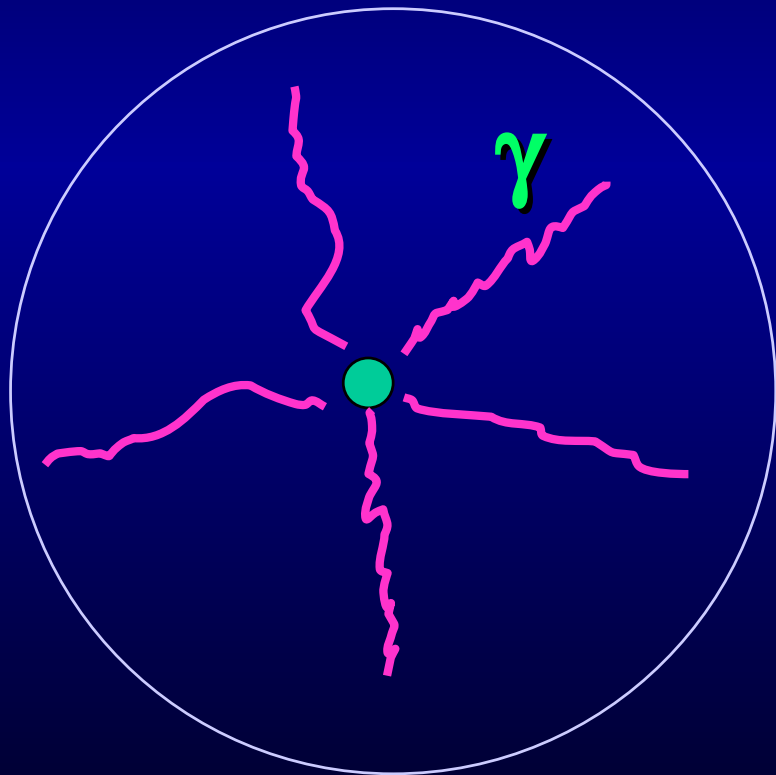
Row C - Arterial Phase 5.0 B31f



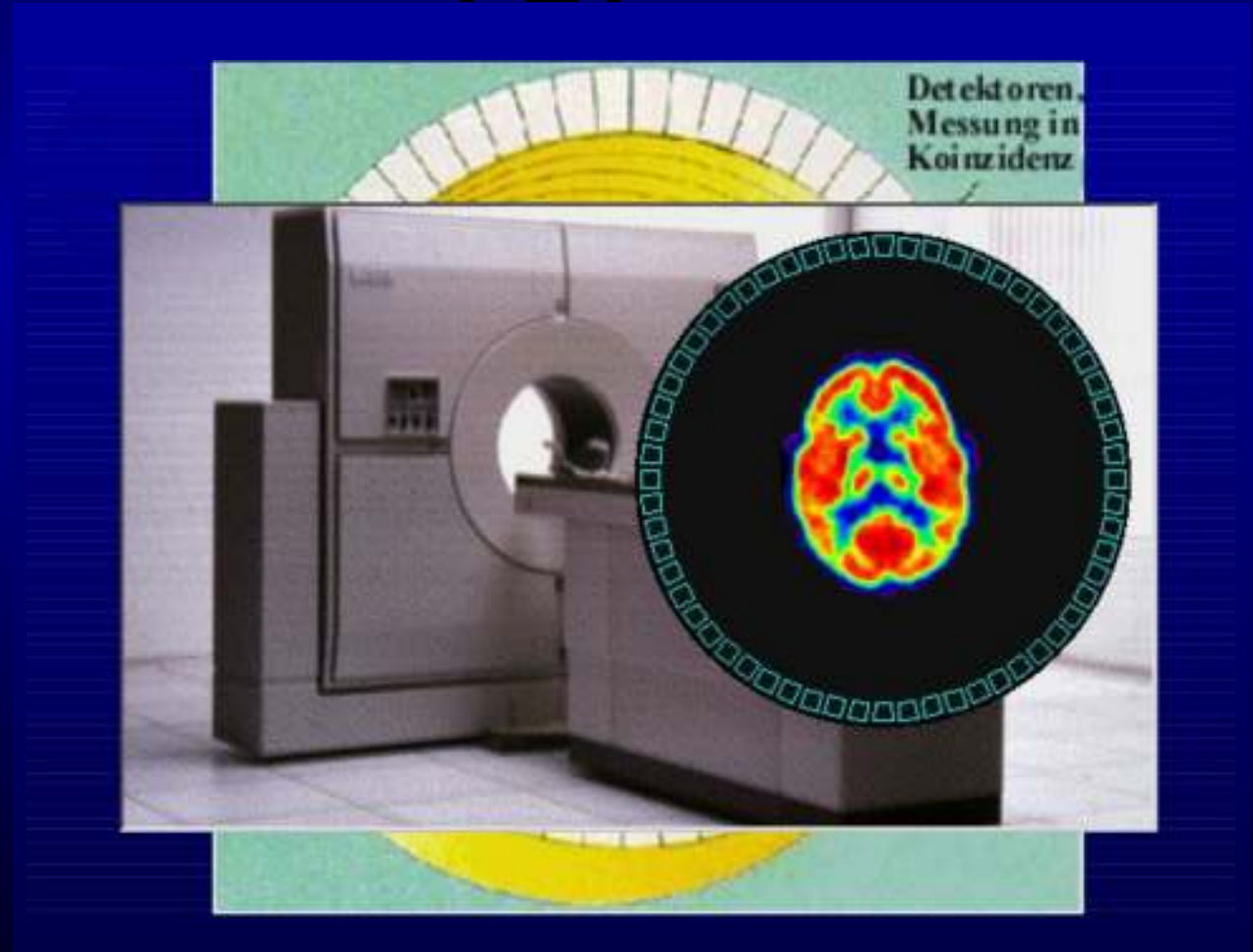


Techniki obrazowania przestrzennego w medycynie nuklearnej

SPECT



PET





Pozytonowa Tomografia Emisyjna

urządzenia hybrydowe
= FUSION PET

★ PET/CT

★ PET/MRI



Biograph



Discovery LS¹⁶



Dzięki uprzejmości doc dr hab. med. Alicji Hubalewskiej-Dydejczyk

Radioizotopowa diagnostyka topograficzna i czynnościowa



Badanie polega na podaniu choremu substancji (ligandu) znakowanego odpowiednim radioizotopem (radiofarmaceutyku) i na określeniu rozkładu radioaktywności w wybranym narządzie.



Radiofarmaceutyki: charakteryzują się szczególnymi - wybranymi właściwościami farmakodynamicznymi → swoiste gromadzenie radiofarmaceutyku w danym narządzie zależy od określonej funkcji tego narządu.



Radioizotopowa diagnostyka topograficzna i czynnościowa



Zakres obrazowania

- wszelkie narządy i układy organizmu, poza:
- okiem (z wyjątkami)
- uchem (z wyjątkami)
- narządami płciowymi u kobiet (również wyjątki)
- ok. 150 typów badań RI, 50 w standardzie
- \pm nieskończoność w badaniach naukowych

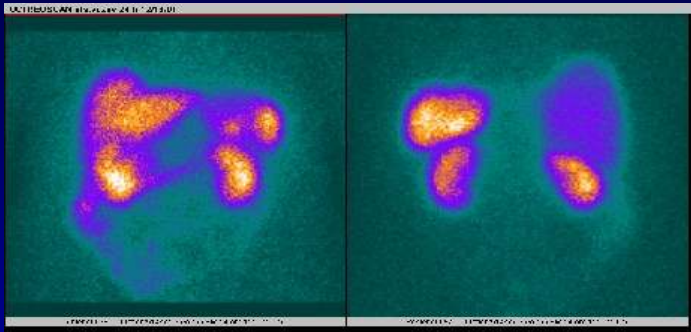


Zakres terapii

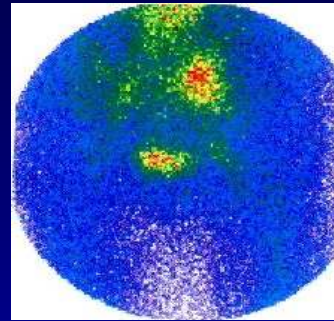
- głównie tyreologia + onkologia



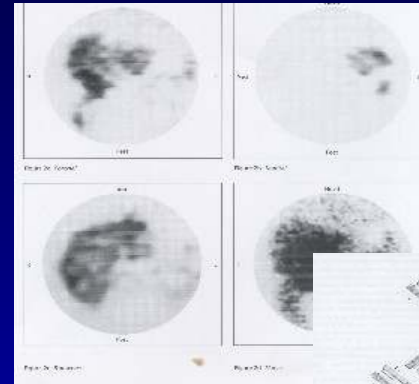
Badania statyczne



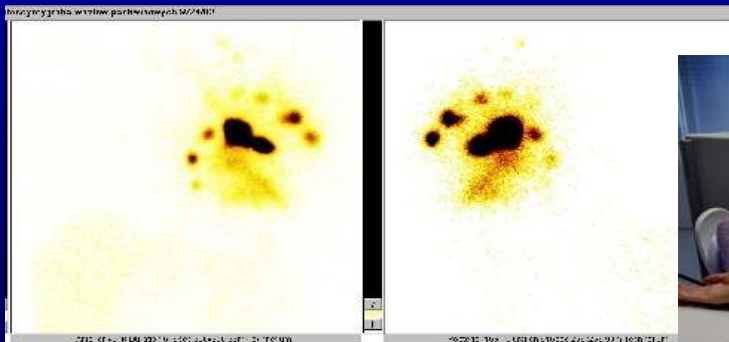
^{111}In - Ocreoscan



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

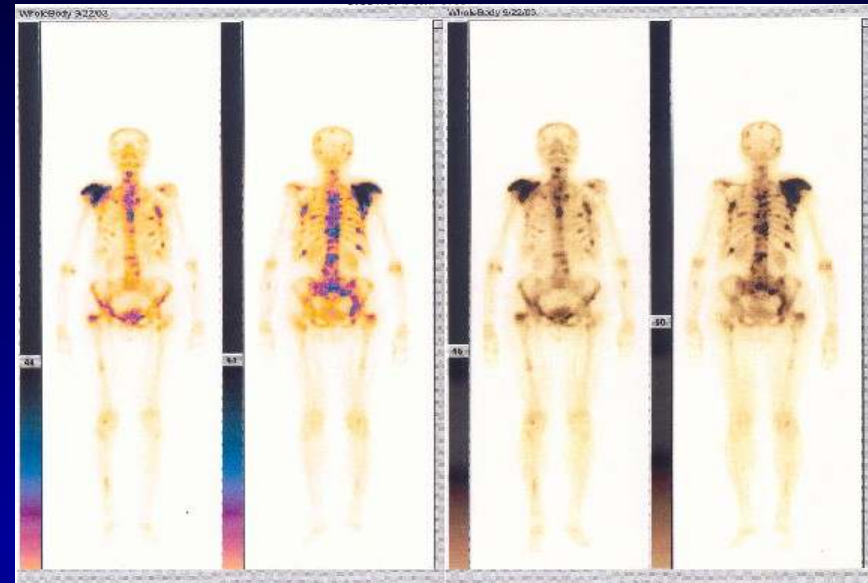


$^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Immu 4
przeciwciało
monoklonalne
przeciwko antygnowi
CEA

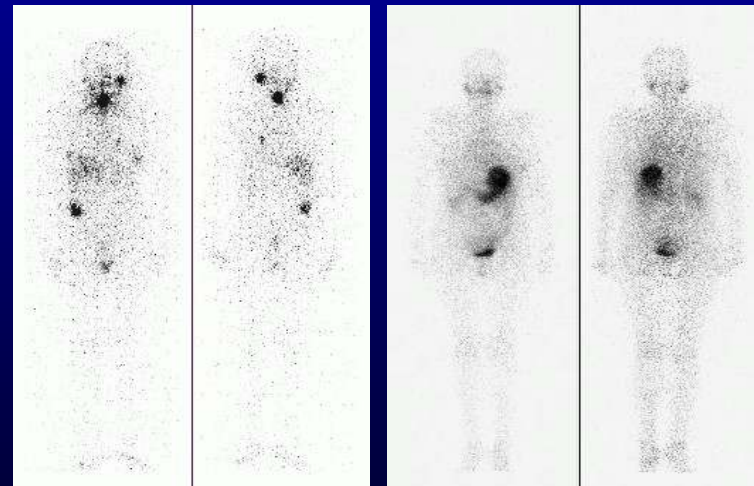


BADANIE STATYCZNE – iniekcja znacznika przed badaniem; badanie głównie (nie wyłącznie) morfologiczne – scyntygrafia tarczycy, wątroby, kości etc. ale i funkcji: scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego, tomograficzne badanie przepływu mózgowego

