



UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI
FAKULTET
DEPARTMAN ZA FIZIKU



Primena radioizotopa ^{90}Y u medicini

—master rad—

Mentor:

prof. dr Jovana Nikolov

Kandidat:

Dunja Igrutinović

Novi Sad, Novembar 2025.

Zahvalnica

Pre svega, veliko hvala mojoj mentorki dr Jovani Nikolov na stručnoj pomoći, savetima, razumevanju i podršci tokom izrade ovog rada. Zatim, posebnu zahvalnost dugujem dr sci. Mariji Jeremić iz UKC Kragujevac, na nesebičnoj pomoći, korisnim sugestijama i smernicama koje su značajno doprinele razumevanju metoda i sadržaja njenih publikacija koje sam analizirala u ovom radu.

Na kraju, najiskrenije se zahvaljujem svojoj porodici, na razumevanju, podršci i strpljenju tokom celog procesa izrade rada.

I jedno posebno hvala mom sinu Ognjenu, koji je moja najveća motivacija!

1	Uvod	5
2	Veštački radioizotopi	7
2.1	Osnovne karakteristike veštačkih radioizotopa	7
2.1.1	Aktivnost i period poluraspada	8
2.1.2	Vrste radioaktivnog raspada	9
2.2	Proizvodnja veštačkih radioizotopa	10
2.3	Kontrola kvaliteta i transport radioizotopa	12
2.3.1	Kontrola kvaliteta	13
2.3.2	Transport radioizotopa	14
2.3.3	Zakonski i regulatorni okvir	15
2.4	Uloga veštačkih radioizotopa u medicini	16
3	Radioizotop ⁹⁰Y	16
3.1	Proizvodnja ⁹⁰ Y	18
3.1.1	Metode hemijske separacije	20
3.2	Biološke karakteristike ⁹⁰ Y i primena u PRRT terapiji	22
3.2.1	PRRT terapija	23
3.3	Dozimetrijski i bezbednosni aspekti	25
4	Interakcija beta zračenja sa tkivom	26
4.1	Interakcija β^- čestica sa tkivom	27
4.2	Biološki efekti zračenja	29
4.2.1	Direktno i indirektno oštećenje DNK i indukovani oksidativni stres	29
4.2.2	Crossfire i bystander efekti	32
5	Tečni scintilacioni brojač (LSC)	34
5.1	Opšte karakteristike i princip rada LSC-a	35
5.2	Efekti prigušenja u LSC-u	37
5.3	Efikasnost detekcije i procena mernih nesigurnosti	39
5.4	Kalibracija i analiza podataka	41

6	<i>Biokinetičko modelovanje i prenos radiofarmaceutika</i>	42
6.1	Biološki parametri koji utiču na biokinetiku	43
6.2	Fiziološki zasnovan farmakokinetički model -PBPK	43
6.3	Značaj biokinetičkog modelovanja u planiranju terapije	48
7	<i>Monte Karlo simulacije u dozimetriji</i>	48
7.1	Definicije osnovnih dozimetrijskih veličina prema MIRD formalizmu	49
7.2	Softverski paketi za Monte Karlo simulacije	50
7.3	Fantomi ljudskog tela	52
7.4	Prednosti i nedostaci Monte Karlo simulacija	54
8	<i>Eksperimentalni deo</i>	54
8.1	Terapija ^{90}Y -DOTATOC	55
8.2	Eksperimentalna merenja aktivnosti ^{90}Y u krvi i urinu pacijenata nakon terapije	56
8.2.1	Metode merenja aktivnosti u krvi i urinu	56
8.2.2	Kalibracija detektora i procena merne nesigurnosti	57
8.2.3	Rezultati merenja aktivnosti ^{90}Y u krvi pacijenata	62
8.2.4	Rezultati merenja aktivnosti ^{90}Y u urinu	65
8.3	Biokinetički model ^{90}Y -DOTATOC terapije	68
8.3.1	Struktura modela – pet kompartmana	69
8.3.2	Matematički opis i diferencijalne jednačine	71
8.3.3	Rezultati	72
8.4	Monte Karlo simulacije apsorbovanih doza	76
8.4.1	Opis modela i postavka simulacije	77
8.4.2	Rezultati Monte Karlo simulacija	79
8.5	Diskusija	84
9	<i>Zaključak</i>	88
10	<i>Literatura</i>	89

1 Uvod

Primena radionuklida u dijagnostici i terapiji malignih oboljenja danas predstavlja jedno od najvažnijih područja savremene nuklearne medicine. Ovaj rad se bavi procenom uspešnosti primene itrijuma-90 (^{90}Y) u peptidno-receptorskoj radionuklidnoj terapiji (PRRT), s posebnim osvrtom na procenu apsorbovanih doza i biokinetičko ponašanje radiofarmaceutika ^{90}Y -DOTATOC. ^{90}Y -DOTATOC primenjuje se u PRRT terapiji kod pacijenata sa neuroendokrinim tumorima. Takav oblik ciljane terapije omogućava selektivno ozračivanje tumorskog tkiva uz minimalno oštećenje okolnih zdravih struktura.

Detaljna analiza biokinetike radiofarmaceutika i procena doza apsorbovanih u kritičnim organima od suštinskog su značaja za optimizaciju terapije i zaštitu pacijenata. Međutim, sprovođenje eksperimenata koji uključuju merenja aktivnosti u biološkim uzorcima pacijenata (krv, urin) podleže strogo kontrolisanim etičkim i regulatornim protokolima, koji zahtevaju odobrenje etičkih odbora i dozvole nadležnih državnih organa za rad sa jonizujućim zračenjem (ICRP, 2019). Zbog toga je sprovođenje sopstvenih merenja u kliničkim uslovima ograničeno i moguće samo u okviru odobrenih projekata i ustanova koje poseduju odgovarajuće licence.

Imajući to u vidu, u okviru ovog rada, u saradnji sa Univerzitetskim kliničkim centrom Kragujevac, Centrom za nuklearnu medicinu, analizirani su eksperimentalni rezultati mereni u UKC Kragujevac i iskustva u primeni radioizotopa ^{90}Y u PRRT terapiji, dostupni u literaturi:

- Jeremić et al. (2018a) „*A five-compartment biokinetic model for ^{90}Y -DOTATOC therapy*“ – rad u kojem je po prvi put analitički razvijen biokinetički model sa pet odeljaka,
- Jeremić et al. (2018b) „*Calculation of absorbed dose due to the ^{90}Y -DOTATOC peptide receptor radionuclide therapy by MCNP5/X*“ – rad u kojem su sprovedene Monte Karlo (MCNP5/X) simulacije radi određivanja distribucije doze i verifikacije biokinetičkog modela,
- Jeremić et al. (2023) „*Radioactivity of biological samples of patients treated with ^{90}Y -DOTATOC*“ – eksperimentalni rad u kojem su prikazana merenja aktivnosti ^{90}Y u krvi i urinu pacijenata nakon PRRT terapije.

Na osnovu ovih publikacija izvršena je analiza i poređenje eksperimentalnih rezultata sa drugim dostupnim studijama koje se bave merenjem aktivnosti i biokinetičkim modelovanjem

radiofarmaceutika, sa ciljem da se sagledaju sličnosti i razlike u metodologiji i interpretaciji rezultata. Posebna pažnja posvećena je primeni Monte Karlo (MC) simulacija, koje omogućavaju precizan proračun distribucije doze u tkivu i verifikaciju biokinetičkih modela, čime se ostvaruje veza između eksperimentalnih podataka i teorijskih pristupa u dozimetriji.

Terapija ^{90}Y -DOTATOC-om klinički se primenjuje u većem broju centara u svetu, u većini ustanova se i dalje zasniva na primeni fiksnih ili prema telesnoj masi prilagođenih aktivnosti. Individualno planiranje doze na osnovu merenja aktivnosti i biokinetičkih modela sprovodi se samo u ograničenom broju centara. Iako personalizovana, dozimetrijski vođena terapija predstavlja prioritet i zakonsku obavezu u savremenoj nuklearnoj medicini, ona još uvek nije postala standardna klinička praksa (Del Prete et al., 2022; Gosewisch et al., 2022).

Cilj ovog rada je da se, kroz pregled i analizu navedenih rezultata, prikažu metode određivanja aktivnosti ^{90}Y u biološkim uzorcima i njihova primena u dozimetriji i modelovanju raspodele zračenja. Rad je usmeren na razumevanje biokinetike radiofarmaceutika, procenu faktora koji utiču na eliminaciju radionuklida, kao i na mogućnosti korišćenja Monte Karlo metoda za detaljniju procenu apsorbovanih doza u terapijskim protokolima.

