

بررسی تأثیر نیمه‌عمر رادیوداروهای استخوان‌خواه بر دوز جذبی ارگان‌های هدف

INC29-1148

حسن رنجبر*، رضا داورخواه

پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران-ایران

چکیده:

مطالعات پیش‌بالینی مانند ارزیابی‌های دزیمتری در سیستم‌های بیولوژیکی غیرانسانی گام اصلی و مهم برای بررسی رادیوداروهای جدید قبل از تجویز آن‌ها به انسان است. هدف از این تحقیق بررسی اثر انرژی و نیمه‌عمر سه رادیوداروی استخوان‌خواه بر میزان دوز جذبی اندام‌های هدف و حیاتی مغز استخوان، استخوان و بافت نرم با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو با کد MCNPX است. هندسه شبیه‌سازی شده به صورت استوانه‌های هم‌مرکز با شعاع ۰/۶، ۱/۳ و ۴ سانتی‌متر برای مغز استخوان، استخوان و بافت نرم در نظر گرفته شد. نتایج نشان دادند که در زمان‌های کوتاه $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ و $^{166}\text{Ho-EDTMP}$ دوز بیشتری نسبت به $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ به بافت استخوان تحمیل می‌کنند در حالیکه در زمان‌های طولانی‌تر عکس این قضیه صحیح می‌باشد. از نتایج این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که ترکیب رادیونوکلیدهای مختلف با ویژگی‌های مختلف (انرژی تابش و نیمه‌عمر) مانند ^{153}Sm و ^{177}Lu می‌تواند برای بیماران دارای متاستازهای استخوانی سودمندتر باشد.

کلیدواژه‌ها: دوز جذبی، نیمه‌عمر، دزیمتری، شبیه‌سازی مونت کارلو

Investigation of the effect of the half-life of bone-seeking radiopharmaceuticals on the absorbed dose of the target organs

Hassan Ranjbar*, Reza Davarkhah

Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, P.O.BOX: 11365-8486, Tehran, Iran

Abstract:

Preclinical studies such as dosimetric evaluations in non-human biological systems are the main and important step to investigate new radiopharmaceuticals before administering them to humans. The aim of this research is to investigate the effect of energy and half-life of three bone-seeking radiopharmaceuticals on the amount of absorbed dose of target and vital organs of bone marrow, bone and soft tissue using Monte Carlo simulation with MCNPX code. The simulated geometry is considered as concentric cylinders with radii of 0.6, 1.3 and 4 cm for bone marrow, bone and soft tissue. The results showed that in short times $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ and $^{166}\text{Ho-EDTMP}$ deposit a higher dose than $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ to the bone tissue, while in longer times the opposite is true. From the results of this research, it can be concluded that the combination of different radionuclides with different characteristics (radiation energy and half-life) such as Sm-153 and Lu-177 can be more beneficial for patients with bone metastases.

Keywords: Absorbed dose, Half-life, Dosimetry, Monte Carlo simulation.

۱. مقدمه

استفاده از رادیوایزوتوپ‌ها از دیرباز در درمان بیماری‌های سرطانی، بدخیمی‌ها و همچنین بیماری‌های آرتریت روماتوئید رایج بوده است. علاوه بر رادیونوکلیدهای درمانی نسل اول، مانند ید-۱۳۱، استرانسیوم-۸۹، فسفر-۳۲ و ایتريوم-۹۰ که امروزه به صورت گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند، بسیاری دیگر از رادیونوکلیدهای گسیل کننده بتا با نیمه‌عمر نسبتاً کوتاه مانند ساماریوم-۱۵۳، رنیوم-۱۸۶، هلمیوم-۱۶۶، دیسپرسیوم-۱۶۵، لوتسیوم-۱۷۷ نیز امروزه برای درمان در دسترس قرار گرفته و با نتایج بسیار نویدبخشی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱]. بنابراین با توجه به گسترش روزافزون این بیماری و توسعه رو به رشد رادیوداروهای درمانی، لزوم تحقیق بر روی روش‌های جدید درمان سرطان به وسیله رادیوداروهای درمانی جدید بیش‌ازپیش ضروری به نظر می‌رسد [۲].

بزرگ‌ترین چالش در طراحی رادیوداروهای مؤثر در درمان دردهای سرطان استخوان تحویل دوز تابش حداکثری به سلول‌های سرطانی در استخوان و حداقل پرتوگیری مغز استخوان است. توانایی نفوذ ذرات بتای گسیل شده از رادیوداروهای بتا می‌تواند دلالت عمیق و ژرفی بر موفقیت بالقوه این رادیوداروها داشته باشد [۳].