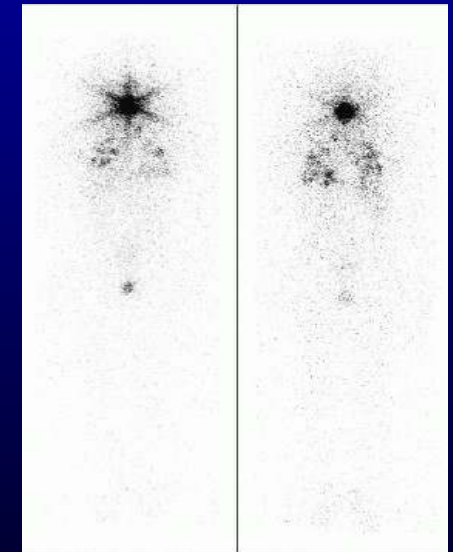
Badania statyczne



Malignant pheochromocytoma



Rak brodawkowaty tarczycy przed i po leczeniu ^{131}I

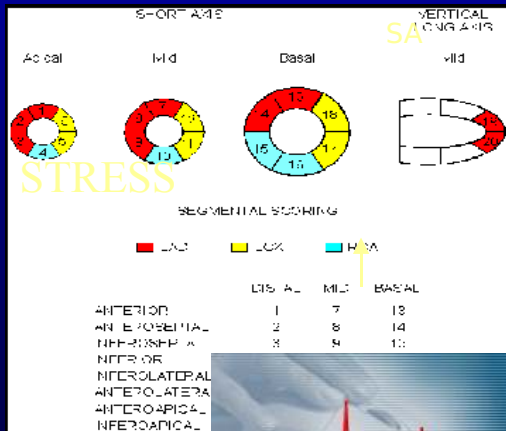
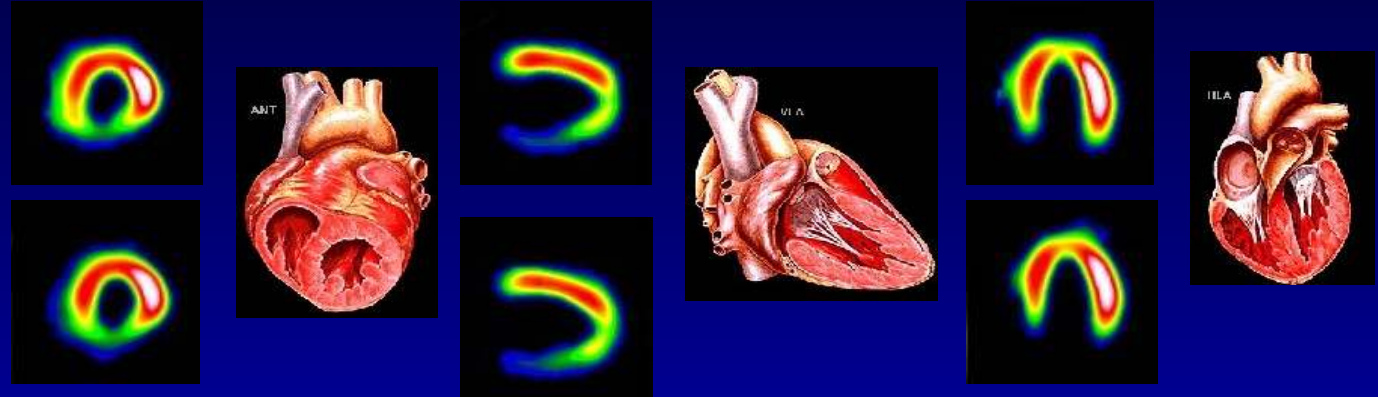
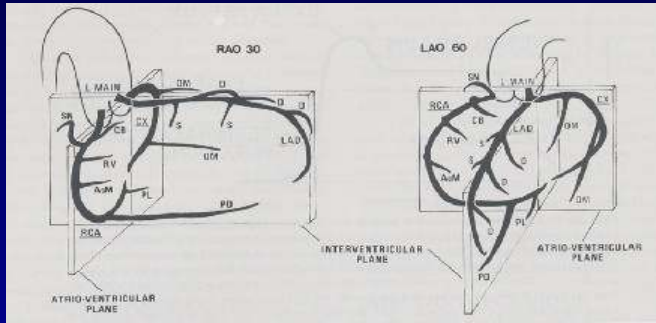


Rak pęcherzykowy

Scyntygrafia całego ciała

Dzięki uprzejmości doc dr hab. med. Alicji Hubalewskiej-Dydejczyk

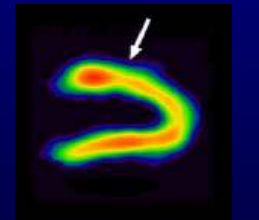
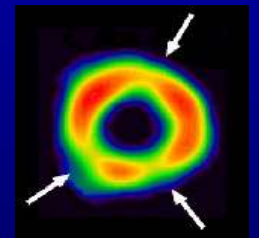
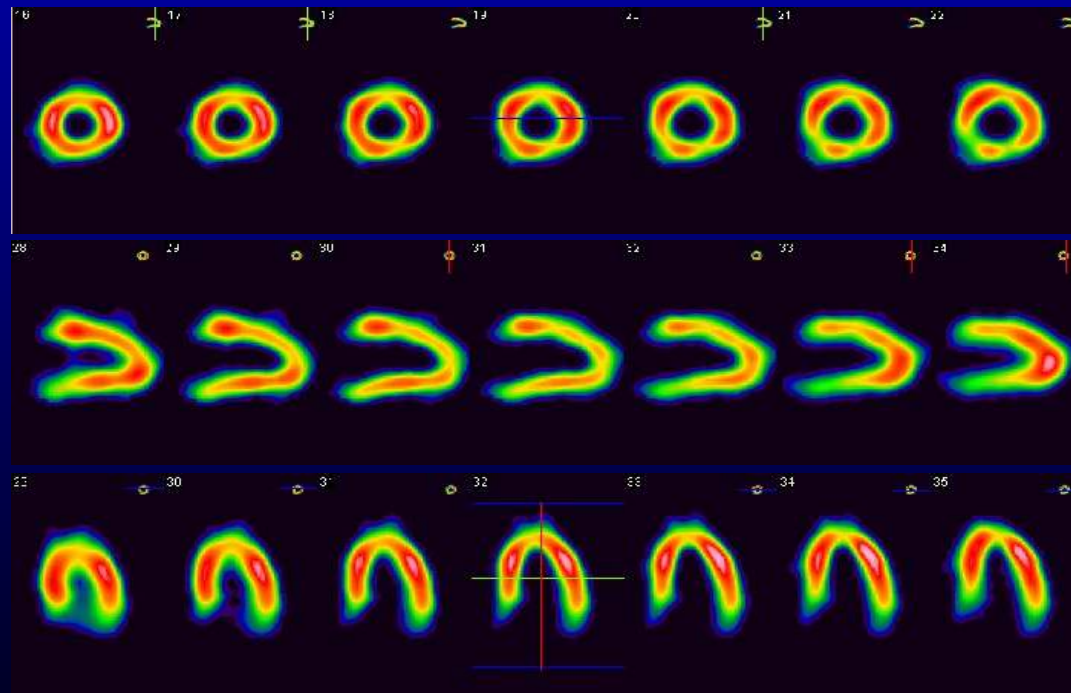
Badania statyczne



REST



GATED - SPECT

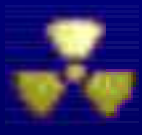




Badania

Badanie statyczne – iniekcja znacznika przed badaniem; badanie głównie (nie wyłącznie) morfologiczne – scyntygrafia tarczycy, wątroby, kości etc. ale i funkcji: scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego, tomograficzne badanie przepływu mózgowego

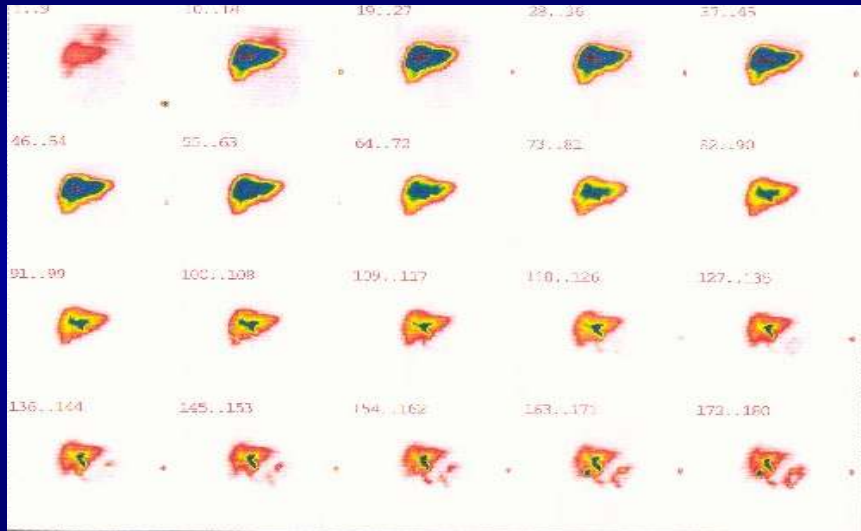
Badanie dynamiczne – iniekcja znacznika na początku badania i rozciągnięta w czasie rejestracja akumulacji i wydzielania / wydalania radioznacznika; badanie głównie (ale nie wyłącznie) czynnościowe – renoscyntygrafia, cholescyntygrafia, 3F sc. kości



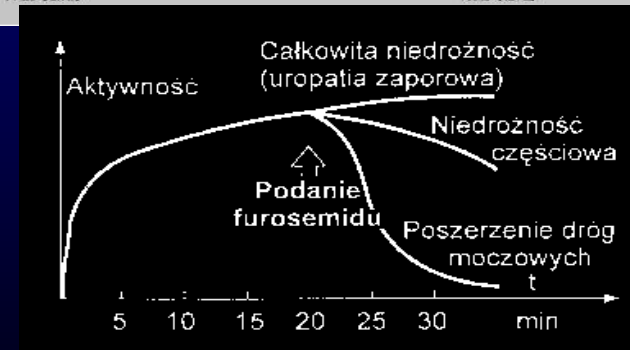
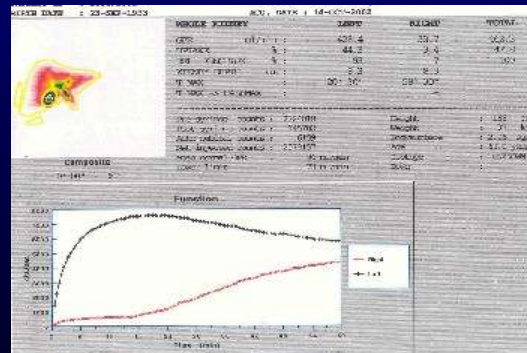
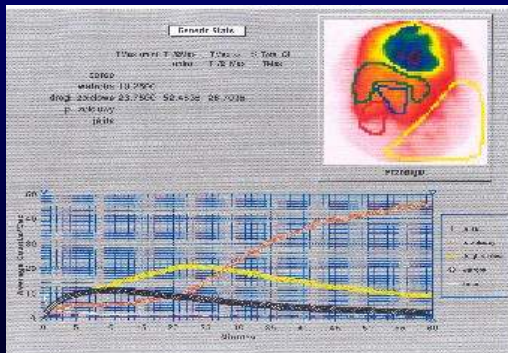
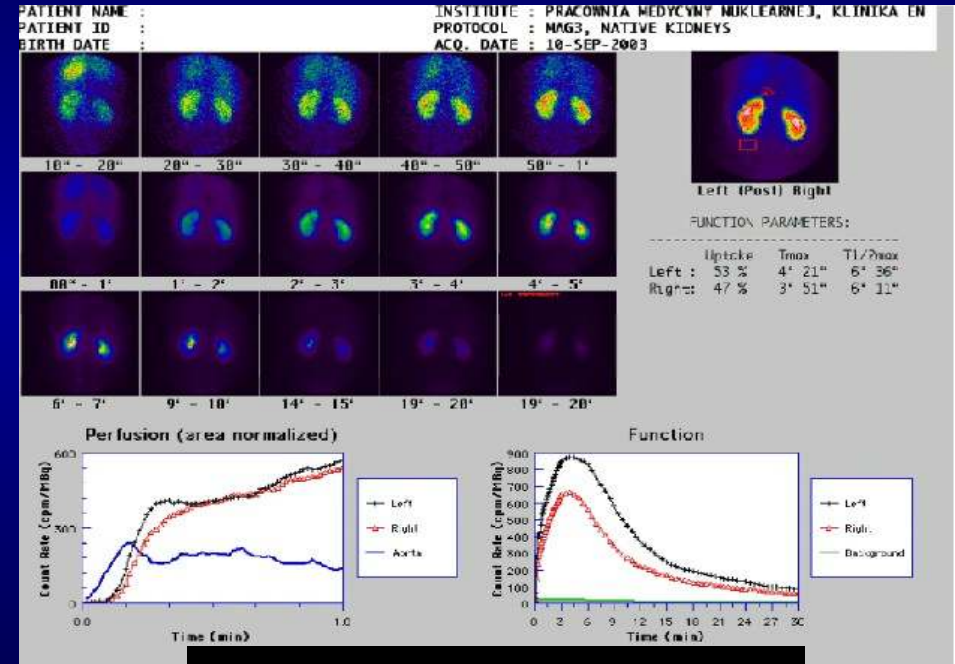