2 Veštački radioizotopi

Radioizotopi su atomi čija jezgra nisu stabilna i koja spontano emituju jonizujuće zračenje u procesu prelaska u stabilnije energetske stanje (Krmar, 2013; Knoll, 2010). U prirodi se javljaju kao produkti raspada primordijalnih radionuklida ili kao posledica interakcije kosmičkog zračenja sa materijom, dok se veliki broj radionuklida danas proizvodi veštačkim putem u nuklearnim reaktorima i akceleratorima (IAEA TECDOC-1340, 2003).

Za razliku od prirodnih radioizotopa, koji potiču iz radioaktivnih nizova uranijuma, torijuma i aktinijuma, veštački radionizotopi nastaju nuklearnim reakcijama izazvanim bombardovanjem stabilnih jezgara česticama kao što su neutroni, protoni, deuteroni ili α -čestice. Izbor reakcije određuje koji će se radioizotop formirati, dok energija upadnih čestica i vrsta mete presudno utiču na prinos reakcije i radionuklidnu čistoću proizvoda (Knoll, 2010; IAEA TECDOC-1340, 2003).

Razvoj veštačkih radioizotopa obezbedio je osnovu za čitavu oblast nuklearne medicine, gde se kombinovanjem fizičkih i hemijskih metoda postiže selektivna dijagnostika i precizna terapija malignih oboljenja. U daljem poglavlju razmatraju se osnovne fizičke karakteristike i mehanizmi proizvodnje veštačkih radioizotopa, kao i njihova uloga u savremenoj medicini (ICRP 107, 2008; IAEA, 2018).

2.1 Osnovne karakteristike veštačkih radioizotopa

Veštački radioizotopi poseduju karakterističan skup fizičkih osobina koje određuju njihovo ponašanje, stabilnost i mogućnosti primene. Najvažnije među njima su sastav jezgra (broj protona Z i neutrona N), tip radioaktivnog raspada, energija emitovanog zračenja, period poluraspada ($T_{1/2}$), aktivnost (A) i energija veze nukleona u jezgru (Krmar, 2013; Knoll, 2010).

Ove veličine predstavljaju osnovne pokazatelje strukture i energetskog stanja jezgra. Odnos broja protona i neutrona (N/Z) direktno utiče na stabilnost nuklida – kada se naruši ravnoteža, jezgro postaje nestabilno i spontano emituje zračenje prelazeći u stabilnije stanje. Takvo ponašanje je univerzalno za sve radionuklide, bilo da se radi o α , β ili γ emiterima (Krmar, 2013).

Za svaki radioizotop karakterističan je energetski spektar emitovanog zračenja, određen vrstom raspada i razlikom između ukupne energije početnog i krajnjeg stanja jezgra. Energija

oslobođena pri raspadu (Q) određuje tip zračenja, njegovu prodornost i mehanizam interakcije sa materijom (Knoll, 2010).

Energija veze predstavlja meru stabilnosti jezgra — što je ona veća, to je jezgro stabilnije. Ona istovremeno određuje i količinu energije koja se oslobađa ili troši u nuklearnim reakcijama, čineći jedan od ključnih parametara u proučavanju strukture i transformacija jezgra (Krmr, 2013).

2.1.1 Aktivnost i period poluraspada

Brzina raspada izražava se aktivnošću A, koja predstavlja broj raspada u jedinici vremena, a jedinica u SI sistemu je bekerel (Bq), što odgovara jednom raspadu u sekundi (ICRP, 2007; ICRP, 2018).

Zakon radioaktivnog raspada opisuje promenu broja radioaktivnih jezgara u vremenu i dat je izrazom 2.1

$$N(t) = N_0 \cdot e^{-\lambda t} \quad 2.1$$

gde je N_0 početni broj radioaktivnih jezgara, $N(t)$ je broj neraspadnutih jezgara u trenutku t, a λ je konstanta radioaktivnog raspada.

Konstanta radioaktivnog raspada predstavlja verovatnoću da se neko jezgro raspadne u jedinici vremena.

$$\lambda = \frac{\left[\frac{\Delta N}{\Delta t} \right]}{N} \quad 2.2$$

Aktivnost je povezana sa brojem jezgara izrazom 2.3:

$$A(t) = \lambda \cdot N(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda t} \quad 2.3$$

gde je A_0 početna aktivnost.

Vreme poluraspada $T_{1/2}$ definiše se kao vreme potrebno da se broj radioaktivnih jezgara smanji na polovinu početne vrednosti i iznosi:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad 2.4$$

Poznavanje aktivnosti izvora i perioda poluraspada omogućavaju da se precizno odredi količina, starost i intenzitet zračenja svakog radioizotopa.

2.1.2 Vrste radioaktivnog raspada

Vrsta raspada zavisi od odnosa broja protona i neutrona u jezgri i od energije vezivanja koja određuje stabilnost nuklida (Krmr, 2013; Knoll, 2010).

Alfa raspad, kod koga jezgro emituje α -česticu (${}^4_2\text{He}$). Ovim procesom se smanjuju i atomski (Z) i maseni (A) broj jezgra, pa je tipičan za teške elemente poput uranijuma i torijuma.



β^- raspad, pri kome se neutron pretvara u proton uz emisiju elektrona i antineutrina. Maseni broj ostaje isti, dok se atomski broj povećava za jedan.



β^+ raspad, u kome se proton pretvara u neutron uz emisiju pozitrona i neutrina, pri čemu se atomski broj smanjuje za jedan.



Zahvat elektrona (EC), gde jezgro zahvata sopstveni elektronski omotač (obično iz K-ljuske), čime se proton pretvara u neutron uz emisiju karakterističnog X-zračenja ili γ fotona.



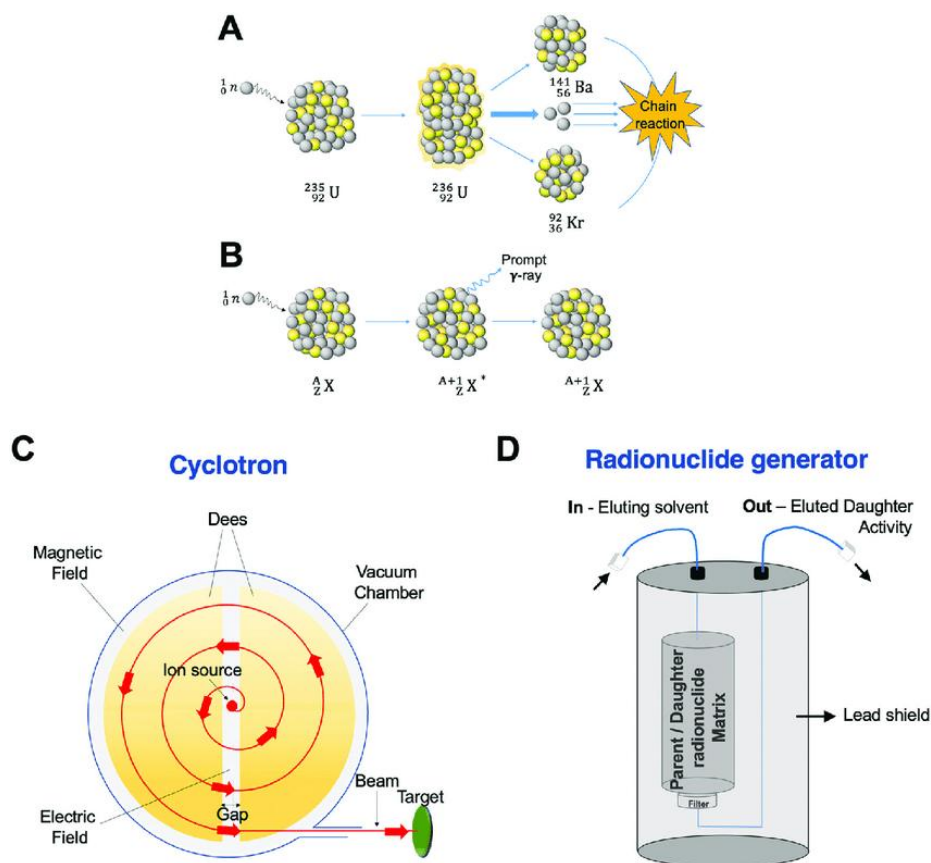
Gama raspad, koji se javlja kada jezgro prelazi iz pobuđenog u osnovno stanje bez promene broja nukleona, uz emisiju γ fotona visokih energija.

$${}^A_ZX^* \rightarrow {}^A_ZX + \gamma \quad 2.9$$

zvezdica (*) označava pobuđeno stanje jezgra, a γ predstavlja emitovani gama foton.