انتقال انرژی خطی (LET) که آهنگ جذب شدن انرژی ذره در محیط جاذب است بستگی به انرژی ذرات گسیل شده از رادیودارو دارد، به این صورت که ذرات بتای با انرژی بیشتر (مانند هلمیوم و ساماریوم در مقابل لوتسیوم که در جدول ۱ نشان داده شده است) سبب چگالی یونش کمتری در طول مسیر حرکتشان می‌شود و به عبارتی دیگر انتقال انرژی خطی پایین‌تری خواهند داشت.

علاوه بر انرژی ذرات گسیل شده از رادیوایزوتوپ یک ملاحظه مهم و حیاتی در طراحی رادیوداروهای درمانی، نیمه‌عمر رادیودارو است. نیمه‌عمر رادیونوکلید باید با ویژگی‌های تجمع در بافت و پاک شدن از خون مطابقت و همخوانی داشته باشد یعنی اگر مثلاً دریافت و جذب دارو در تومور کند باشد و پاک شدن از خون و اجزای غیر هدف به طول بیانجامد، نیمه‌عمر دارو باید طولانی باشد تا اجزای غیر هدف پرتوگیری کمتری داشته باشند [۴].

جدول ۱. ویژگی‌های رادیونوکلیدهای ^{153}Sm ، ^{177}Lu و ^{166}Ho [۵]

رادیونوکلید	نیمه عمر (روز)	انرژی و درصد فراوانی ذرات بتا (keV)	انرژی و درصد فراوانی پرتو گاما (keV)
ساماریوم-۱۵۳	۱/۹	Max: ۶۳۵	(/۳۱/۱)
		Avg: ۲۰۰	(/۲۹/۳)
		Max: ۷۰۵	(/۴۷/۷)
		Avg: ۲۲۵	(/۱۱/۵)
هلمیوم-۱۶۶	۱/۱	Max: ۸۰۸	(/۴۵/۵)
		Avg: ۲۶۵	(/۱۸/۵)
		Max: ۱۷۷۴	(/۱)
		Avg: ۶۵۱	(/۶/۶)
لوتسیوم-۱۷۷	۶/۷	Max: ۱۸۵۵	(/۱۶/۶)
		Avg: ۶۹۴	(/۸/۸)
		Max: ۱۷۷	(/۱۱/۶)
		Avg: ۴۷۷	(/۱۱/۱)
لوتسیوم-۱۷۷	۶/۷	Max: ۳۸۵	(/۳/۳)
		Avg: ۱۱۱/۷	(/۱/۱)
		Max: ۴۹۸	(/۴/۴)
		Avg: ۱۴۹/۵	(/۲۹/۳)

از آنجایی که نیمه‌عمر و ثابت واپاشی نسبت عکس با یکدیگر دارند به عبارتی دیگر، هرچه نیمه‌عمر طولانی‌تر باشد سرعت واپاشی کندتر خواهد بود بنابراین اهمیت نیمه‌عمر رادیودارو از این جهت خواهد بود که هرچه نیمه‌عمر رادیودارو کوتاه‌تر

باشد (مانند ساماریوم با نیمه‌عمر ۴۶/۷ ساعت و یا هولمیوم با نیمه‌عمر ۲۶/۸ ساعت) سرعت واپاشی و پرتودهی به بافت هدف، بیشتر و ناگهانی‌تر خواهد شد و مقدار دوز تابش تحویلی موردنظر به بافت هدف را در زمان کوتاهی انجام می‌دهد و زمان پاسخ سریعی خواهد داشت (از این منظر نیمه‌عمر کوتاه‌تر بهتر خواهد بود). از طرف دیگر، اگر نیمه‌عمر رادیودارو طولانی باشد (مانند لوتسیوم با نیمه‌عمر ۷ روز) سرعت واپاشی کمتر و تحویل دوز ناگهانی به هدف نیز کمتر خواهد بود ولی مدت‌زمان پرتودهی به بافت هدف بیشتر خواهد شد و تا اتمام فعالیت و اکتیویته آن، پرتودهی به هدف ادامه خواهد داشت و بنابراین از رشد و تکثیر مجدد بیشتر جلوگیری می‌کند در این صورت نیمه‌عمر بلندتر، بهتر خواهد بود [۶].