Badania dynamiczne

Scyntygrafia dynamiczna wątroby



Renoscyntygrafia

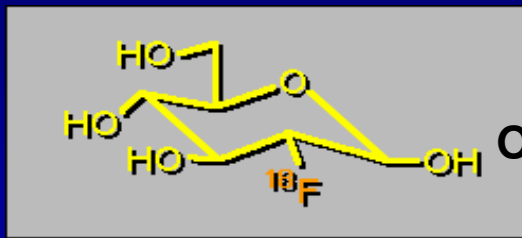




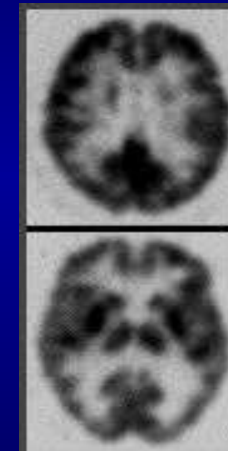
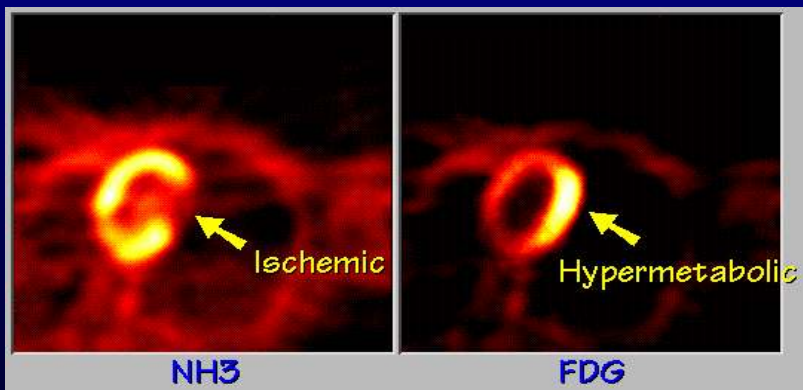
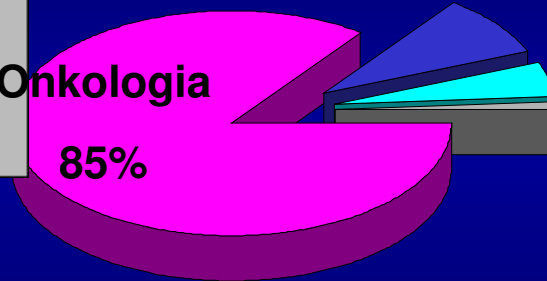
Badania metaboliczne

Najczęściej używanymi radioizotopami w technice PET są podstawowe pierwiastki wchodzące w skład organizmu ludzkiego takie jak węgiel, azot i tlen reprezentowane przez ich β^+ promieniotwórcze izotopy ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O oraz ^{18}F .

PET



Onkologia
85%



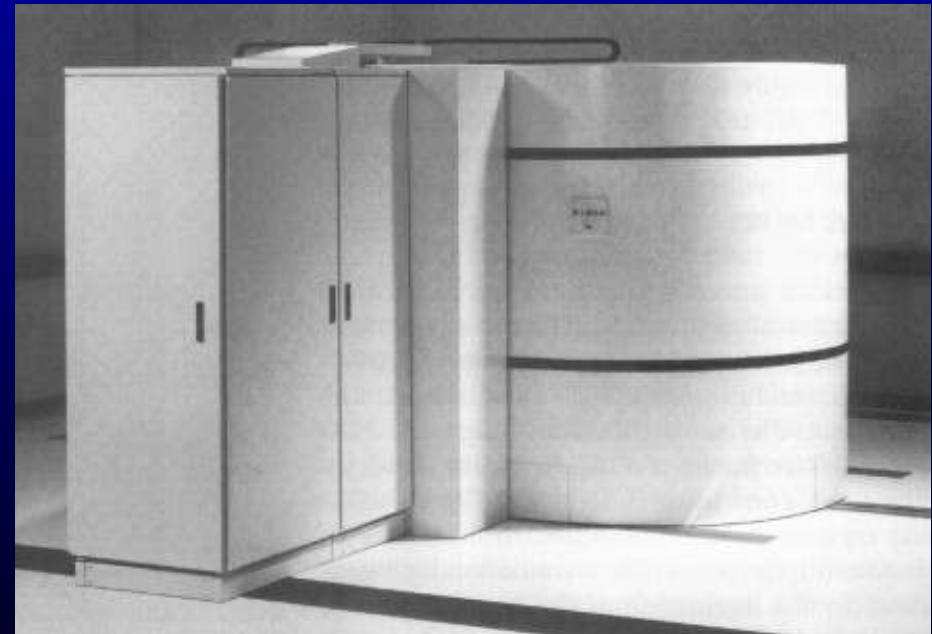
FDG-PET – w chorobie Parkinsona - obraz prawidłowy



F-DOPA-PET – widoczny spadek syntezy dopaminy

Izotopy stosowane w PET

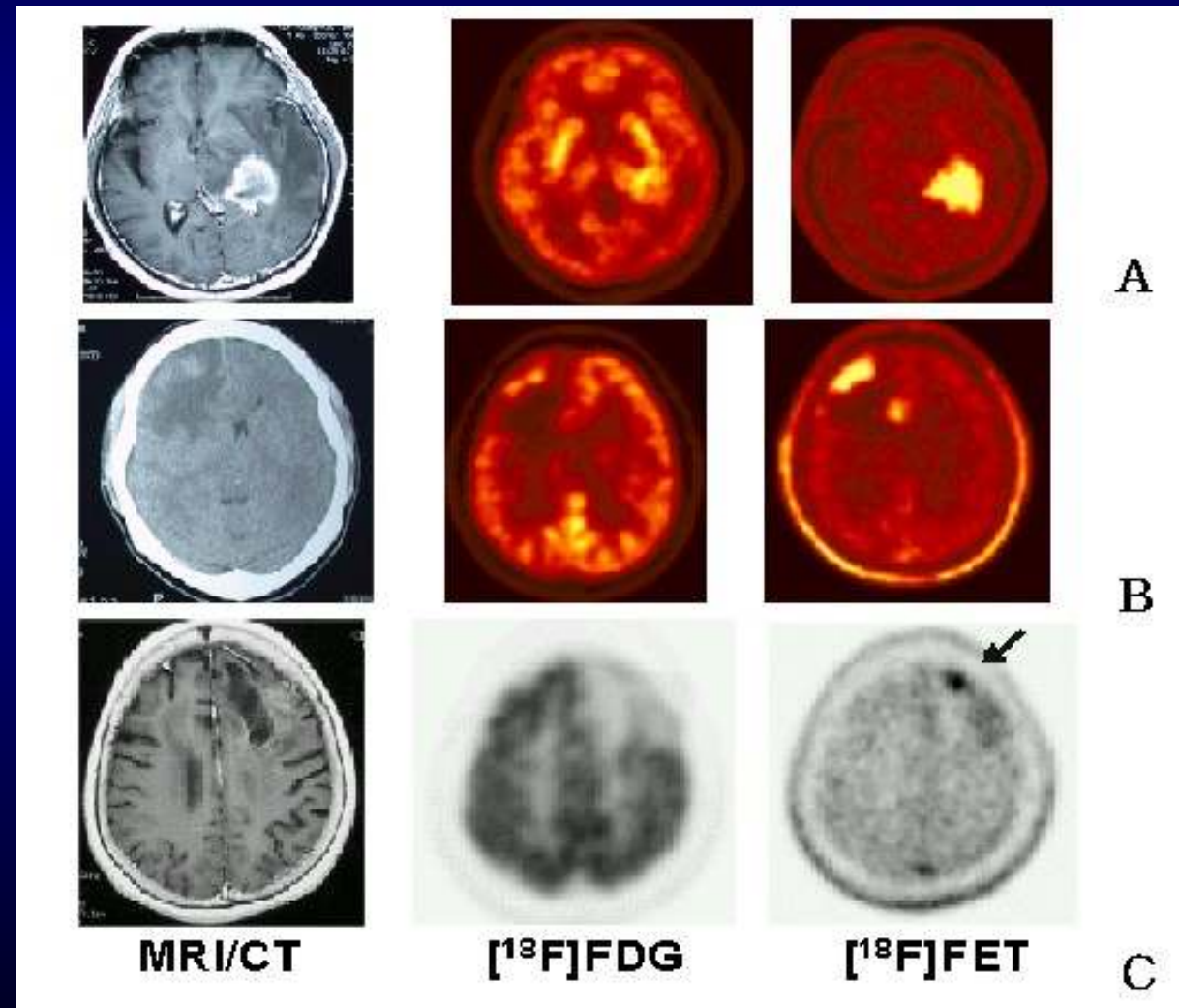
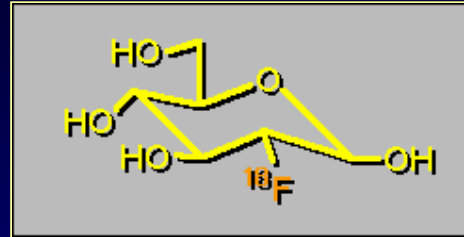
- ^{18}F – $T_{1/2}$ 110 min
- ^{13}N – 10 min
- ^{11}C – 20 min
- ^{15}O – 2 min
- ^{124}I
- ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{64}Cu
- ^{76}Br , ^{77}Br
- $^{94\text{m}}\text{Tc}$
- ^{68}Ga (generator)
- ^{86}Y





¹⁸F

- **FDG – glukoza**
- **FLT – tymidyna**
- **FES – estradiol**
- **FLM – metionina**
- **FMISO – misonidazol**
- **FDO – dopa**
- **FCH – cholina**
- **FET – tyrozyna**
- **FDHT – testosteron**
- **¹⁸F**



| | | |
|------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| [C-11]choline | [O-15]Water (H2O) | [C-11]cocaine |
| [C-11]methylpiperidiny propionate | [Rb-82]Rb+ | [C-11]methylphenidate |
| [C-11]neostigmine | [C-11]CO | [C-11]naphthyltropane analogues |
| [C-11]methylyohimbine | [O-15]CO | [C-11]SCH-20098 |
| [C-11]yohimbine | [F-18]fluoride | [F-18]fluoropropyl SCH 38548 |
| [C-11]alpha-methyl-tryptophan | [C-11]arachidonic acid | R-[C-11]SKF 82957 |
| [C-11]methionine | [F-18]FBT | [C-11]FLB 457 |
| [C-11]tyrosine | [C-11]NNC 112 | [C-11]raclopride |
| [F-18]fluoro-L-m-tyrosine | [C-11]SCH 23390 | [F-18]fallypride |
| cis-4-[F-18]fluoroproline | [C-11]SCH-20098 | [F-18]FCP |
| [F-18]16beta-fluoro-5alpha-DT | [F-18]fluoropropyl SCH 38548 | [F-18]fluoroethylspiperone |
| [F-18]desflurane | R-[C-11]SKF 82957 | [F-18]Fluoropropylepidepride |
| [F-18]halothane | [C-11]FLB 457 | [F-18]loxipride |
| [F-18]isoflurane | [C-11]raclopride | [F-18]N-allyl-5-fluoroPP |
| [F-18]fluorocaptopril | [F-18]fallypride | [F-18]NCQ-15 |
| [C-11]carazolol | [F-18]FCP | [F-18]spiperone |
| [F-18]fluorocarazolol | [F-18]fluoroethylspiperone | N-[C-11]methylspiperone |
| [C-11]CO2 | [F-18]Fluoropropylepidepride | [F-18]-O-methyl-fluoro-DOPA |
| [C-11]methane | [F-18]loxipride | 6-[F-18]fluoro-L-DOPA |
| [Cu-64]PTSM | [F-18]N-allyl-5-fluoroPP | [C-11]CFT |
| [F-18]fluoromethane | [F-18]NCQ-15 | [C-11]cocaine |
| [F-18]hydroxyapatite microspheres | [F-18]spiperone | [C-11]methylphenidate |
| [K-38]K+ | N-[C-11]methylspiperone | [C-11]naphthyltropane analogues |
| [N-13]Ammonia (NH3) | [F-18]fluorodopamine | [C-11]phenyltropane analogues |
| [N-13]nitrogen(N2) | [F-18]-O-methyl-fluoro-DOPA | [C-11]RTI 32 |
| [Ne-19]Ne | 6-[F-18]fluoro-L-DOPA | [F-18]CFT |
| [O-15]butanol | [C-11]CFT | [F-18]FECNT |
| [O-15]CO2 | | [F-18]fluorococaine |
| O-15]Water (H2O) | | |
| [Rb-82]Rb+ | | |
| [C-11]CO | | |
| [O-15]CO [| | [F-18]FPCIT |