2.2 Proizvodnja veštačkih radioizotopa

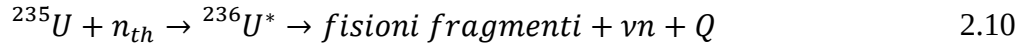
Veštački radioizotopi se dobijaju nuklearnim reakcijama u kojima stabilno jezgro mete apsorbuje česticu i prelazi u novo, najčešće nestabilno jezgro, koje emituje zračenje pri prelasku u stabilnije stanje. Osnovne metode proizvodnje su reaktorske, ciklotronske i generatorske, a izbor metode zavisi od vrste željenog radionuklida, njegovog perioda poluraspada, energije zračenja i namene (IAEA, 2003; Krmar, 2013).



Slika 2.1 Šematski prikaz osnovnih metoda proizvodnje radioizotopa: A reaktor (fisija ${}^{235}\text{U}$), B reaktor (zahvat neutrona), C ciklotron, D generator (Pellico et al. 2021).

U reaktorima (slika 2.1 A i B) radionuklidi se proizvode u procesima fisije jezgra ${}^{235}\text{U}$ ili zahvatom neutrona u stabilna jezgra mete. Fisijom ${}^{235}\text{U}$ nastaje širok spektar fisionih produkata sa srednjim masenim brojevima, pri čemu se oslobađa više neutrona koji omogućavaju lančanu

reakciju. Parovi fragmenata nisu jedinstveni (raspodela prinosa je široka oko $A \approx 95$ i $A \approx 140$ (reakcija 2.10) (IAEA, 2003; Krmar, 2013).



Zahvatom neutrona u stabilnim jezgrima mete formiraju se radionuklidi sa jednim neutronom više, prema reakciji 2.11:



Na ovaj način proizvode se radionuklidi kao što su ^{60}Co , ^{99}Mo i ^{131}I . Reaktorska metoda omogućava proizvodnju velikih količina aktivnosti, ali može da dovede do stvaranja sporednih izotopa sličnih svojstava, što zahteva naknadnu hemijsku separaciju (IAEA, 2003).

U ciklotronima (slika 2.1 C) ubrzane, energetski pobuđene čestice – protoni, deuteroni ili α -čestice – bombarduju stabilne mete, pri čemu nastaju reakcije tipa (p,n), (d,n) i (α ,n). Tipičan primer je reakcija 2.12 proizvodnje ^{18}F , koji se koristi u pozitronskoj emisionalnoj tomografiji (PET) (Knoll, 2010; IAEA, 2003).



Ciklotronska metoda obezbeđuje visoku selektivnost i čiste produkte, ali zahteva preciznu kontrolu energije snopa i pažljiv izbor mete (Knoll, 2010).

Opšti izraz za prinos aktivnosti koji važi za reaktorsku i ciklotronsku proizvodnju dat je jednačinom 2.13 (IAEA, 2003).

$$A = N\sigma\phi(1 - e^{-\lambda t}) \quad 2.13$$

gde je N broj atoma mete, σ efikasni presek za reakciju, Φ fluks čestica, λ konstanta raspada i t vreme ozračivanja.

Ova relacija pokazuje da aktivnost raste sa vremenom ozračivanja i dostiže stanje zasićenja kada se stopa proizvodnje uravnoteži sa stopom raspada. U praksi se vreme ozračivanja bira tako da se postigne optimalna aktivnost uz minimalno oštećenje mete i ekonomičnu upotrebu izvora čestica.

Generatorska metoda (slika 2.1 D) zasniva se na radioaktivnom raspadu dugoživećeg jezgra roditelja iz koga se hemijskim putem izdavaća kratkoživeći potomak. Najpoznatiji primer je sistem molibden–tehnećijum koji je dat reakcijom 2.14.



Ovaj pristup omogućava dobijanje radionuklida direktno na mestu primene, bez potrebe za reaktorom ili akceleratorom, i koristi se svakodnevno u dijagnostičkim procedurama (IAEA, 2003).

U ovakvim sistemima aktivnost potomka u funkciji vremena može se opisati odnosom roditelj–potomak koji je dat jednačinom 2.15 (IAEA, 2003).

$$A_d(t) = A_p(0) \frac{\lambda_d}{\lambda_d - \lambda_p} (e^{-\lambda_p t} - e^{-\lambda_d t}) \quad 2.15$$

gde su A_p i A_d aktivnosti jezgra roditelja i potomka respektivno, a λ_p i λ_d njihove konstante raspada. U slučaju sekularne ravnoteže, kada je $\lambda_p \ll \lambda_d$ i $t \gg 1/\lambda_d$, aktivnosti roditelja i potomka postaju približno jednake $A_p \approx A_d$.

U narednim poglavljima biće detaljno opisana proizvodnja putem generatora i konkretan primer proizvodnje ${}^{90}\text{Y}$, sa opisom postupaka, hemijske obrade i uticaja na radionuklidnu čistoću i dalju primenu.

2.3 Kontrola kvaliteta i transport radioizotopa

Proces proizvodnje, kontrole kvaliteta i transporta radioizotopa čini jedinstven ciklus koji obezbeđuje bezbednu i pouzdanu primenu radionuklida u medicini i industriji (IAEA, 2018; WHO, 2019). Tok ovog procesa prikazan je na slici 2.2, gde su objedinjene osnovne faze – od proizvodnje radionuklida, preko pripreme radiofarmaceutika i kontrole kvaliteta, do transporta i primene krajnjem korisniku.



Slika 2.2 Dijagram toka procesa proizvodnje i kontrole kvaliteta radioizotopa: proizvodnja radionuklida, priprema radiofarmaceutika, kontrola kvaliteta, transport i primena (Tian et al., 2025).

2.3.1 Kontrola kvaliteta

Kontrola kvaliteta obuhvata niz postupaka kojima se proverava da li proizvedeni radionuklid i njegov preparat ispunjavaju zahteve za predviđenu primenu. Osnovni parametri koji se ispituju su aktivnost, radionuklidna čistoća, hemijska čistoća, fizičko-hemijska stabilnost, sterilnost i apirogenost (IAEA, 2018; Krmar, 2013).

Radionuklidna čistoća predstavlja odsustvo drugih radionuklida osim željenog i izražava se kao odnos aktivnosti željenog izotopa prema ukupnoj aktivnosti svih prisutnih radionuklida (IAEA, 2018; Krmar, 2013). Narušena radionuklidna čistoća može dovesti do povećane doze zračenja ili pogrešne dijagnostičke slike. Najčešće se proverava metodama gama spektrometrije i analize energetskih spektara (Knoll, 2010).

Hemijska čistoća odnosi se na prisustvo stabilnih primesa koje mogu uticati na toksičnost, hemijsku stabilnost ili vezivanje radiofarmaceutika za ciljna mesta u organizmu. Određuje se metodama atomske apsorpcione spektrometrije, tankoslojne hromatografije (TLC) ili ICP-MS analizom (IAEA, 2018).

Fizičko-hemijska stabilnost ispituje se kako bi se potvrdilo da ne dolazi do promene hemijskog oblika radionuklida tokom skladištenja i upotrebe, što može uticati na njegovu distribuciju u organizmu ili efikasnost primene (Krmar, 2013).

Sterilnost podrazumeva odsustvo mikroorganizama u radiofarmaceutiku i obavezna je za sve preparate namenjene intravenskoj ili intraarterijskoj primeni. Proverava se inokulacijom uzoraka u hranljive podloge i inkubacijom u kontrolisanim uslovima (European Pharmacopoeia, 2020).

Apirogenost znači odsustvo pirogenih supstanci (bakterijskih toksina) koje mogu izazvati povišenu telesnu temperaturu kod pacijenata. Najčešće se proverava LAL testom (*Limulus Amebocyte Lysate*), kojim se detektuju endotoksini u tragovima (European Pharmacopoeia, 2020).

Rezultati kontrole kvaliteta moraju biti u skladu sa zahtevima međunarodnih standarda, prvenstveno preporuka IAEA i smernica Evropske farmakopeje, kako bi se obezbedila bezbedna i reproduktivna upotreba radionuklida (IAEA, 2018; European Pharmacopoeia, 2020; WHO, 2019).

2.3.2 Transport radioizotopa

Transport radioizotopa predstavlja ključnu kariku u lancu njihove primene, jer obezbeđuje da se radioaktivni materijal bezbedno prenese od mesta proizvodnje do korisnika, uz minimalni rizik za osoblje, javnost i okolinu.

Osnovni principi bezbednog transporta obuhvataju:

- ograničavanje aktivnosti po pošiljci,
- upotrebu odgovarajućih tipova pakovanja,
- označavanje i deklarisanje pošiljke,
- sprečavanje rasipanja ili oštećenja materijala tokom prevoza i
- zaštitu osoblja i javnosti od zračenja.

U skladu sa SSR-6 propisima, radioaktivni materijali se razvrstavaju prema stepenu opasnosti i vrsti ambalaže u sledeće kategorije:

1. Tip A – koristi se za radionuklide male i srednje aktivnosti, gde potencijalno curenje ne bi izazvalo značajno ozračivanje. Obezbeđuje zaštitu od mehaničkih oštećenja i vlage tokom transporta.
2. Tip B(U) i Tip B(M) – namenjene su transportu visokoaktivnih materijala i moraju izdržati ekstremne uslove (pad, požar, potapanje).
3. Tip C – koristi se za avionski transport materijala najviše aktivnosti.