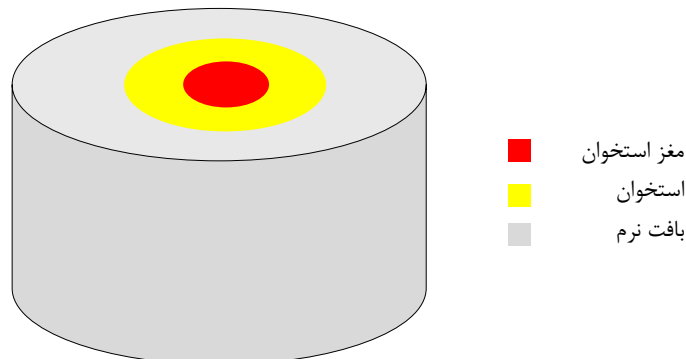
هدف از این مطالعه ارزیابی و بررسی سه رادیونوکلید ^{153}Sm ، ^{177}Lu و ^{166}Ho با انرژی تابش و نیمه‌عمر متفاوت که در رادیوتراپی متاستازهای استخوانی مورد استفاده قرار می‌گیرد، است. اثر نیمه‌عمر رادیونوکلید بر دوز جذبی اندام‌های هدف و حیاتی (مغز استخوان، استخوان و بافت نرم) ناشی از تابش‌های بتا و گاما با کد MCNPX برای هر سه رادیونوکلید محاسبه شد. در این کار از طیف انرژی پیوسته ذره بتا به جای انرژی متوسط استفاده شد.

۲. روش کار

۲.۱. تعریف هندسه

برای شبیه‌سازی توسط کد، هندسه سیستم باید به‌طور دقیق با ابعاد واقعی (برحسب سانتی‌متر) در فایل ورودی تعریف شود. تعریف هندسه توسط تعریف سلول‌ها و سطوح صورت می‌گیرد. سلول هر ناحیه‌ای از فضا است که توسط سطح یا سطوحی محدود شده باشد.

بنابراین هندسه شبیه‌سازی شده، شامل محیطی است که همه اجزا از جمله چشمه، فانتوم و آشکارسازها را در برمی‌گیرد. به‌منظور اجتناب از اتلاف زمان در دنبال کردن تاریخچه ذراتی که در محیط مدل مدنظر تیرا برد می‌شوند، محیط یا جهان تا حد امکان کوچک و بهینه در نظر گرفته شد. در این مدل محیط به‌صورت یک کره به شعاع ۱۰ سانتیمتر که مرکز آن در مبدأ مختصات واقع است فرض شد. علیرغم اینکه امکان استفاده از فانتوم معادل انسان ICRP وجود داشت اما چون که هدف این تحقیق بررسی اثر نیمه‌عمر رادیونوکلیدها است لذا استفاده از این هندسه نه تنها مزیت ویژه‌ای ندارد بلکه به خاطر گستردگی ارگان‌های بدن و کامل بودن این فانتوم زمان اجرای برنامه را بسیار افزایش خواهد داد بنابراین چون هندسه استوانه‌ای تقریب خوبی از استخوان ران است لذا فانتوم به شکل استوانه‌ای به طول ۲ سانتیمتر در راستای محور Z تعریف شد. این فانتوم به‌صورت یک استوانه داخلی با قطر ۱/۲ سانتیمتر به‌عنوان مغز استخوان و یک پوسته استوانه‌ای با شعاع داخلی ۰/۶ و شعاع خارجی ۱/۳ سانتیمتر به‌عنوان استخوان قشری لحاظ گردید. پوسته‌ای استوانه‌ای با شعاع داخلی ۱/۳ سانتیمتر و شعاع خارجی ۴ سانتیمتر در راستای محور Z به‌عنوان بافت نرم (ماهیچه) اطراف استخوان تعریف گردید (شکل ۱). وکسل‌های کوچکی برای محاسبه توزیع دوز شعاعی در نظر گرفته شد که این وکسل‌ها کره‌های کوچکی با شعاع ۱ میلی‌متر هستند که در راستای شعاع استوانه قرار گرفته‌اند.



شکل ۱. شمایی از هندسه شبیه‌سازی شده در این تحقیق

۲.۲. تعریف چشمه

برای هر شبیه‌سازی با کد MCNP برنامه باید دارای یک چشمه ذرات باشد. پارامترهای مربوط به چشمه در کد پارامترهای بسیاری است که می‌بایست در تعریف چشمه از آن‌ها استفاده کرد مانند: نوع ذره، انرژی ذره، مکان و جهت گسیل ذرات. ذرات بتا به جای اینکه تک انرژی باشند دارای یک طیف انرژی هستند، که بدین منظور در این کار از تابع توزیع هیستوگرام (پیوسته) استفاده می‌کنیم.