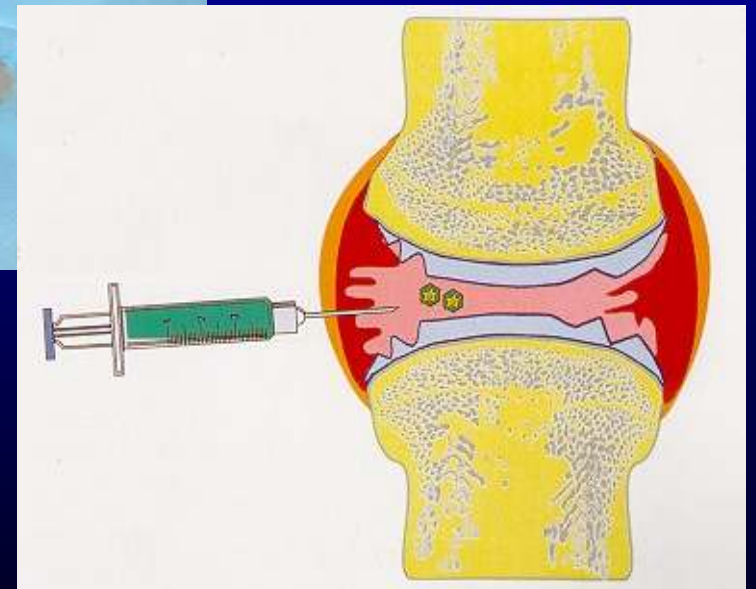
Terapia

Przydatność kliniczną wykazują tylko takie związki, które zdecydowanie intensywniej gromadzą się w tkance docelowej niż w otoczeniu. Szybkość wychwytu jest ważnym czynnikiem zmniejszającym ekspozycję całego ciała. Najogólniej radioizotop może gromadzić się:

- § wewnątrz komórki, np. [^{131}I]- jodek sodu w tarczycy,
- § na powierzchni komórek,
- § przez adsorpcję pozakomórkową, np. [^{32}P]-fosforan, [^{89}Sr] – strontu chlorek w kościach,
- § Przez bezpośrednie podanie koloidów znakowanych (^{32}P , ^{90}Y) do jam stawowych lub jam ciała.

ZASTOSOWANIE RADIOIZOTOPÓW W LECZENIU CHORÓB ZAPALNYCH STAWÓW

Radiosynowektomia
izotopowa
(Radiosynoviorthesi



RADIOFARMACEUTYKI STOSOWANE W RSO

POŁĄCZENIE



① β -EMITERÓW

② CZĄSTECZEK KOLOIDU

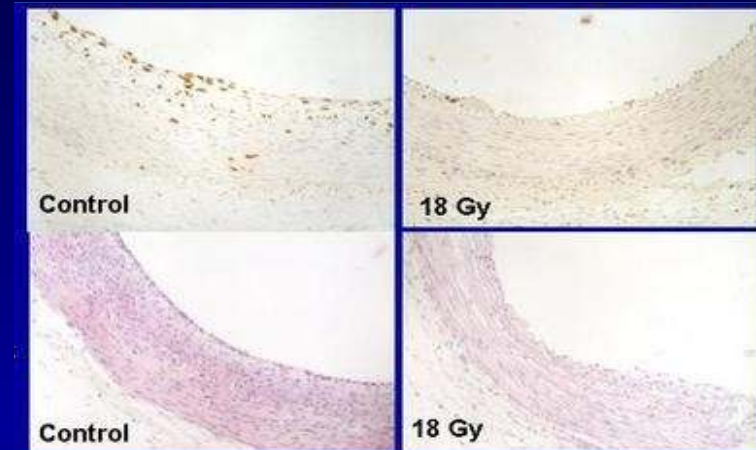
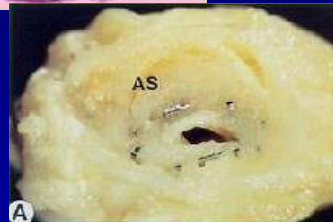
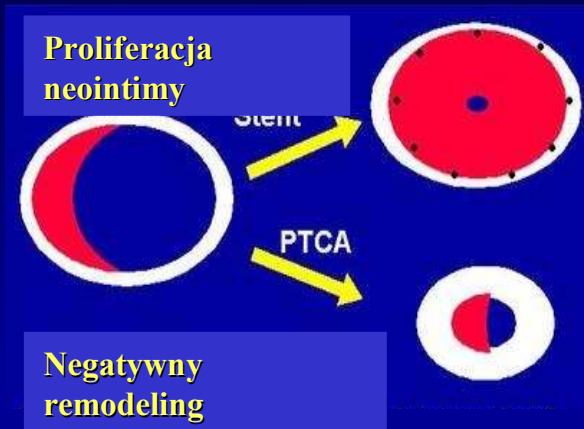
Dzięki uprzejmości Dr K.Totha

CHARAKTERYSTYKA RADIOIZOTOPÓW

| | Erb - 169 | Ren - 186 | Itr - 90 |
|------------------------------------------------|-----------|------------------|----------|
| T $\frac{1}{2}$ (dni) | 9,5 | 3,7 | 2,7 |
| Promienio- wanie | β | β γ | β |
| Max energia β (MeV) γ (keV) | 0,34 | 0,98 137 | 2,26 |
| śr. wielkość cząsteczki nm | Około 10 | 5-10 | Około 10 |
| Śr. zasięg (max) mm | 0,3 (0,7) | 1,2 (3,6) | 3,6 (11) |

Dzięki uprzejmości Dr K.Totha

Restenoza po zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej



8 dni

6 tyg.

- Restenoza w stencie – proliferacja neointymy
- Restenoza po plastyce balonowej – ujemny remodeling oraz niewielka proliferacja neointymy

• Promieniowanie (beta , gamma) jest silnym inhibitorem podziałów komórek SMC oraz induktorem apoptozy.

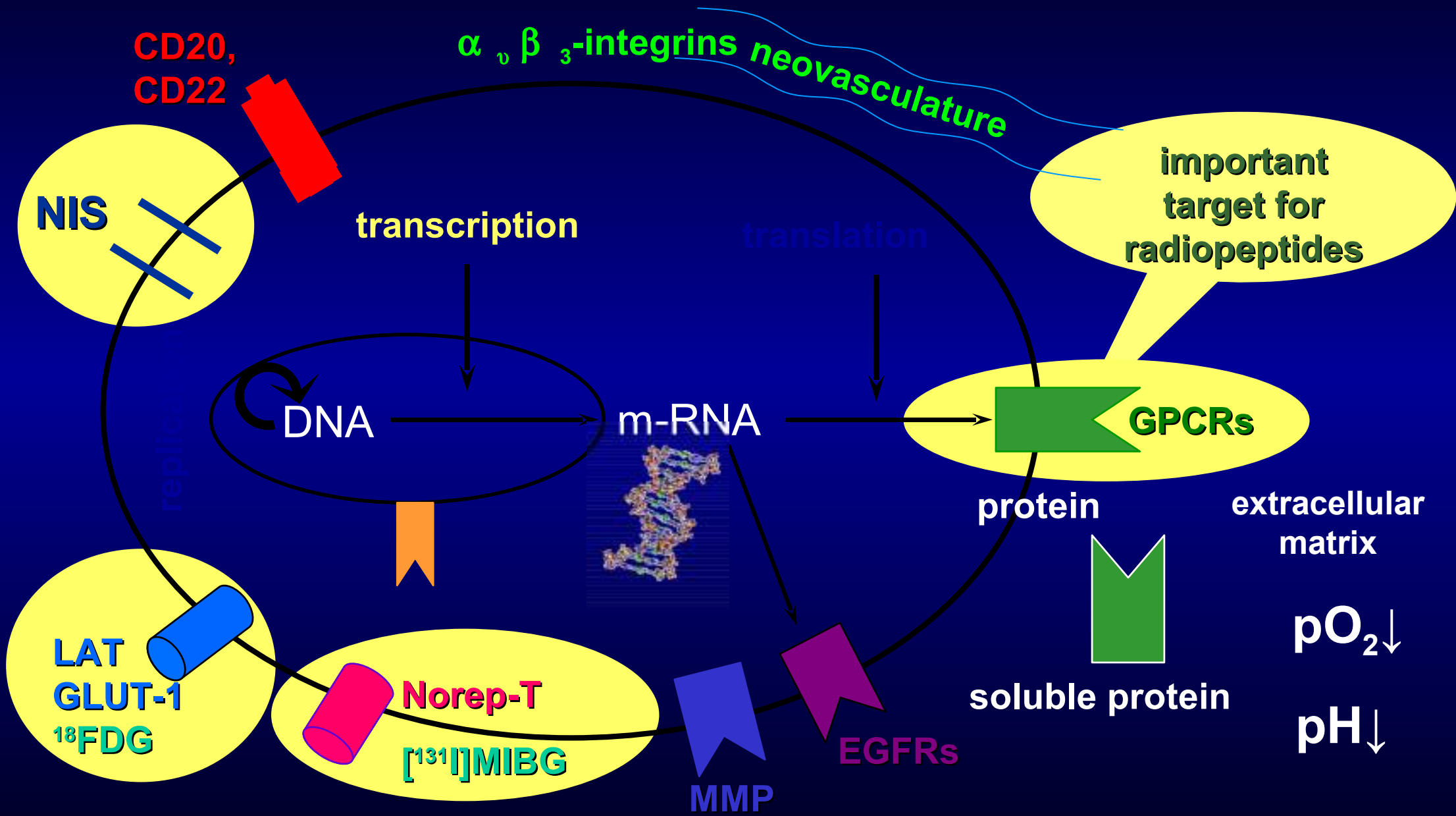
• Aby efekt leczniczy był optymalny, cały segment uszkodzonego naczynia powinien być napromieniowany

25 - 33% pacjentów wymaga ponownej rewaskularyzacji pomimo optymalnego wykonania zabiegu IBT

Podział radiofarmaceutyków

- Radiofarmaceutyki których, biodystrybucja zależna jest od ich właściwości fizykochemicznych
 - Radiofarmaceutyki, których biodystrybucja zależna jest od ich oddziaływania biologicznego np. wiązania z receptorem

Potential Targets for Molecular Imaging and Targeted Therapy in Cancer



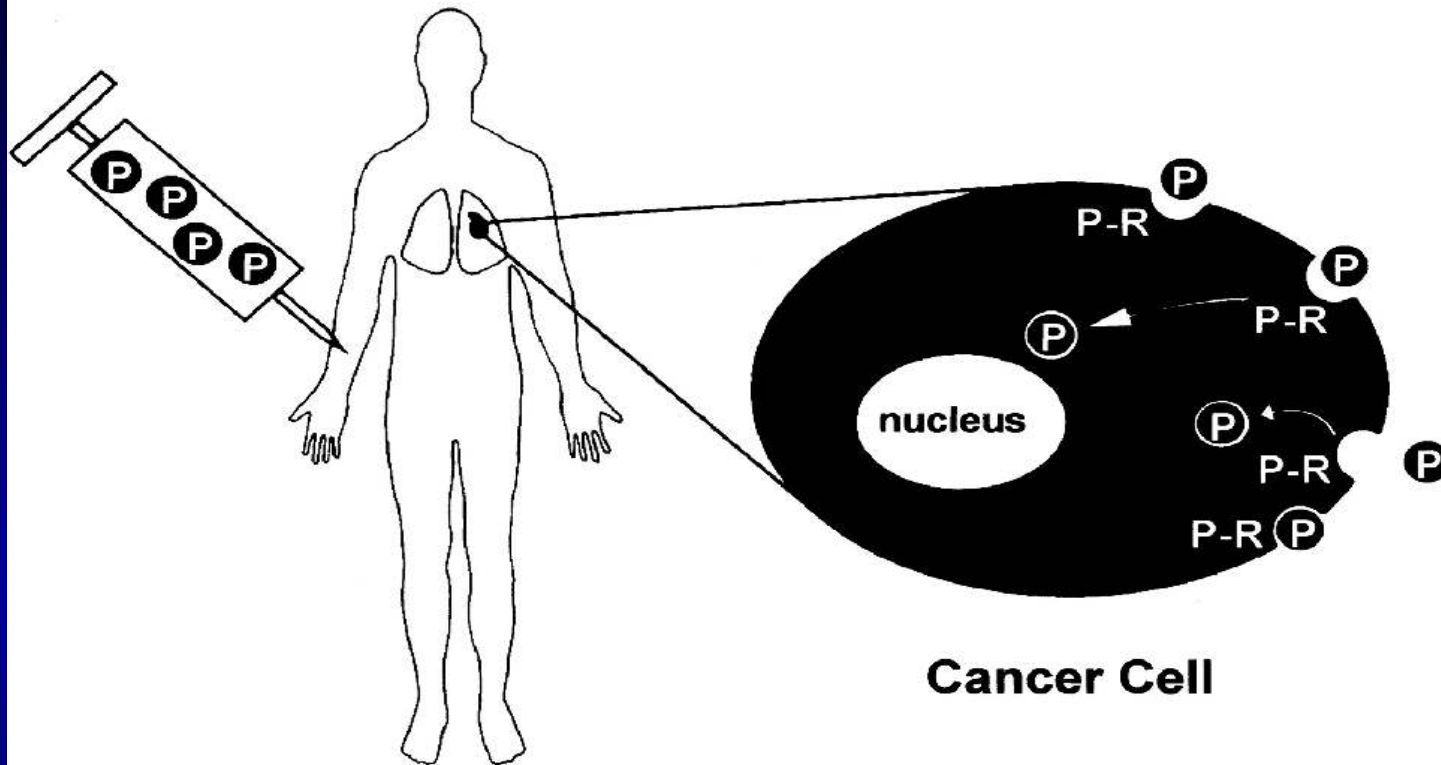
Courtesy H.R.Maecke, Basel

Receptory komórkowe, białka-G (GPCRs)

Receptory komórkowe (GPCRs) są dogodnym celem dla nowych radioznaczników

- Występują w znacznej gęstości w wielu typach nowotworów.
 - Receptory znajdujące się na błonie komórkowej są łatwo dostępne.
 - Receptory te internalizują umożliwiając transport znacznika w obręb komórki.
- ➔ **Koniugaty chelat-peptide znakowane radioizotopami mogą być idealnymi nośnikami zarówno w diagnostyce i terapii izotopowej.**

Peptide Receptor Targeting of Cancer



Zasada wiązania się peptydu z receptorem komórki nowotworowej *in vivo*.