Pakovanja se obeležavaju prema stepenu zračenja na površini i naznačenom transportnom indeksu (slika 2.3):

1. Kategorija I (bela etiketa) – do 0,005 mSv/h,
2. Kategorija II (žuta etiketa II) – do 0,5 mSv/h,
3. Kategorija III (žuta etiketa III) – do 2 mSv/h.



Slika 2.3 Oznake kategorija za transport radioaktivnog materijala prema IAEA propisima: kategorija I, kategorija II i kategorija III (Canadian Nuclear Safety Commission, 2022).

Svaka pošiljka mora imati prateću dokumentaciju sa podacima o radionuklidu, aktivnosti, vremenu merenja i merama zaštite. Transport može obavljati samo osoblje osposobljeno za rad sa radioaktivnim materijalima i u skladu sa planom radiološke zaštite. Bezbednost transporta obezbeđuje se i administrativnim merama – registrovanjem pošiljki, licenciranjem prevoznika i periodičnim proverama integriteta ambalaže (IAEA, 2018).

2.3.3 Zakonski i regulatorni okvir

Kontrola kvaliteta i bezbednost radioizotopa uređeni su međunarodnim i nacionalnim propisima. Na globalnom nivou, smernice daje IAEA kroz dokumente *Safety Standards Series No. GSR Part 3* i TECDOC-1340, koji definišu zahteve za proizvodnju, ispitivanje i kontrolu radionuklida. U Republici Srbiji, prema članu 63. Zakona o radijacionoj i nuklearnoj sigurnosti i bezbednosti („Službeni glasnik RS”, br. 95/18, 10/19 i 95/23), pravna lica koja proizvode, prerađuju, koriste ili transportuju radioaktivne materijale dužna su da obezbede sistem kontrole kvaliteta i mere zaštite od jonizujućeg zračenja u skladu sa propisima koje donosi Direktor za radijacionu i nuklearnu sigurnost i bezbednost Srbije SRBATOM.

Ovi propisi obezbeđuju da se radioizotopi proizvode, transportuju i koriste pod kontrolisanim uslovima, u skladu sa međunarodnim standardima i principima zaštite od jonizujućeg zračenja (IAEA, 2018).

2.4 Uloga veštačkih radioizotopa u medicini

Veštački radioizotopi imaju široku primenu u savremenoj medicini, gde predstavljaju nezamenljivo sredstvo u dijagnostici, terapiji i istraživanjima. Njihova vrednost zasniva se na mogućnosti kontrolisanog emitovanja jonizujućeg zračenja, koje se koristi za neinvazivno praćenje fizioloških procesa, precizno otkrivanje patoloških promena i ciljano delovanje na obolela tkiva.

U okviru nuklearne medicine, radioizotopi se primenjuju u dijagnostičkim procedurama (γ emiteri ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In) i u terapijskim tretmanima (β^- emiteri ^{131}I , ^{177}Lu , ^{90}Y), pri čemu se njihova aktivnost i energija pažljivo prilagođavaju zahtevu kliničke primene.

U radioterapiji, visokoenergetski izotopi kao što su ^{60}Co , ^{137}Cs i ^{192}Ir koriste se za spoljašnje ozračivanje tumora (teleterapija) i u brahiterapiji, gde se izvori zračenja postavljaju u neposrednu blizinu ili unutar tumorskog tkiva.

Osim u direktnoj terapiji i dijagnostici, veštački radioizotopi nalaze primenu i u sterilizaciji medicinskog materijala, praćenju metabolizma i farmakokinetike lekova, kao i u biomedicinskim istraživanjima koja uključuju markiranje molekula i praćenje njihovog ponašanja u organizmu.

Zahvaljujući precizno definisanim svojstvima, kontrolisanoj proizvodnji i raznovrsnim mogućnostima primene, veštački radioizotopi zauzimaju centralno mesto u razvoju savremene medicine i predstavljaju most između fundamentalnih nauka i kliničke prakse (IAEA, 2018; Krmar, 2013).

3 Radioizotop ^{90}Y

Izotop itrijuma-90 (^{90}Y) spada u najznačajnije radioisotope koji se koriste u terapijske svrhe u savremenoj medicini. Njegova primena zasniva se na čistom β^- raspadu bez emisije gama zračenja, što omogućava visoku dozu zračenja u ciljnom tkivu uz minimalnu dozu u okolnim strukturama.

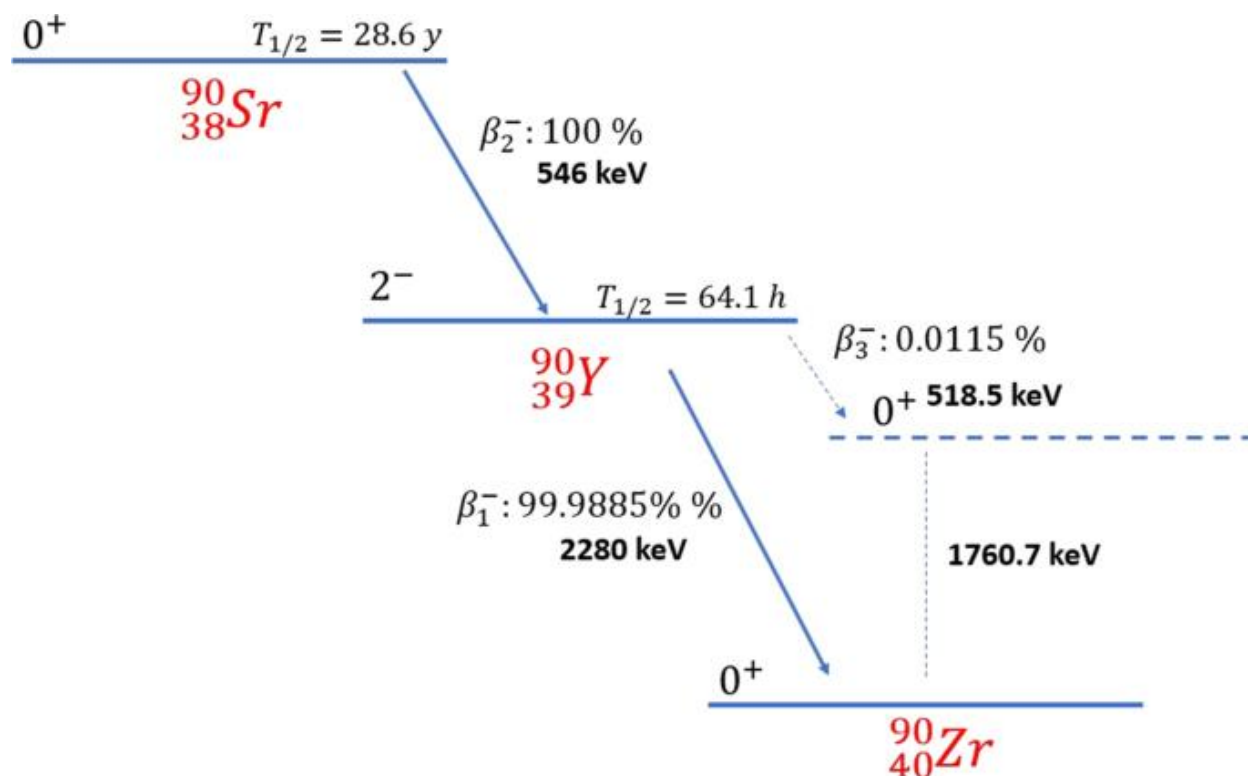
^{90}Y nastaje β^- raspadom stroncijuma-90 (^{90}Sr), prema reakciji 3.1.



A ^{90}Y se dalje raspada do stabilnog cirkonijuma-90 (^{90}Zr), prema reakciji 3.2.



Šema raspada ${}^{90}\text{Sr}$ i njegovog potomka ${}^{90}\text{Y}$ prikazan je na slici 3.1. Period poluraspada ${}^{90}\text{Y}$ iznosi 64.1 h (2.67 dana), a maksimalna energija emitovanih β^{-} čestica je 2.28 MeV, sa srednjom energijom od približno 0.93 MeV (ICRP, 2008; IAEA, 2018). Domet β^{-} čestica u tkivu iznosi oko 11 mm, što omogućava izražen crossfire efekat, koji će biti detaljno opisan u poglavlju 4.2.2, i efikasan terapijski odgovor u tumorima srednje veličine.



Slika 3.1. Šema raspada izotopa ${}^{90}\text{Sr}$ i njegovog potomka ${}^{90}\text{Y}$ do stabilnog ${}^{90}\text{Zr}$, sa prikazanim energijama i periodima poluraspada (Bourke et al., 2018).