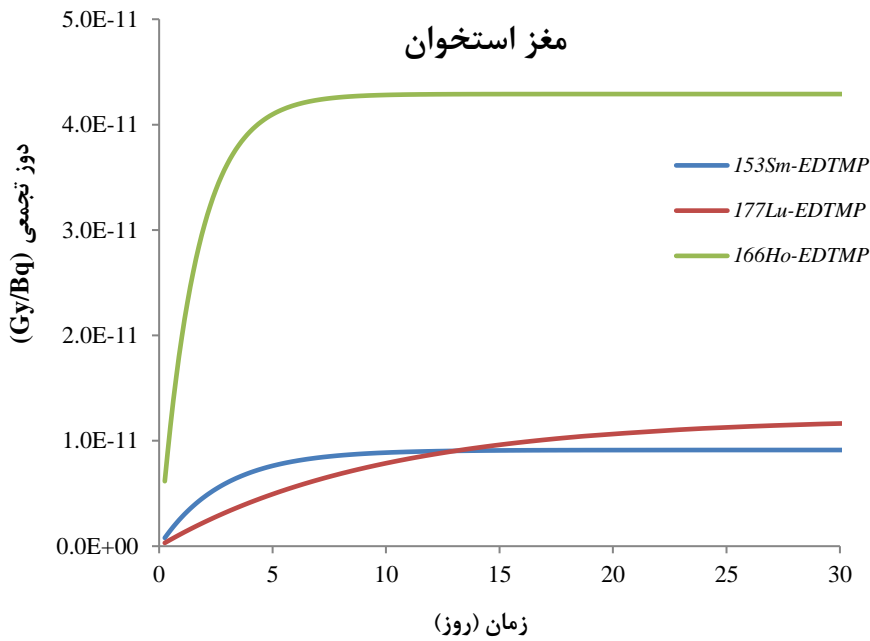
از آنجایی که در این مدل، رادیوداروهای مدنظر به‌عنوان چشمه لحاظ می‌شوند و این چشمه‌ها گسیل کننده پرتوهای بتا و گاما هستند، بنابراین در این کار نوع ذره گسیل شده از چشمه، هم ذرات بتا و هم ذرات گاما در نظر گرفته شد و به‌صورت جداگانه چشمه الکترونی و چشمه فوتونی با انرژی‌های مربوط به هر رادیونوکلید تعریف شده‌اند (جدول ۱). توزیع اکتیویته رادیوداروهای $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ، $^{166}\text{Ho-EDTMP}$ و $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ به‌صورت حجمی در تمام لایه قشری استوانه‌ای لحاظ شد.

۳.۲. تعریف ماده و خروجی برنامه (تالی)

در شبیه‌سازی عناصر تشکیل دهنده هندسه در قسمت کارت داده، تعریف می‌شود. برای تعریف یک ماده باید ایزوتوپ‌های تشکیل دهنده آن و درصد وزنی یا درصد اتمی آن‌ها در ماده موردنظر مشخص باشند. اطلاعات مربوط به ترکیبات اصلی بافت استخوانی و بافت نرم از گزارش شماره ۴۴ کمیته بین‌المللی اندازه‌گیری پرتو (ICRU) استخراج گردید [۷]. برای به دست آوردن میزان جذب انرژی در سلول‌های موردنظر، از تالی F8* استفاده شد تا میزان انرژی انباشت شده در ارگان‌های شبیه‌سازی شده به دست آید به شرطی که بر واحد جرم هر سلول یا ارگان تقسیم گردد. برای اجرای هر برنامه جهت انجام محاسبات، تعداد ذرات گسیل شده از چشمه ۵۰ الی ۱۰۰ میلیون ذره در نظر گرفته شد تا خطای نسبی در شبیه‌سازی همواره کمتر از ۵ درصد باشد.