Znaczy izotopem peptyd (P) podany pacjentowi iv ulega dystrybucji w całym organizmie. Jeśli pacjent ma nowotwór z komórek wykazujących ekspresję receptorów właściwych dla radiopeptydu (P-R) to radiopeptyd zwiąże się z tymi receptorami, wniknie do wnętrza komórki razem z receptorem (strzałki) i tam zgromadzi się radioaktywny izotop. Obraz całego ciała uzyskany przy pomocy gamma-kamery wykryje radioaktywność zgromadzoną w guzie, podczas gdy radioaktywność z całego organizmu (nie związana z nowotworem) zostanie szybko usunięta poprzez nerki.

Somatostatyna

SRIF (Somatotropin Release Inhibiting Factor)

Neuropeptyd po raz pierwszy wyizolowany z podwzgórza, SRIF, składa się z dwóch cyklicznych peptydów, (SS 14) i (SS 28)

ASPECTS OF HYPOTHALAMIC REGULATION OF THE PITUITARY GLAND WITH MAJOR EMPHASIS ON ITS IMPLICATIONS FOR THE CONTROL OF REPRODUCTIVE PROCESSES

Nobel Lecture, 8 December, 1977

by
ANDREW V. SCHALLY

Veterans Administration Hospital and Tulane University School of Medicine,
New Orleans, Louisiana, U.S.A.

I am profoundly grateful for the great honor which has been bestowed upon me in recognition of my research efforts. It is a privilege for me to give an account of my search for the hypothalamic regulatory hormones. Since my work on the hypothalamus has extended over 23 years, it will be necessary to give a somewhat simplified version of it and omit reference to studies which did not contribute directly to my main objective, that is, demonstration of hormonal activity in hypothalamic extracts and the purification, isolation, determination of the structures of hypothalamic hormones and their testing in biological and clinical settings. Also, in order to avoid significant overlapping with Dr. Guillemin's lecture, I will concentrate primarily on the LH-releasing hormone (LH-RH).

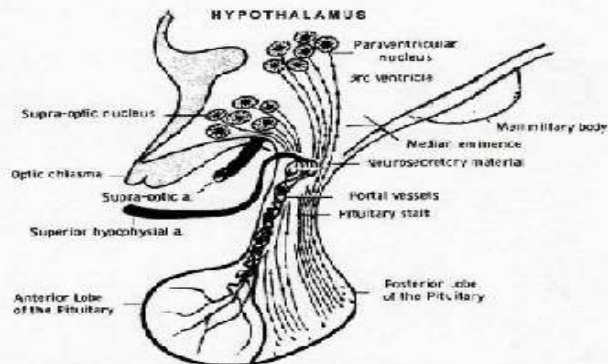
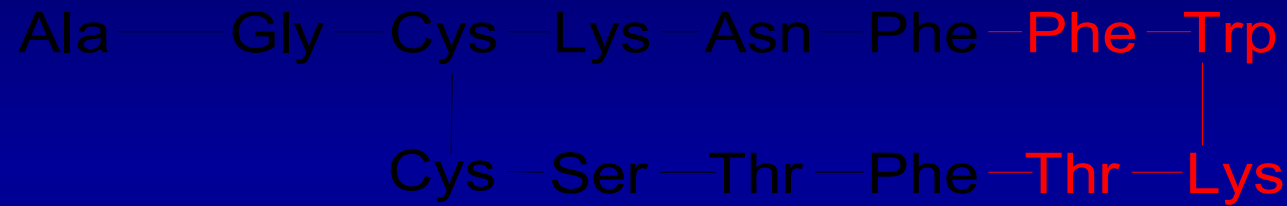


Figure 1. Simplified schematic reconstruction of the hypothalamic-hypophysial nerve tracts and blood supply to illustrate the principles of neurohormonal control of the anterior pituitary gland.

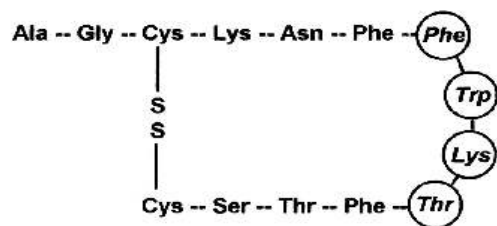


SS 14

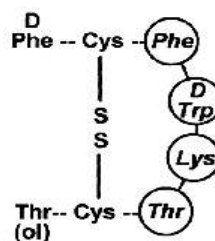
Zidentyfikowano 5 podtypów receptorów SRIF (sstr1-5), które odpowiadają za jej biologiczne oddziaływanie

Wykazano, że różne nowotwory wykazują nadekspresję tych receptorów, z istotnym znaczeniem sstr2

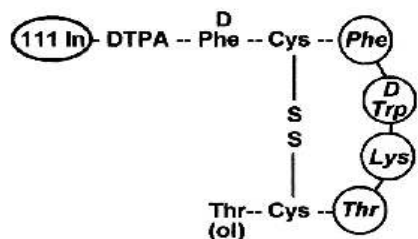
A) Human Somatostatin



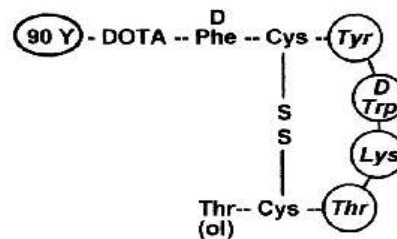
B) Octreotide (Sandostatin)



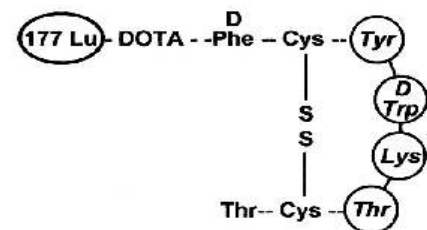
C) ¹¹¹In - Pentetreotide-(Octreoscan)



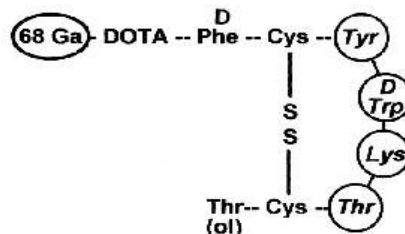
D) ⁹⁰Y - DOTATOC



E) ¹⁷⁷Lu - DOTATATE

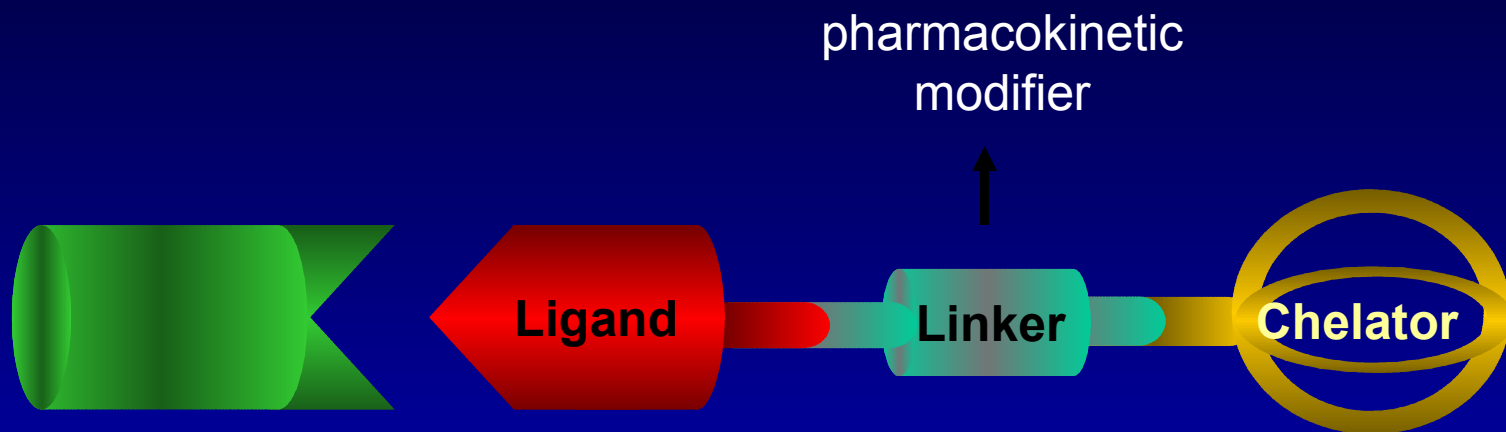


F) ⁶⁸Ga - DOTATOC



Development of somatostatin analogs for various clinical applications. A, Human somatostatin. B, Octreotide (Sandostatin) for symptomatic long-term treatment of neuroendocrine tumors. C–F, Octreotide linked to various chelators plus radioisotopes. C, ¹¹¹In-pentetreotide [¹¹¹In-DTPA-[D-Phe1]-octreotide (Octreoscan)] for tumor scintigraphy. D, ⁹⁰Y-DOTATOC (⁹⁰Y-DOTA-[D-Phe1, Tyr3]octreotide) for radiotherapy. E and F, Second-generation somatostatin radiopeptides, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTATOC. DOTATATE has a DOTA-[D-Phe1, Tyr3]-octreotide structure, but with a threonine instead of threoninol.

Schematyczna struktura leku do diagnostyki i terapii celowanej



Target

- Antigens (CD20, HER2)
- GPCRs
- Transporters

Molecular Address

- Antibodies, their fragments and modifications
- Regulatory peptides and analogs thereof
- Amino Acids

Reporting Unit

- ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{67}Ga
- ^{64}Cu , ^{68}Ga
- Gd^{3+}

Cytotoxic Unit

- ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{213}Bi
- ^{105}Rh , ^{67}Cu , $^{186,188}\text{Re}$

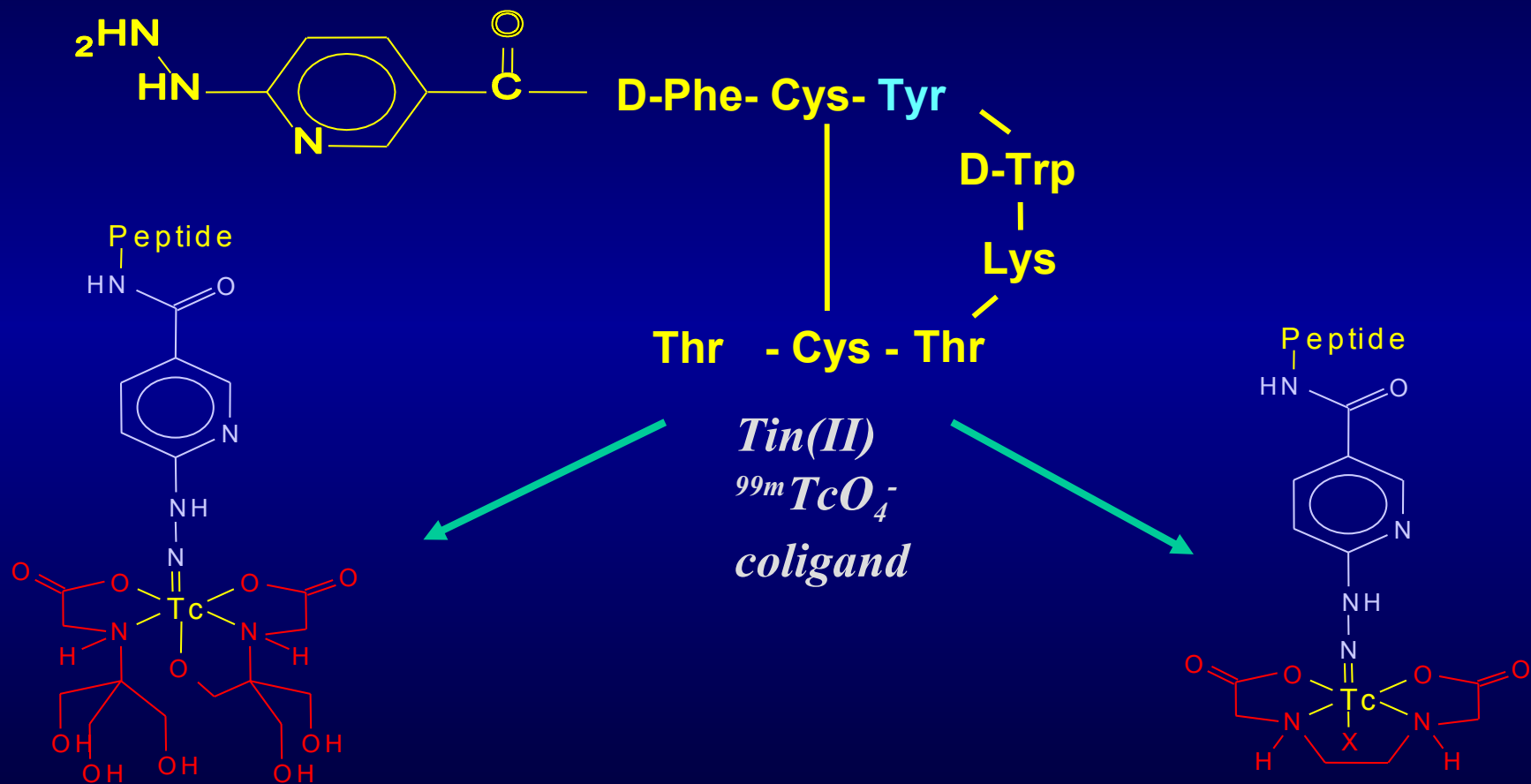
Courtesy H. Maecke, Basel



Radioisotope Centre

POLATOM

HYNIC-Tyr³-octreotide/ate



Tricine as Coligand (*Larsen 1995*)