Zbog odsustva gama komponente, ${}^{90}\text{Y}$ ne pripada grupi teranostičkih radionuklida koji se koriste i za terapiju i za dijagnostiku, već predstavlja čist terapijski izotop. Ova osobina smanjuje ukupno ozračenje osoblja i pojednostavljuje terapijske procedure, ali zahteva kombinovanje sa dijagnostičkim analogom, najčešće lutecijumom-177 (${}^{177}\text{Lu}$), koji emituje i gama zračenje pogodno za snimanje.

${}^{90}\text{Y}$ se primenjuje u vidu radiofarmaceutika koji ciljano vezuju tumorske receptore ili kao komponenta mikrosfera i nanosfera u selektivnoj internoj radioterapiji (SIRT). SIRT predstavlja

metod lokalne terapije tumora jetre pri kojem se mikrosfere obeležene ^{90}Y ubrizgavaju intraarterijski direktno u tumorsko tkivo, čime se postiže visoka doza zračenja unutar tumora uz minimalno oštećenje zdravog parenhima jetre (IAEA, 2018).

Osim u onkološkoj terapiji, ^{90}Y se koristi i u lokalnoj radionuklidnoj terapiji zglobova – radiosinovijortazi (RSO), gde se β^- zračenje primenjuje intraartikularno radi uništavanja inflamatorno promenjene sinovijalne membrane kod hroničnih zapaljenskih oboljenja (IAEA, 2011).

Visoka energija elektrona, čista β^- emisija i relativno kratak period poluraspada čine ga izuzetno pogodnim za peptidno-receptorsku radionuklidnu terapiju (PRRT), tretman metastatskih oboljenja jetre, limfoma i neuroendokrinih tumora, ali i za ublažavanje inflamatornih procesa u okviru RSO terapije (IAEA, 2018).

3.1 Proizvodnja ^{90}Y

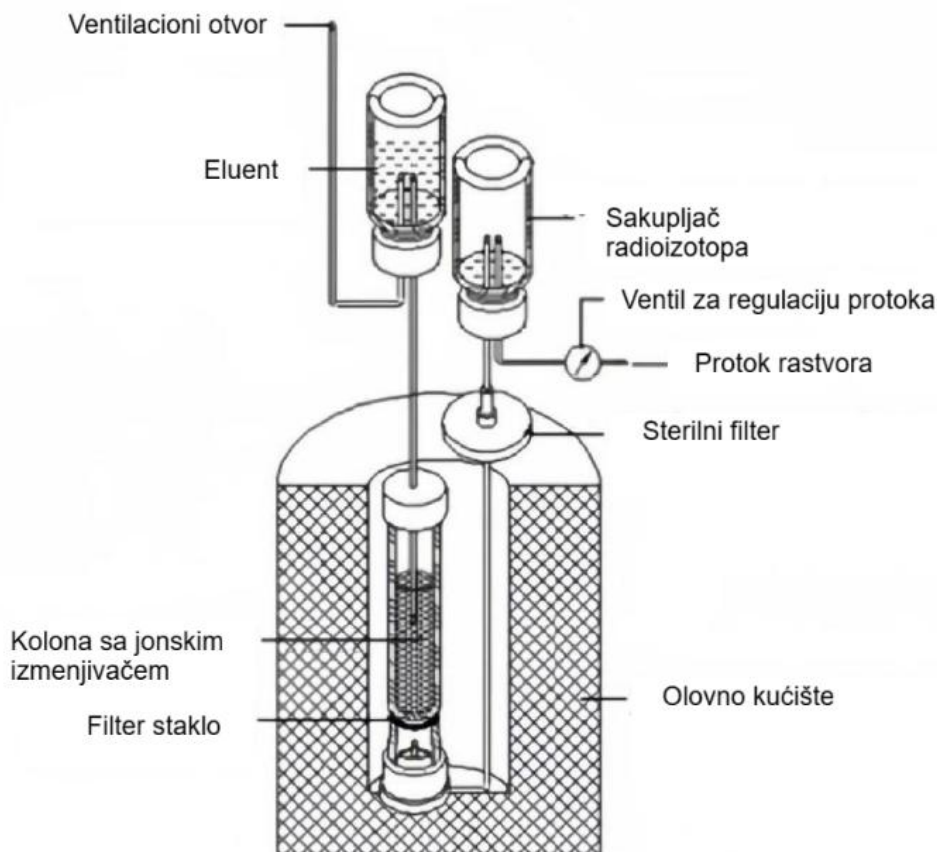
Iako se ^{90}Y najčešće dobija iz generatora $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, moguće ga je proizvesti i u nuklearnom reaktoru zahvatom neutrona na stabilni ^{89}Y , kao i ciklotronskim putem bombardovanjem ^{90}Zr protonima. Ipak, ove metode daju manju specifičnu aktivnost i zahtevaju složene separacione postupke, pa su u kliničkoj praksi generatori $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ standardni izvor radioizotopa ^{90}Y (IAEA, 2003; IAEA, 2019; Tian et al., 2025). Ovakav sistem koristi radioaktivni raspad dugoživećeg radioizotopa roditelja ^{90}Sr , čijim raspadom se formira potomka ^{90}Y , koji se dalje raspada do stabilnog ^{90}Zr , prema reakcijama 3.1 i 3.2.

^{90}Sr ima period poluraspada od 28.8 godina i obezbeđuje kontinuirano formiranje ^{90}Y . Promena aktivnosti ^{90}Y u vremenu može se opisati relacijom (2.15), dok se sekularna ravnoteža sa ^{90}Sr dostiže nakon približno 14 dana, što predstavlja optimalan interval između sukcesivnih elucija (IAEA, 2018).

Slika 3.2 prikazuje opšti princip rada generatora zasnovanog na koloni sa jonskim izmenjivačem. Roditeljski radioizotop ^{90}Sr adsorbovan je na čvrstoj fazi kolone, dok se njegovim raspadom formira ^{90}Y koji se periodično ispira (eluiše) odgovarajućim rastvorom male kiselosti. Tokom elucije, rastvor (eluent) prolazi kroz kolonu i iznosi $^{90}\text{Y}^{3+}$ jone u frakciji visoke radionuklidne čistoće, dok $^{90}\text{Sr}^{2+}$ ostaje vezan za sorbent. Sorbent predstavlja čvrstu fazu u koloni generatora na koju je adsorbovan roditelj ^{90}Sr . U praksi se koriste neorganski materijali kao što su

cirkonijum-fosfat, titanijum-dioksid ili aluminosilikatne smole, koji selektivno zadržavaju $^{90}\text{Sr}^{2+}$ prilikom ispiranja $^{90}\text{Y}^{3+}$ (IAEA, 2003).

Sistem obuhvata rezervoar sa eluentom, kolonu ispunjenu jonskim izmenjivačem, ventil za regulaciju protoka, sterilni filter i sakupljač radioizotopa, smeštene u olovno kućište koje obezbeđuje zaštitu od zračenja (IAEA, 2003).



Slika 3.2 Šematski prikaz generatora radionuklida zasnovanog na koloni sa jonskim izmenjivačem (prema Feng et al., 2025).

Eluent, najčešće razblažena hlorovodonična kiselina (0,05–0,1 M HCl), prolazi kroz kolonu u kojoj se nalazi adsorbovan ^{90}Sr , pri čemu se $^{90}\text{Y}^{3+}$ joni kvantitativno iznose iz čvrste faze u eluatu, dok $^{90}\text{Sr}^{2+}$ ostaje vezan za jonski izmenjivač. Na izlazu iz kolone nalazi se sterilni filter (0,22 μm) koji obezbeđuje sterilnost eluata namenjenog farmaceutskoj upotrebi, dok olovno kućište, debljine oko 25 mm, štiti osoblje od zračenja (IAEA, 2018).