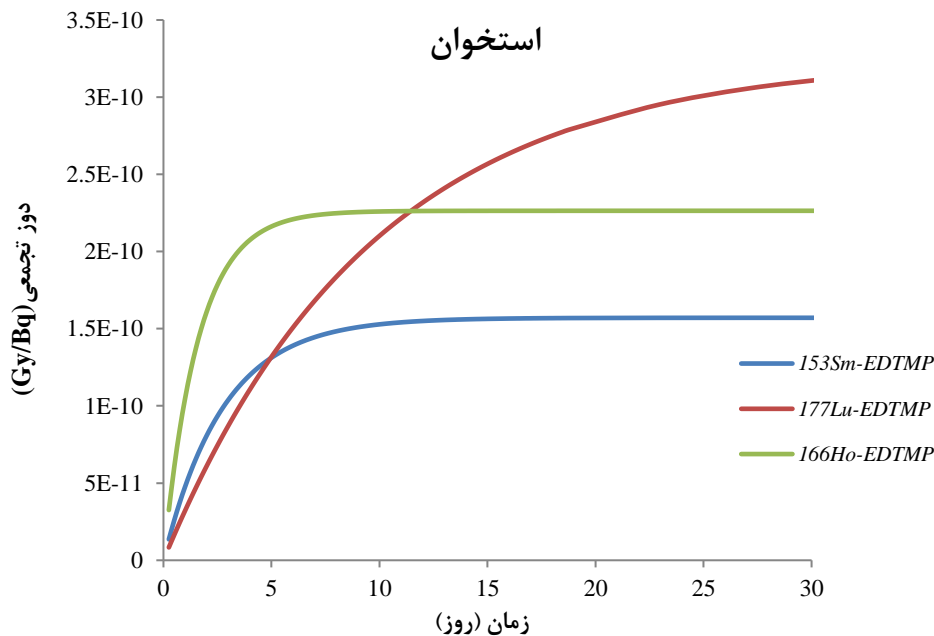
۳. نتایج و بحث

آهنگ دوز یکی از پارامترهایی است که می‌تواند بر پاسخ بیولوژیکی به پرتو اثر بگذارد. بنابراین دوز جذبی بافت استخوان و مغز استخوان بر حسب تابعی از زمان برای رادیونوکلیدهای هلمیوم-۱۶۶، ساماریوم-۱۵۳ و لوتسیوم-۱۷۷ مورد بررسی قرار گرفت. شکل ۲ دوز انباشت در مغز استخوان را بر حسب زمان نشان می‌دهد.



شکل ۲. دوز تجمعی در مغز استخوان برای سه رادیوداروی هلمیوم-۱۶۶، ساماریوم-۱۵۳ و لوتسیوم-۱۷۷

شکل ۳ دوز انباشت استخوان برحسب زمان را برای سه رادیوداروی $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ، $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ و $^{166}\text{Ho-EDTMP}$ را نشان می‌دهد. از مقایسه شکل‌های ۲ و ۳ مشاهده می‌شود که دوز جذبی سه رادیودارو در استخوان تقریباً شبیه به هم می‌باشند درحالی‌که دوز جذبی در مغز استخوان برای سه رادیودارو متفاوت است.



شکل ۳. دوز تجمعی در استخوان برای سه رادیوداروی هلمیوم-۱۶۶، ساماریوم-۱۵۳ و لوتسیوم-۱۷۷

همچنین می‌توان مشاهده کرد که در زمان‌های کوتاه $^{166}\text{Ho-EDTMP}$ و $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ دوز بیشتری نسبت به $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ به بافت استخوان تحمیل می‌کنند در حالیکه در زمان‌های طولانی‌تر عکس این قضیه صحیح است.

به عبارت دیگر از بررسی دوز جذبی برحسب زمان این نتیجه به دست می‌آید که رادیونوکلیدهای کوتاه عمر مانند ساماریوم و هلمیوم دوز سریع تری را در محیط مورد نظر تحویل می‌دهد. مشاهدات کلینیکی که در جدول ۲ نمایش داده شده است نیز این نتیجه را تأیید می‌کند که رادیوداروهای کوتاه عمر، پاسخ سریع تری را در بیمار ایجاد می‌کند زیرا مشاهده شده است که تسکین درد برای رادیوداروهای $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ یک هفته پس از تزریق است در حالی که تسکین درد در مورد $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ دو هفته پس از تزریق گزارش شده است [۸].