^{99m}Tc -Tricine/HYNIC-TATE

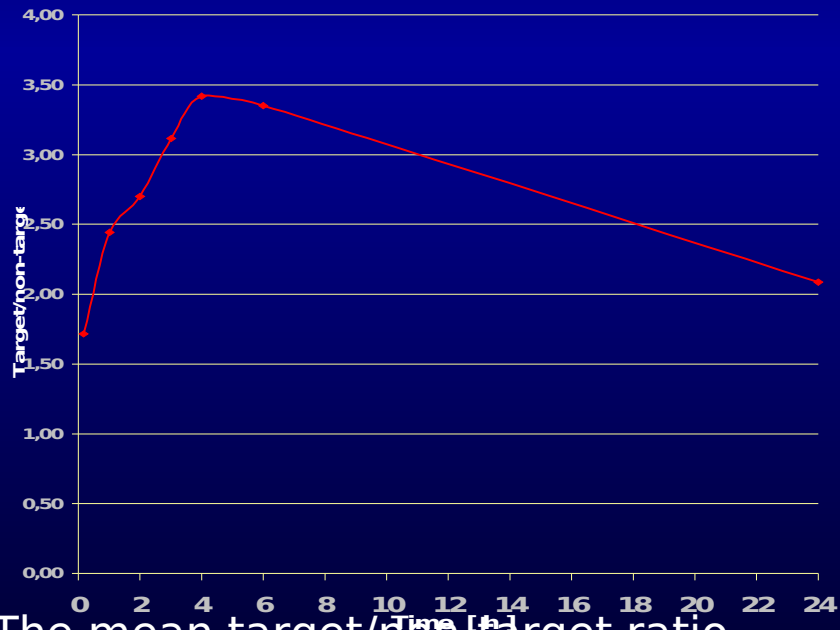
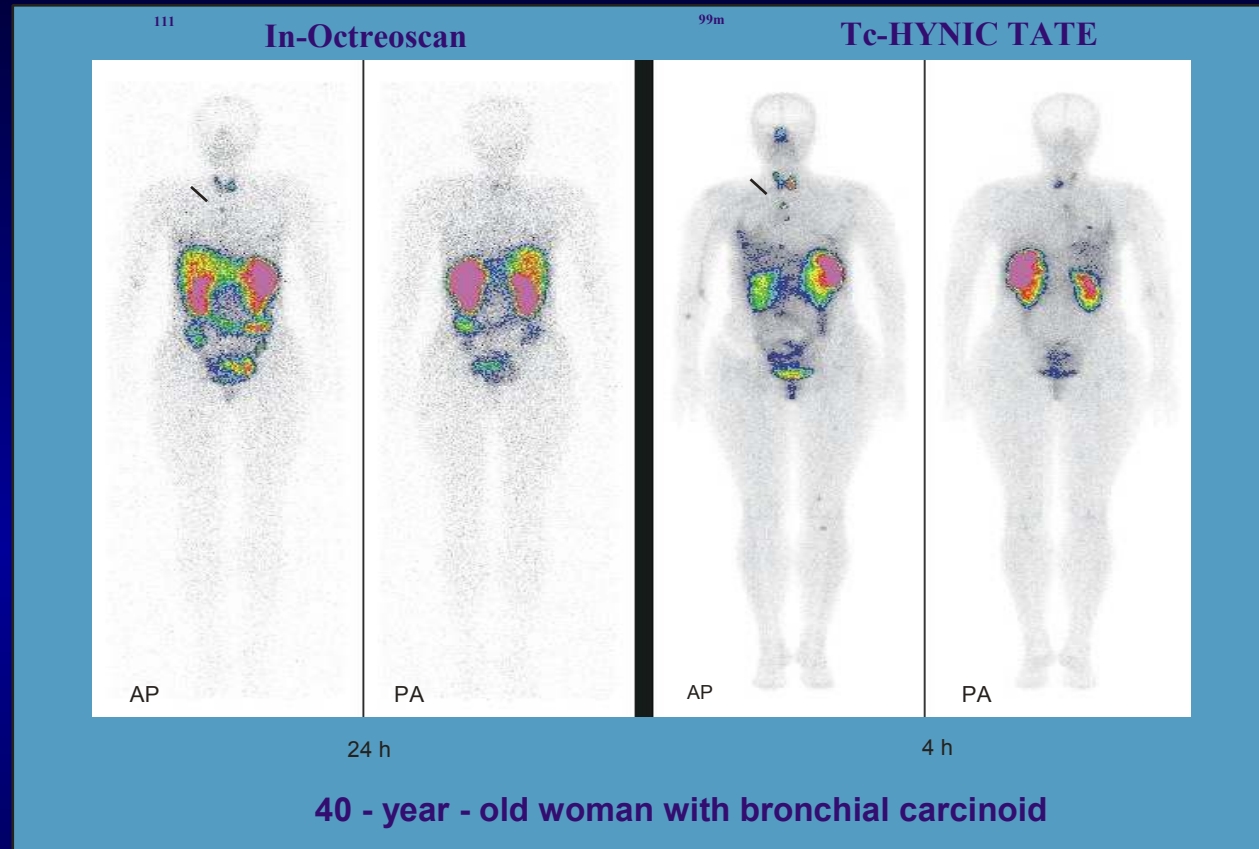
EDDA as Coligand (*Liu 1996*)

^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE

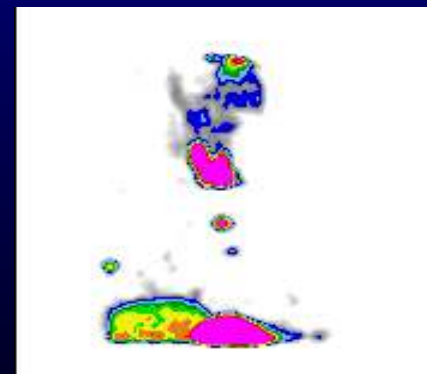
Courtesy Dr C.Decristoforo

Gromadzenie w zmianach widoczne już po 10min od podania znacznika, Max. Aktywność w guzie po 4h

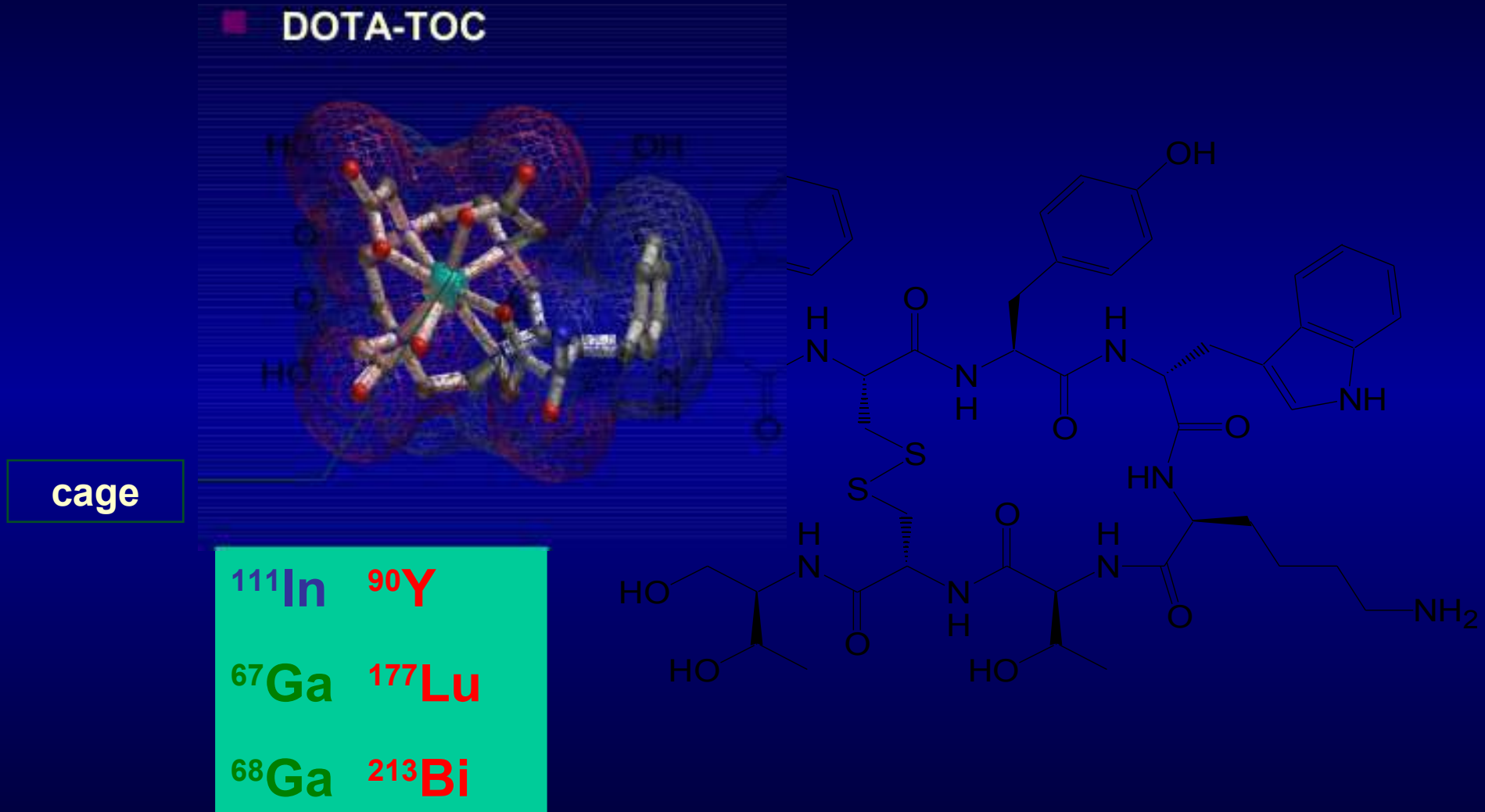
^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE pozwala na wykrycie większej ilości przerzutów i z lepszą rozdzielczością



The mean target/non-target ratio as a function of time.