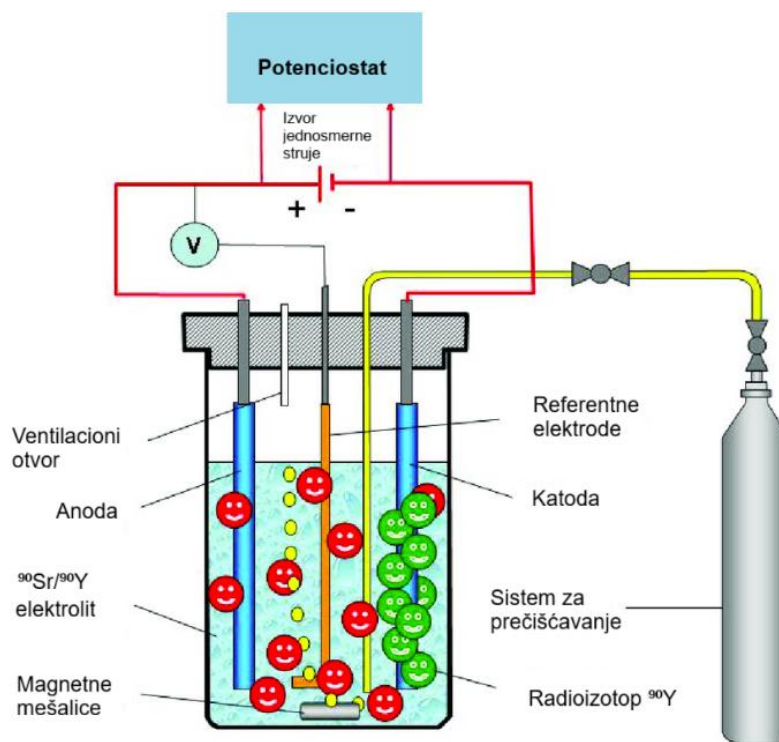
3.1.1 Metode hemijske separacije

Metode razdvajanja ^{90}Y iz smeše sa ^{90}Sr zasnivaju se na razlikama u jonima Sr^{2+} i Y^{3+} , a primenjuju se tri osnovna pristupa: jonska izmena, ekstrakciona hromatografija i elektrolitička separacija (IAEA, 2003).

Jonska izmena predstavlja osnovu rada generatora radionuklida. U ovoj metodi se koristi neorganska ili organska smola (npr. cirkonijum-fosfat, titanijum-dioksid, polistirenske smole) koja selektivno adsorbuje $^{90}\text{Sr}^{2+}$, dok $^{90}\text{Y}^{3+}$ ostaje u rastvoru i može se eluirati odgovarajućim eluentom. Ova metoda obezbeđuje visoku radionuklidnu čistoću i pogodna je za rutinsku primenu u farmaceutskoj praksi (IAEA, 2003).

Ekstrakciona hromatografija se zasniva na selektivnom vezivanju $^{90}\text{Y}^{3+}$ jona pomoću organskih ekstraktanata, najčešće HDEHP (di-2-etilheksil-fosforna kiselina), nanetih na inertni nosač. Promenom kiselosti rastvora moguće je kontrolisano eluirati ^{90}Y visoke čistoće. Ova metoda pruža visoku selektivnost i pogodna je za automatizovane sisteme, ali zahteva pažljivu kontrolu faza i stabilnost temperature (Choppin et al., 2013; IAEA, 2018).

Elektrolitička separacija, prikazana na slici 3.3, predstavlja savremenu laboratorijsku metodu u kojoj se ^{90}Y selektivno izdvaja elektrolizom iz rastvora $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, koji se koristi za dobijanje visokoprečišćenog ^{90}Y namenjenog terapijskoj primeni. Proces se zasniva na kontrolisanoj elektrolizi u rastvoru nitrata ili hlorida, pri čemu se $^{90}\text{Y}^{3+}$ selektivno taloži na katodi, dok $^{90}\text{Sr}^{2+}$ ostaje u rastvoru (IAEA, 2003).



Slika 3.3 Šematski prikaz elektrolitičkog razdvajanja radioizotopa ^{90}Y iz rastvora koji sadrži mešavinu $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ (IAEA, 2003).

Proces se odvija u staklenoj ćeliji koja sadrži elektrolit, anodu, katodu, referentnu elektrodu, magnetnu mešalicu i sistem za ventilaciju i prečišćavanje gasom. Anoda i katoda izrađene su od platine, zbog njene visoke hemijske otpornosti, stabilnosti i inertnosti u oksidaciono–redukcijskim uslovima elektrolize (Knoll, 2010). Platina ne reaguje sa jonima u rastvoru, čime se izbegava kontaminacija proizvoda i obezbeđuje stabilan tok procesa.

Referentne elektrode služe za kontrolu potencijala između anode i katode i povezane su sa potenciostatom koji održava konstantnu razliku potencijala. Potenciostat automatski reguliše napon i struju u sistemu, omogućavajući precizno razdvajanje jona i kontrolisanu brzinu izdvajanja radioizotopa ^{90}Y (IAEA, 2018).

Izvor jednosmerne struje obezbeđuje električnu energiju potrebnu za elektrolitičku redukciju jona, dok ventilacioni otvor omogućava kontrolisano otpuštanje gasova nastalih tokom procesa, sprečavajući povećanje pritiska u sistemu.

Unutar ćelije se nalazi magnetna mešalica, koja obezbeđuje ravnomerno mešanje rastvora i održava homogenu raspodelu jona. Elektrolit sadrži mešavinu jona $^{90}\text{Sr}^{2+}$ i $^{90}\text{Y}^{3+}$, dok se kao

rastvarač koristi rastvor nitrata ili hlorida radi postizanja visoke provodljivosti i stabilnosti procesa (IAEA, 203).

Da bi se sprečila oksidacija i formiranje nepoželjnih oksida itrijuma, u sistem se uvodi inertni gas (argon) preko sistema za prečišćavanje, koji uklanja kiseonik iz elektrolita i održava redukujuće uslove. Nakon završene elektrolize, izdvojeni radioizotop ^{90}Y sakuplja se u frakciji visoke radionuklidne čistoće i koristi se za pripremu terapijskih radiofarmaceutika (IAEA, 2018).

Nakon separacije, neophodno je sprovesti kontrolu prisustva zaostalog ^{90}Sr u eluatu, jer čak i male količine roditeljskog radionuklida mogu dovesti do povećane doze nepotrebnog zračenja. Dopusštena kontaminacija ^{90}Sr iznosi najviše 0,001% ukupne aktivnosti ^{90}Y , što se proverava spektrometrijom ili tečnim scintilacionim brojačima (IAEA, 2018).

U Srbiji se ^{90}Y uvozi u obliku sterilnog rastvora $^{90}\text{YCl}_3$ visoke radionuklidne čistoće, spremnog za obeležavanje peptida. U Institutu za nuklearne nauke „Vinča“ obavlja se proces hemijskog obeležavanja liganda (^{90}Y -DOTATOC), kontrola kvaliteta i distribucija radiofarmaceutika ka kliničkim centrima (IAEA, 2018), što je detaljnije opisano u poglavlju 2.3.2.

Detaljna kontrola kvaliteta eluiranog radioizotopa i uslovi transporta predstavljaju ključne korake u pripremi ^{90}Y radiofarmaceutika, o čemu će biti reči u narednom poglavlju.

3.2 Biološke karakteristike ^{90}Y i primena u PRRT terapiji

Radioizotop ^{90}Y se primenjuje u nuklearnoj medicini, naročito u terapijskim procedurama koje se zasnivaju na radioizotopima koji su obeleženi peptidima. Zbog visoke energije β^- čestica i velikog dometa u mekom tkivu (do oko 11 mm), ^{90}Y omogućava efikasno ozračivanje tumora velikih zapremina i ostvarivanje *crossfire* efekta (Hindorf et al., 2007). Period poluraspada od 64,1 časa omogućava stabilan terapijski učinak uz kratko zadržavanje u organizmu i brzo opadanje aktivnosti nakon primene (ICRP 140, 2019).

Kada se kombinuje sa somatostatinskim analogom DOTATOC (DOTA-Tyr³-octreotide), ^{90}Y se koristi u okviru *Peptide Receptor Radionuclide Therapy* (PRRT), koja predstavlja jedan od najsavremenijih pristupa lečenju neuroendokrinih tumora (NET). Nakon vezivanja za receptor, kompleks ulazi u ćeliju procesom endocitoze i zadržava se u njenoj unutrašnjosti, gde emitovano beta zračenje oštećuje DNK i dovodi do uništavanja ćelije (Jeremić et al., 2018a).

3.2.1 PRRT terapija

Peptidno-receptorska radionuklidna terapija (PRRT) zasniva se na ciljanoj primeni radiopeptida koji se selektivno vezuju za somatostatinske receptore prisutne na površini ćelija. Somatostatin je prirodni hormon koji u organizmu reguliše lučenje drugih hormona i neurotransmitera, a njegovi receptori (SSTR1–SSTR5) normalno se nalaze u pankreasu, hipofizi, gastrointestinalnom traktu i drugim endokrinim tkivima. Kod tumorskih ćelija dolazi do pojačane prisutnosti ovih receptora, naročito podtipova SSTR2 i SSTR5, što omogućava njihovo selektivno ciljanje radiopeptidima (Zaknun et al., 2013).

Neuroendokrini tumori (NET) predstavljaju grupu retkih, spororastućih, malignih tumora koji nastaju iz ćelija neuroendokrinog sistema — tkiva koje kombinuje osobine nervnih i endokrinih ćelija. Ove ćelije mogu da prenose nervne impulse i da istovremeno luče hormone, zbog čega se NET tumori mogu razviti u različitim organima (pankreas, tanko crevo, pluća). Zajednička im je upravo izražena prisutnost somatostatinskih receptora, što ih čini pogodnim za PRRT terapiju (Zaknun et al., 2013).