جدول ۲. پاسخ کلینیکی رادیوتراپی هدفمند با بعضی از رادیوداروها [۸]

رادیودارو	ذره واپاشی	نیمه عمر	انرژی واپاشی (MeV)	زمان پاسخ (روز)	طول پاسخ (ماه)
$^{186}\text{Re-HEDT}$	بتا / گاما	۸۹ ساعت	۱/۰۷	۷	۲
$^{153}\text{Sm-EDTMP}$	بتا / گاما	۴۶/۳ ساعت	۰/۸۱	۷	۲-۳
^{32}P	بتا	۱۴/۳ روز	۱/۷۱	۱۴	۳
^{89}Sr	بتا	۵۰/۵ روز	۱/۴۶	۲۱	۶

از آنجایی که تزریق متفاوت اکتیویته، منجر به دوز جذبی متفاوت می‌شود، بنابراین برای مقایسه ویژه بین رادیوداروهای مذکور اگر فرض شود برای تحویل یک دوز معین و برابر در مغز استخوان از این سه رادیودارو استفاده شود به این نتیجه می‌رسیم که چون ^{166}Ho نسبت به ^{153}Sm و ^{177}Lu ذرات بتای پرانرژی گسیل می‌کند بنابراین مقدار اکتیویته بسیار کمی از ^{166}Ho مورد نیاز است. اگرچه انرژی ذرات بتای ^{153}Sm نسبت به انرژی ذرات بتای ^{177}Lu بیشتر است ولی به علت نیمه عمر بالاتر ^{177}Lu ، اکتیویته مورد نیاز ^{153}Sm برای تحویل یک دوز برابر در مغز استخوان بیشتر از ^{177}Lu خواهد بود.

۴. نتیجه گیری

درمان سیستمیک با استفاده از رادیوداروهای استخوان خواه مزایای قابل توجهی در درمان درد متاستاز دارد. پرتودرمانی هدفمند نشان داده است که یک روش درمانی مؤثر در بیماران است که دارای متاستازهای استخوانی گسترش یافته هستند. اما تخمین دوز و ارزیابی تحویل انرژی به ارگان‌های هدف و غیر هدف با استفاده از محاسبات دوزیمتری پیش از استفاده از رادیوداروها امری ضروری و مهم به شمار می‌رود. در پروژه حاضر تأثیر نوع و انرژی تشعشع و نیمه عمر رادیونوکلیدهایی مانند ^{153}Sm ، ^{177}Lu و ^{166}Ho مورد استفاده در درمان رادیودارویی متاستازهای استخوانی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق با در نظر گرفتن دوز جذبی حاصل از سه رادیونوکلید هم در بافت هدف و هم در بافت غیرهدف و همچنین لحاظ کردن نیمه عمرهای رادیونوکلیدها، ما را به این نتیجه می‌رساند که ترکیب رادیونوکلیدهای مختلف با ویژگی‌های مختلف (انرژی تابش و نیمه عمر) مانند ^{153}Sm و ^{177}Lu می‌تواند برای بیماران مبتلا به ضایعات توموری سودمندتر باشد.

۵. مراجع

[1] Knapp, Furn F., and Ashutosh Dash. *Radiopharmaceuticals for therapy*. New Delhi, India: Springer, 2016.

- [2] Salih, Suliman, Ajnas Alkatheeri, Wijdan Alomaim, and Aisyah Elliyanti. "Radiopharmaceutical treatments for cancer therapy, radionuclides characteristics, applications, and challenges." *Molecules* 27, no. 16 (2022): 5231.
- [3] Ranjbar, Hassan, and Zahra Pourhabib. "Human Absorbed Dose Evaluation of [¹⁷⁷Lu] Lu-IBA as a Bone Palliative Candidate." *Nuklearmedizin-NuclearMedicine* 60, no. 05 (2021): 375-380.
- [4] Pourhabib, Z., H. Ranjbar, A. Bahrami Samani, and A. A. Shokri. "Experimental and theoretical study of rhenium radioisotopes production for manufacturing of new compositional radiopharmaceuticals." *Applied Radiation and Isotopes* 145 (2019): 176-179.
- [5] Browne, Edgardo, Janis M. Dairiki, Raymond E. Doebler, Adnan A. Shihab-Eldin, Leslie J. Jardine, Jagdish K. Tuli, and Audrey B. Buyrn. "Table of isotopes." (1978).
- [6] Ranjbar, Hassan, Ali Bahrami-Samani, Davood Beiki, Simindokht Shirvani-Arani, and Mohammad Ghannadi-Maragheh. "Evaluation of ¹⁵³Sm/¹⁷⁷Lu-EDTMP mixture in wild-type rodents as a novel combined palliative treatment of bone pain agent." *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 303, no. 1 (2015): 71-79.
- [7] White D. R., J. Booz, R. V. Griffith, J. J. Spokas, and I. J. Wilson Reports of the International Commission on Radiation Units and Measurements: *ICRU Report 44* (1989) os-23:1, 184-186.
- [8] van der Poel, Henk G. "Radionuclide treatment in metastasized prostate cancer." *eau-ebu update series* 5, no. 3 (2007): 113-125.