DOTA-Tyr³-Octreotide

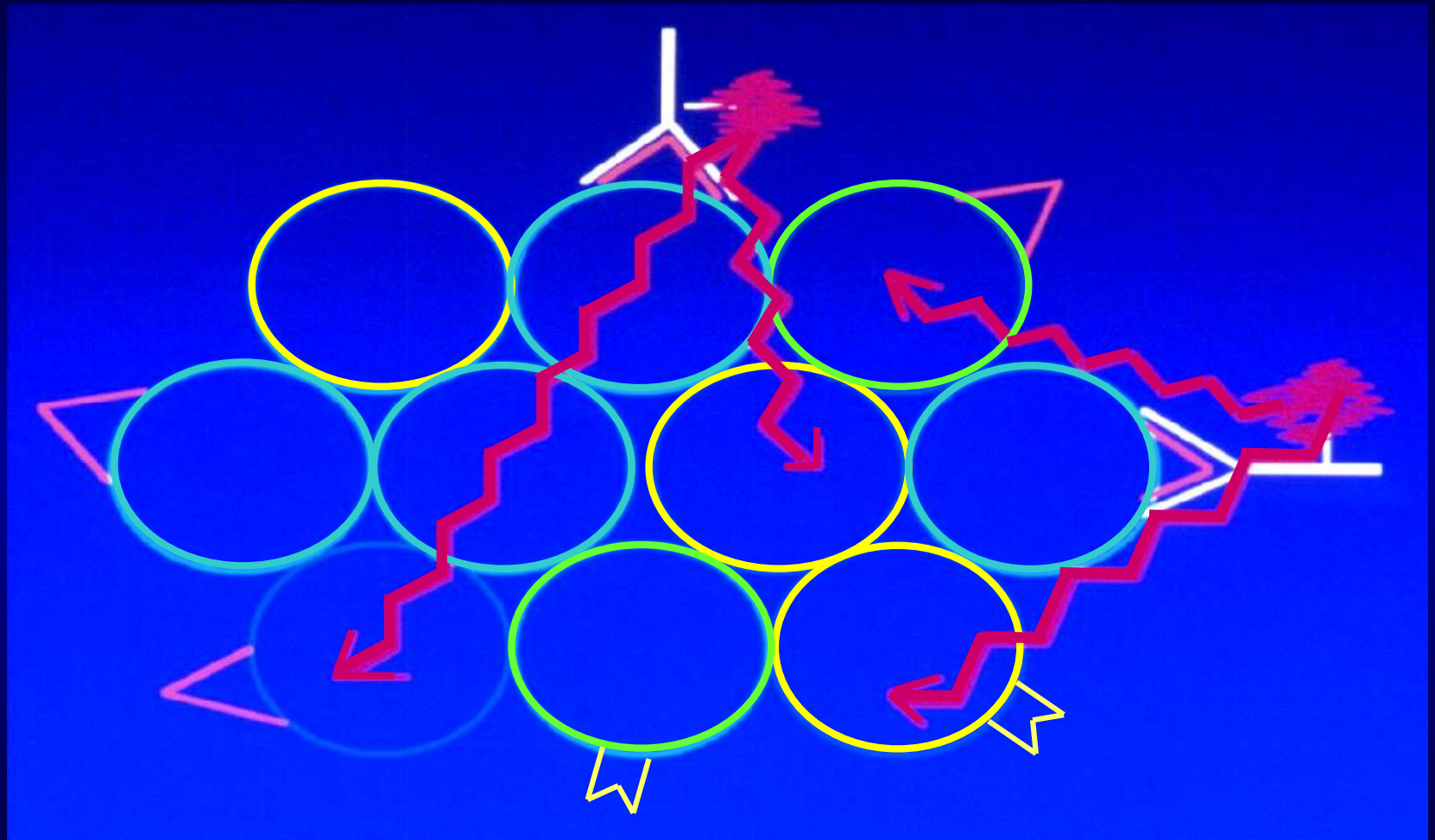


our gold standard for the targeting of neuroendocrine tumors, a radiopeptide with high affinity to the somatostatin receptor 2 *P. Powell, 1994*

Radioterapia (Somatostatin-Receptor Targeted Radiotherapy)

**^{90}Y / ^{177}Lu – DOTATATE
(izotopowy koktail
terapeutyczny)**

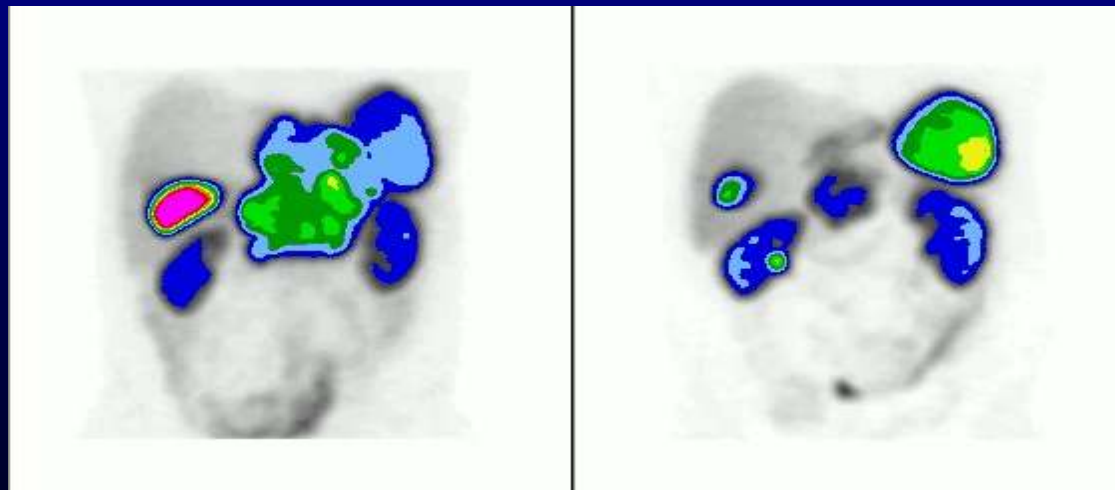
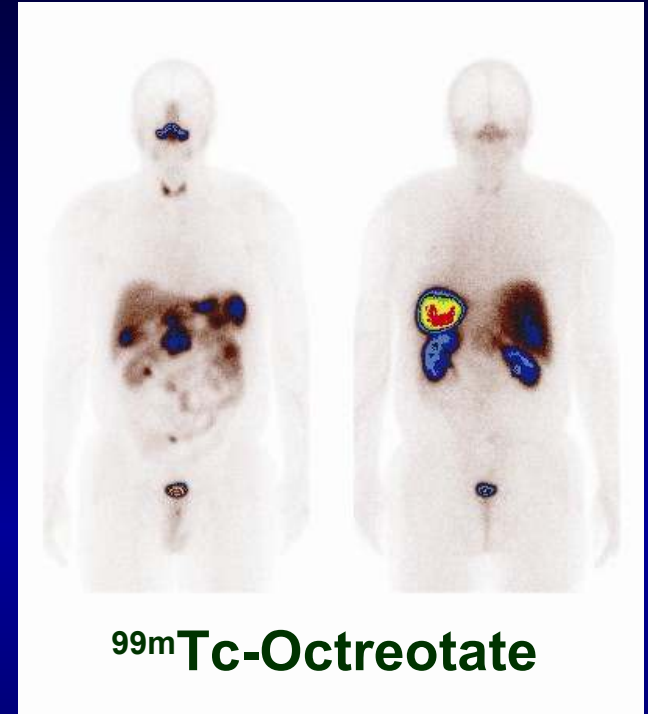
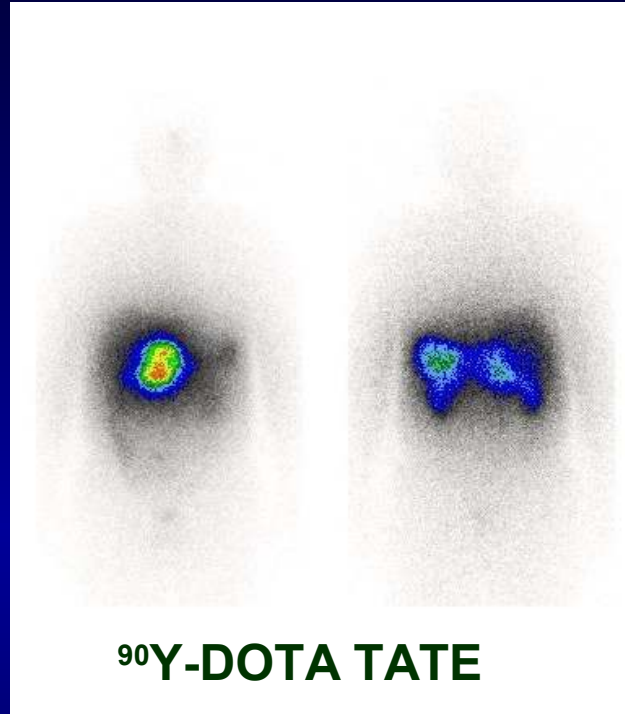
Potential Advantage of Targeted Radiotherapy



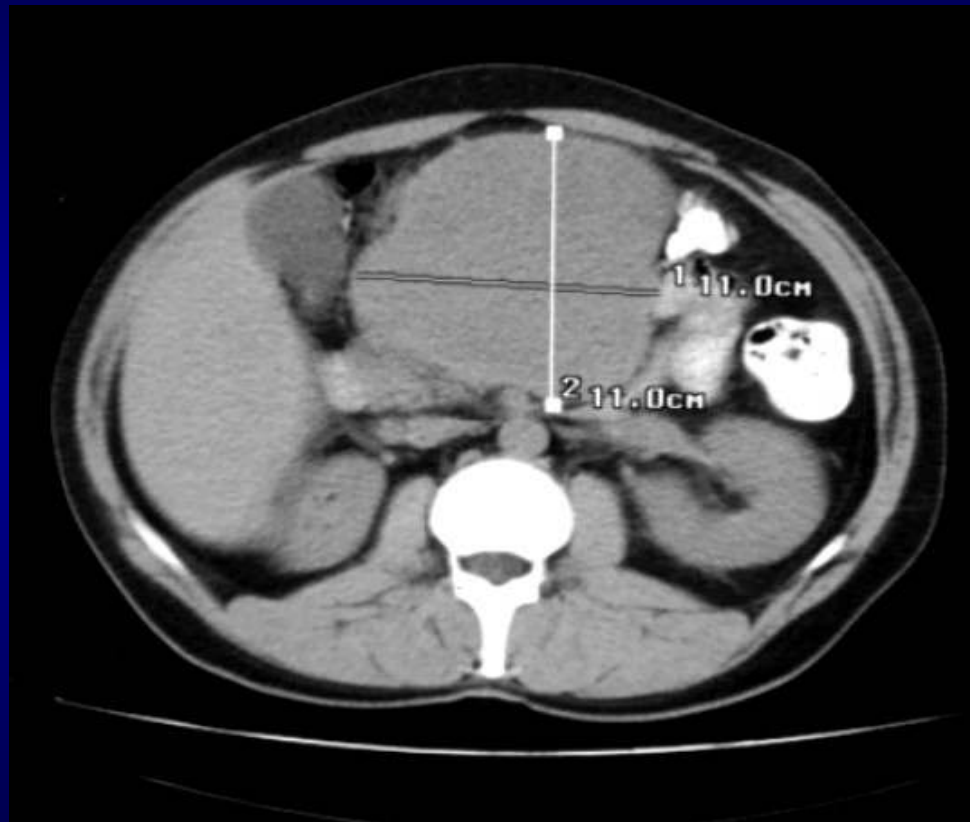
- Due to the **crossfire effect** more complex (heterogeneous) tumors may benefit from targeted radionuclide therapy

VI 2005

X 2006



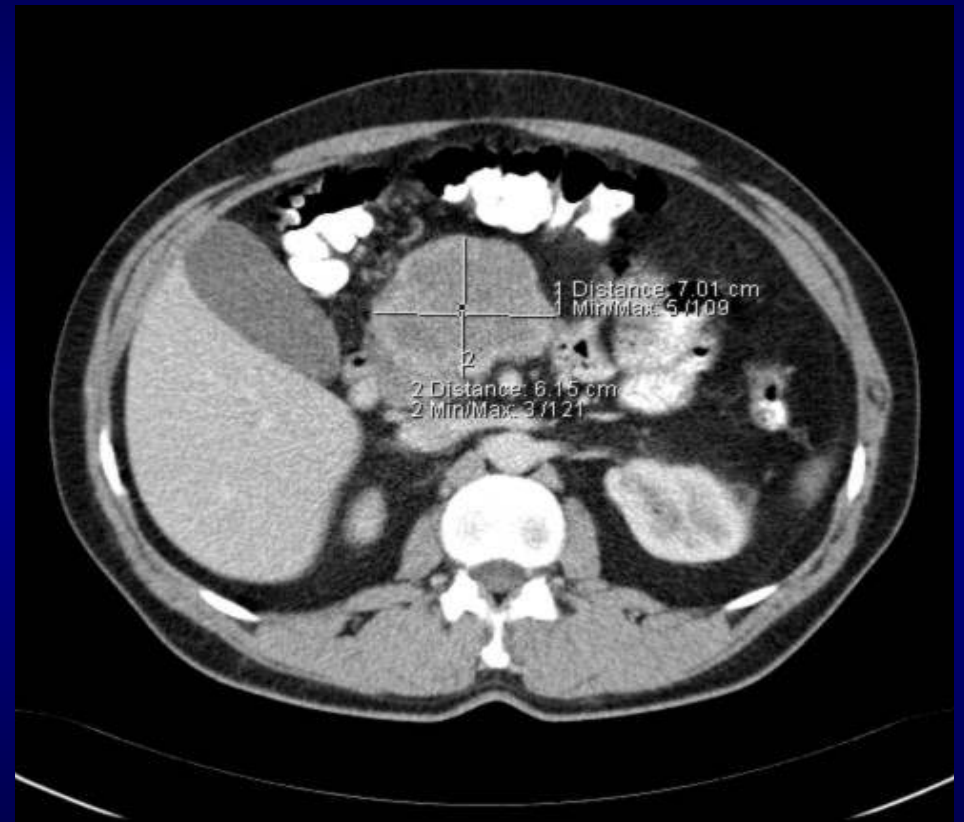
Czerwiec 2005



11 x 11 cm

CgA – 206,8U/l

Październik 2006



6,5 x 7,2 x 9,4 cm

CgA – 47,1U/l

Peptydy regulujące (RP) w Onkologii (Nuklearnej)

| | |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RP in clinical studies | |
| Somatostatin | ➤ neuroendocrine tumors (carcinoids), SCLC, MTC, Lymphoma |
| CCK-B, Gastrin | ➤ MTC, SCLC, stromal ovarian Ca, astrocytoma |
| Gastrin releasing peptide, Bombesin | ➤ prostate, breast, SCLC, GIST |
| Neurotensin | ➤ exocrine pancreatic tumors, Ewing sarcoma |
| Substance P | ➤ Glioblastoma, astrocytoma, intra- and peritumoral blood vessels |
| Exendin-4 | ➤ Insulinoma, neuroendocrine tumors |
| RP studied clinically in the past | <i>J.C.Reubi et al "Candidates for Peptide Receptor Radiotherapy Today and in Future" J Nucl Med 2005;46:67S-75S</i> |
| α -MSH | ➤ melanoma |
| VIP, PACAP | ➤ various adenocarcinoma (lung, pancreas, stomach, colon) |