U PRRT terapiji koriste se analozi somatostatina – hemijski slični spojevi koji oponašaju dejstvo prirodnog hormona, ali su stabilniji i duže se zadržavaju u organizmu. Prvobitni somatostatin ima veoma kratak biološki polужivot (nekoliko minuta), dok njegovi analozi omogućavaju dovoljno dugo vezivanje za receptore i unošenje radioizotopa u ćeliju. Najpoznatiji su: DOTATOC (DOTA-Tyr³-octreotide), DOTATATE (DOTA-Tyr³-Thr⁸-octreotate) i DOTANOC (DOTA-Nal³-octreotide).

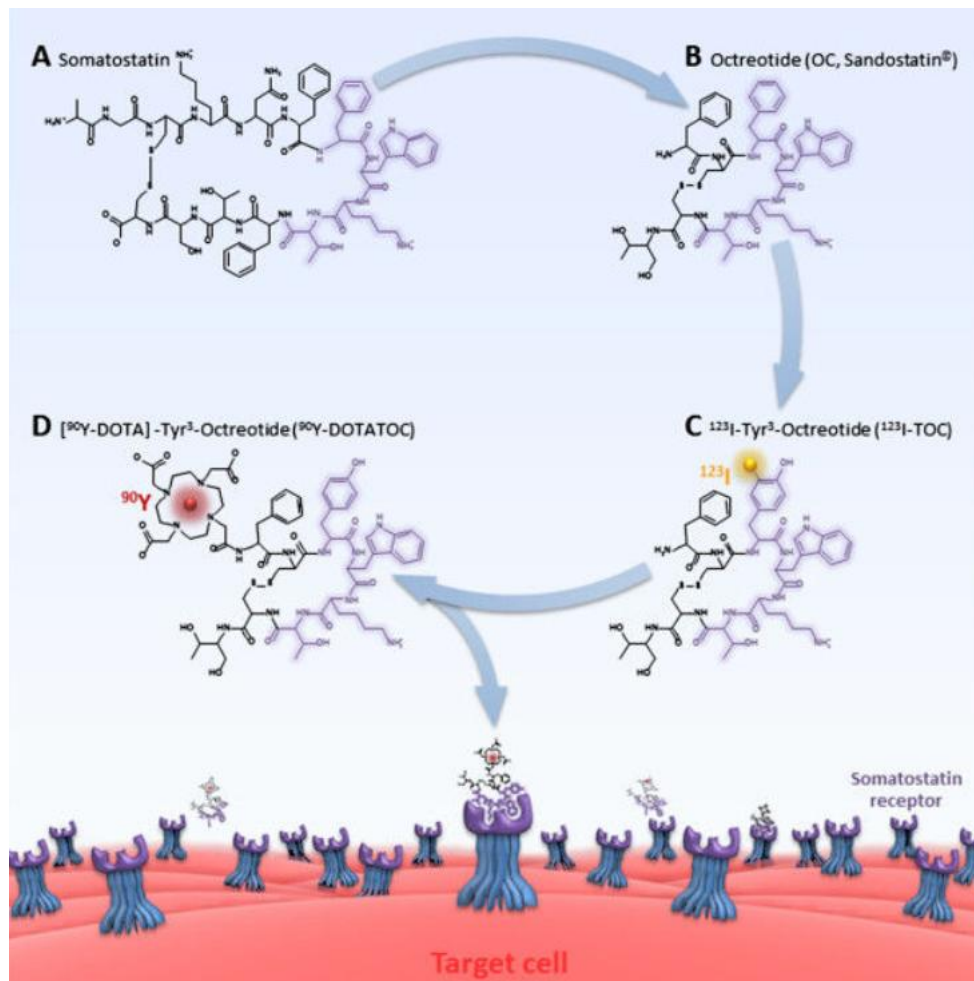
Prisustvo aminokiseline tirozina (Tyr³) u analogu DOTATOC povećava afinitet za SSTR2 receptore, čime se obezbeđuje bolje vezivanje i veća selektivnost prema tumorskom tkivu (Zaknun et al., 2013). U svim analogima, DOTA (1,4,7,10-tetraazaciklododekan-N,N',N'',N'''-tetraacetična kiselina) služi kao helatni ligand koji omogućava stabilno vezivanje radioizotopa (⁹⁰Y ili ¹⁷⁷Lu) i sprečava njegovo odvajanje u krvotoku.

Izbor radioizotopa zavisi od dimenzija tumora: ⁹⁰Y-DOTATOC se primenjuje kod tumora velikih zapremina, dok se ¹⁷⁷Lu-DOTATATE češće koristi kod manjih tumora ili velikog broja metastaza (Hindorf et al., 2007). U novijim terapijskim protokolima sve češće se koristi obrnuta kombinacija – ⁹⁰Y-DOTATATE i ¹⁷⁷Lu-DOTATOC – kojom se prilagođava terapija različitim tipovima tumora i stepenu izraženosti receptora. Pokazano je da DOTATATE ima veći afinitet za

SSTR2, dok DOTATOC u nekim slučajevima ostvaruje bolje zadržavanje u ćeliji i manji rizik od oštećenja bubrega. Kombinovanjem tih svojstava sa različitim dometima zračenja radioizotopa ^{90}Y i ^{177}Lu postiže se ravnoteža između terapijskog efekta i bezbednosti primene (Zaknun et al., 2013; Bodei et al., 2015).

Nakon vezivanja za receptor, kompleks ulazi u ćeliju procesom endocitoze i zadržava se u njenoj unutrašnjosti, gde emituje beta čestice koje oštećuju DNK i dovode do uništavanja ćelije (Jeremić et al., 2018a).

Na slici 3.4 prikazan je proces stvaranja kompleksa DOTA-TOC i njegovog vezivanja za somatostatinski receptor. Prikazani su koraci modifikacije prirodnog somatostatina u stabilne analoge (octreotide, ^{123}I -TOC, ^{90}Y -DOTATOC) i njihova interakcija sa SSTR receptorima na površini ćelije (Marincek et al., 2013)



Slika 3.4 Šematski prikaz formiranja i vezivanja kompleksa ^{90}Y -DOTATOC za somatostatinske receptore (Marincek et al., 2013).

Način raspodele radiofarmaceutika u organizmu zavisi od afiniteta za somatostatinske receptore i brzine eliminacije nevezanog dela. Nakon intravenske primene, najveći deo ^{90}Y -DOTATOC-a vezuje se za SSTR2 i SSTR5 receptore u tumorskom tkivu, pri čemu SSTR2 ima dominantnu ulogu u vezivanju, dok prisustvo SSTR5 dodatno povećava ukupno nakupljanje radiofarmaceutika u tumorskim ćelijama gde receptori nisu homogeno raspoređeni. Manji deo radiopeptida kratkotrajnije se zadržava u krvi i bubrezima. Izlučivanje se odvija pretežno putem bubrega, zbog čega se oni smatraju glavnim kritičnim organom, dok je tumor glavni ciljni organ terapije (Jeremić et al., 2018a; Hindorf et al., 2007).

3.3 Dozimetrijski i bezbednosni aspekti

U proceni efikasnosti i bezbednosti ^{90}Y -DOTATOC terapije ključni parametar je apsorbovana doza, koja predstavlja količinu energije koju jonizujuće zračenje prenosi jedinici mase ozračenog tkiva. Izražava se u džulima po kilogramu [J/kg], odnosno u grejima [Gy]. Matematički, apsorbovana doza definiše se izrazom 3.3 (Krmr, 2013).

$$D = \frac{E_{aps}}{m} \quad 3.3$$

gde je E_{aps} ukupna energija apsorbovana u tkivu [J], a m masa ozračenog tkiva [kg].

U primeni radionuklidne terapije, energija apsorbovana u tkivu potiče od raspada radioizotopa, pa se doza u organu može definisati izrazom 3.4 (ICRP 140, 2019).

$$D = \tilde{A} \cdot S \quad 3.4$$

gde je $\tilde{A}$ vremenski integrisana aktivnost [$\text{MBq} \cdot \text{s}$], a S specifični faktor doze [$\text{mGy} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$], koji zavisi od energije i tipa zračenja.

Za terapijske radioizotope poput ^{90}Y , cilj je da se postigne što veća doza u tumorskom tkivu uz minimalnu izloženost kritičnih organa. Ovaj odnos definiše terapijski indeks, koji predstavlja odnos između apsorbovane doze u ciljnom organu (tumoru) i one u organima koji određuju ograničenje doze, najčešće bubrezima i koštanom srži (Bodei et al., 2008).