Terapia



Radioimmunoterapia (RIT)

- rodzaj leczenia celowego wykorzystującego działanie znakowanych p-ciał monoklonalnych
- dawki promieniowania skierowane i specyficznje celowane
- dzięki obecności przeciwciał monoklonalnych na komórki nowotworowe są mniejsze w porównaniu do radioterapii konwencjonalnej, ale dostarczane w sposób ciągły
- niskodawkowane promieniowanie prowadzone w sposób ciągły (RIT) → kumulowanie się w kom. w najbardziej wrażliwym momencie cyklu komórkowego w fazie G2

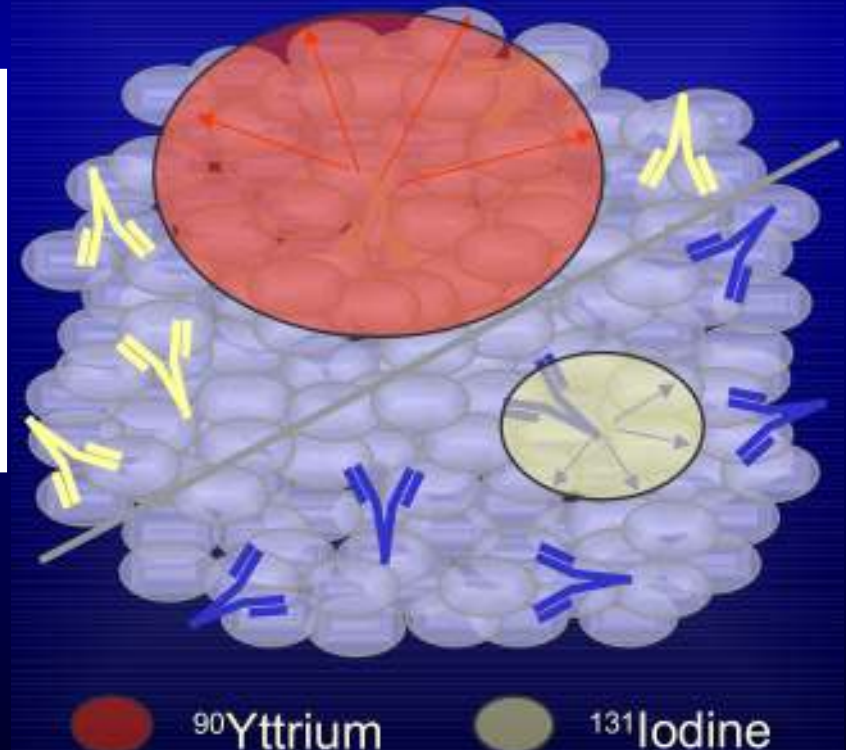
Zevalin jest związkiem wykorzystywanym w RIT NHL (Ibritumomabu – przeciwciało monoklonalne IgG1 kappa anty-CD₂₀ pochodzenia mysiego połączonego wiązaniem kowalentnym z Tiuxetanem (MX-DTPA), a ten wiązaniem chelatującym z izotopem promieniotwórczym: ⁹⁰Y dla celów leczniczych lub z ¹¹¹In dla celów obrazowania.

Zevalin®

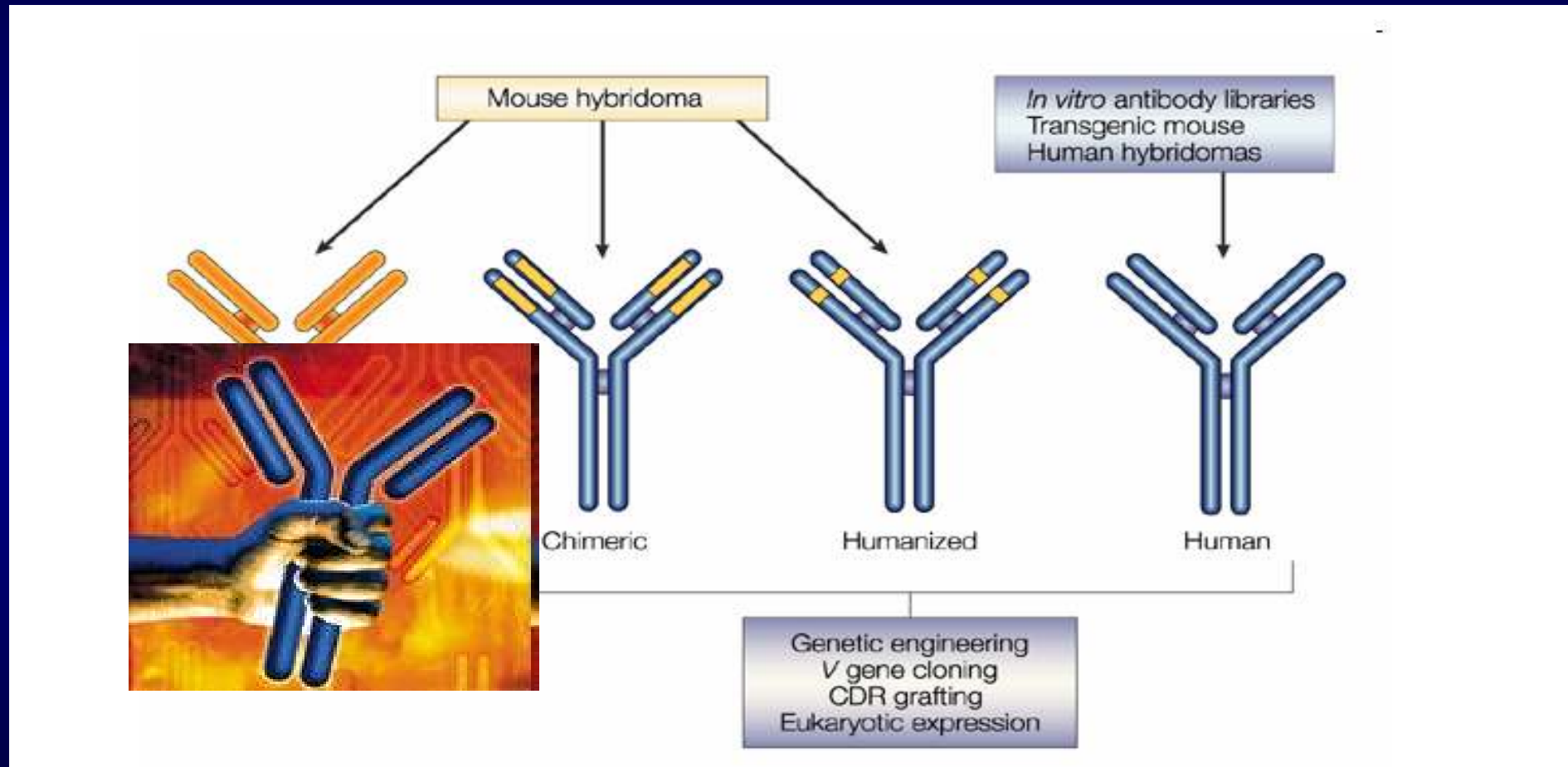
przeciwciało monoklonalne IgG1, typu kappa swoiste dla antygenu CD20 komórek B,

*Pierwszy
radioimmunoterapeutyk
dopuszczony do
stosowania w USA i
krajach Uni Europejskiej*

Beta radiation path length



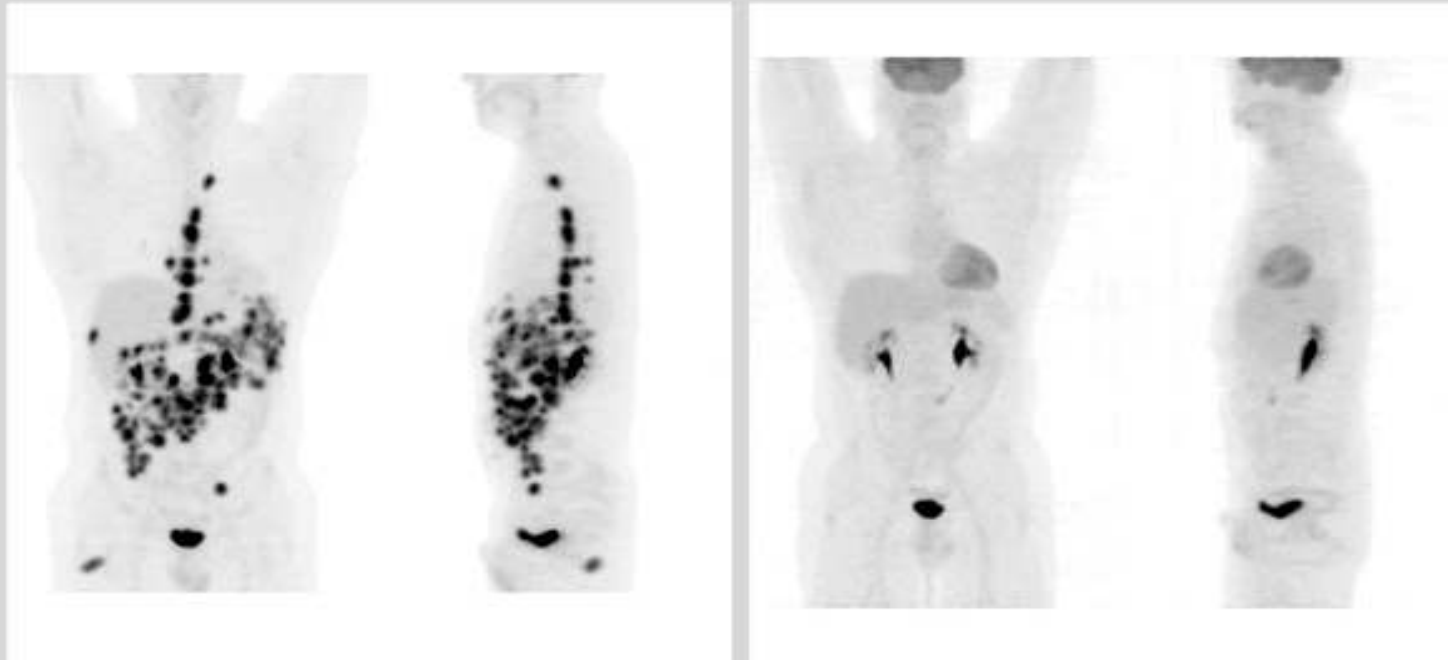
Porównanie terapeutycznych mAb (USA) 2002 (żółte) and 2008 (niebieskie)





POZYTONOWA TOMOGRAFIA EMISYJNA ONKOLOGIA

Response to therapy– demonstrated by PET



ECAT EXACT

10 Nov 2000

ECAT ACCEL

After Chemotherapy
and Stem Cell Transplant

1 Aug 2001

Lymphoma patient with metastases

P8716

Northern California PET Imaging Center

Możliwości zwiększenia skuteczności leku

- ➔ Podanie miejscowe
- ➔ Łączenie dwóch izotopów o różnej charakterystyce
- ➔ Łączenie różnych ligandów
- ➔ Pretargeting/techniki zmierzające do zwiększenia ekspresji receptorów
- ➔ Mniejsze cząsteczki peptydowe

Koszt wprowadzenia nowego leku

- szacunkowo około 800 millionów US\$ za nowy lek
- > 70% wchodzących w fazę badań klinicznych nie sprawdza się
- > 70% nakładów na badania kliniczne i rozwój poświęca się potencjalnym lekom, które nie zostają wprowadzone na rynek
- szacunkowy czas na opracowanie nowego leku ~ 8.5 lat
- nowe leki, szczególnie z grupy celowanych, są często skuteczne jedynie u niewielkiej populacji pacjentów (mały rynek)

DiMasi Clin Pharm Ther (2001) 69:297-307. Dickson et al. Nat Rev Drug Discov (2004) 3:417-429