Bubrezi su glavni kritični organ u PRRT terapiji jer dolazi do delimične tubularne reapsorpcije radiopeptida u proksimalnim tubulima, što može dovesti do kumulativnog oštećenja bubrežnog tkiva. Granica dozimetrijske tolerancije bubrega procenjuje se na približno 23–28 Gy

po terapijskom ciklusu (ICRP 140, 2019; Hindorf et al., 2007). Da bi se smanjila nefrotoksičnost, tokom terapije se primenjuju aminokiselinske infuzije (L-arginin i L-lizin), koje kompetitivno inhibiraju transportne mehanizme u bubrezima i smanjuju preuzimanje radiofarmaceutika (Rollermann et al., 2010).

Terapijski odnos (tumor : bubrezi) predstavlja odnos između apsorbovane doze u tumorskom tkivu i u bubrezima kao kritičnom organu. U literaturi se kao optimalan smatra odnos veći od 10:1, dok se vrednosti ispod toga smatraju manje povoljnim za postizanje selektivnog terapijskog efekta (Bodei et al., 2008; ICRP 140, 2019).

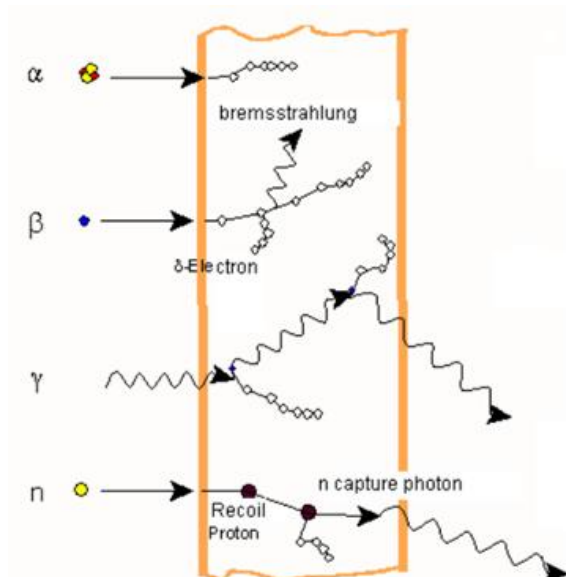
Na raspodelu doze utiču fiziološki i tehnički faktori: veličina tumora, raspodela receptora, brzina bubrežnog klirensa i stabilnost hemijskog kompleksa DOTA–radioizotop (Bodei et al., 2008; Hindorf et al., 2007). Kod manjih tumora, zbog kraćeg dometa beta čestica, doza može biti neujednačeno raspoređena, dok kod većih lezija dolazi do izraženijeg *crossfire* efekta koji doprinosi ravnomernijem ozračivanju.

Održavanje optimalnog terapijskog odnosa zahteva pažljivo planiranje aktivnosti i individualnu procenu pacijenta, uzimajući u obzir biokinetičke parametre i funkcionalno stanje bubrega, čime se postiže maksimalni terapijski efekat uz minimalni rizik od oštećenja zdravih tkiva (Zaknun et al., 2013; Bodei et al., 2008).

4 Interakcija beta zračenja sa tkivom

U ljudskom tkivu jonizujuće zračenje ispoljava svoje dejstvo kroz niz fizičkih i hemijskih procesa, čiji karakter zavisi od tipa čestice, njene energije i svojstava materijala. Na slici 4.1 prikazani su osnovni mehanizmi interakcije različitih tipova jonizujućeg zračenja sa materijom. Teške naelektrisane čestice, poput protona i alfa čestica, kreću se jasno određenim putanjama i gotovo neprekidno predaju energiju jonizacijom i ekscitacijom atoma duž svoje staze. U završnom delu putanje dolazi do naglog porasta deponovanja energije poznatog kao Braggov pik (PDG, 2022). Elektroni i pozitroni, zbog male mase, podložni su izraženom rasejanju i gube energiju kombinacijom sudara sa elektronima u materiji i emisijom zakočnog zračenja. Beta čestice dodatno stvaraju sekundarne δ -elektrone, dok pozitron, završava interakciju anihilacijom sa elektronom, pri čemu nastaju dva fotona energije 511 keV (Knoll, 2010). Naelektrisane čestice, poput fotona i neutrona, ne ostavljaju neprekidne tragove, već ostvaruju diskretne interakcije u materiji. Fotoni se u tkivu uglavnom zaustavljaju fotoefektom, Komptonovim rasejanjem ili

stvaranjem parova, dok neutroni deluju pretežno putem elastičnih i neelastičnih sudara sa atomskim jezgrima (IAEA, 2018). Bez obzira na mehanizam, krajnji rezultat je jonizacija i stvaranje slobodnih radikala koji oštećuju biomolekule, naročito DNK, čime se postavlja osnova za biološke posledice zračenja.



Slika 4.1 Šematski prikaz osnovnih tipova interakcije jonizujućeg zračenja sa materijom (IAEA, 2018).

4.1 Interakcija β^- čestica sa tkivom

β^- čestice, odnosno elektroni emitovani u procesu beta raspada, predstavljaju lake naelektrisane čestice koje pri prolasku kroz tkivo ostvaruju niz sudara sa atomima i molekulima materije. Tokom kretanja kroz tkivo, β^- čestice gube energiju prvenstveno jonizacijom i ekscitacijom elektrona u atomima, dok manji deo energije odlazi na elastična i neelastična rasejanja. Zbog male mase, njihova putanja nije pravolinijska, već krivudava, jer su podložne višestrukome Kulonovome rasejanju na atomskim jezgrima i elektronima.

Količina energije koju jonizujuće zračenje izgubi duž svoje putanje opisana je linearnim prenosom energije (*Linear Energy Transfer* – LET), i dat je izrazom 4.1.

$$LET = -\frac{dE}{dx} \quad 4.1$$

gde je dE količina energije koju čestica izgubi, a dx pređeni put u tkivu.

LET se izražava u keV/μm i zavisi od energije čestice i gustine materijala. Što je veći LET, to je oštećenje tkiva intenzivnije i teže za reparaciju (ICRU, 2011). Za β⁻ čestice srednjih energija, LET ima vrednosti reda veličine nekoliko keV/μm, što znači da stvaraju umereno gustu jonizaciju i oštećenja tkiva koja su delimično reparable.

Empirijski izraz za srednji domet β⁻ čestica u tkivu može se aproksimirati relacijom 4.2.

$$R = 0.412 \cdot E^{1.265} - 0.0954 \cdot \ln E \quad 4.2$$

gde je R domet [g/cm²], a E energija beta čestice [MeV] (Knoll, 2010). U mekim tkivima približne gustine ρ ≈ 1 g/cm³, domet u milimetrima se može dobiti iz izraza r = R/ρ. Dobijena vrednost gotovo odgovara dužinskoj vrednosti izraženoj u centimetrima. Na kraju putanje, kada čestica izgubi većinu energije, intenzitet jonizacije naglo raste, što dovodi do lokalno povećanog deponovanja energije u završnom delu putanje.

Ukupna deponovana energija u jedinici mase data je izrazom 4.3.

$$D = \frac{1}{m} \int \left(\frac{dE}{dx} \right) \rho dx \quad 4.3$$

gde je D apsorbovana doza [J/kg], $\frac{dE}{dx}$ je linearni prenos energije (LET), a ρ je gustina tkiva (ICRU, 2011). Interakcija β⁻ čestica dovodi do formiranja velikog broja jonizacionih parova i sekundarnih elektrona (δ-elektrona), koji dodatno šire efekat jonizacije u mikroskopskoj zapremini tkiva (Knoll, 2010; IAEA, 2018). Posledica ovih procesa je stvaranje slobodnih radikala i hemijskih produkata koji izazivaju oštećenja biomolekula, prvenstveno DNK, što predstavlja osnovu za biološke posledice zračenja (IAEA, 2018).

U poređenju sa težim naelektrisanim česticama, β⁻ zračenje ima manji LET i veći domet, što rezultuje difuznijom raspodelom doze i blažim biološkim efektima po jedinici energije (Knoll, 2010; IAEA, 2018). Ipak, zbog mogućnosti precizne kontrole energije i deponovanja doze u ograničenom volumenu, β⁻ emiteri su izuzetno značajni u terapijskoj primeni jonizujućeg zračenja (IAEA, 2018).

4.2 Biološki efekti zračenja

Biološki odgovor ćelija zavisi od vrste i energije zračenja, gustine jonizacije (LET), prisustva kiseonika, kao i sposobnosti ćelije da popravi nastala oštećenja. Različite vrste zračenja proizvode različite obrasce oštećenja.

Primarni procesi uključuju jonizaciju i ekscitaciju molekula, dok sekundarni obuhvataju stvaranje slobodnih radikala i oksidacionih produkata koji dovode do oštećenja ključnih biomolekula, naročito DNK (IAEA, 2018; ICRU, 2011).

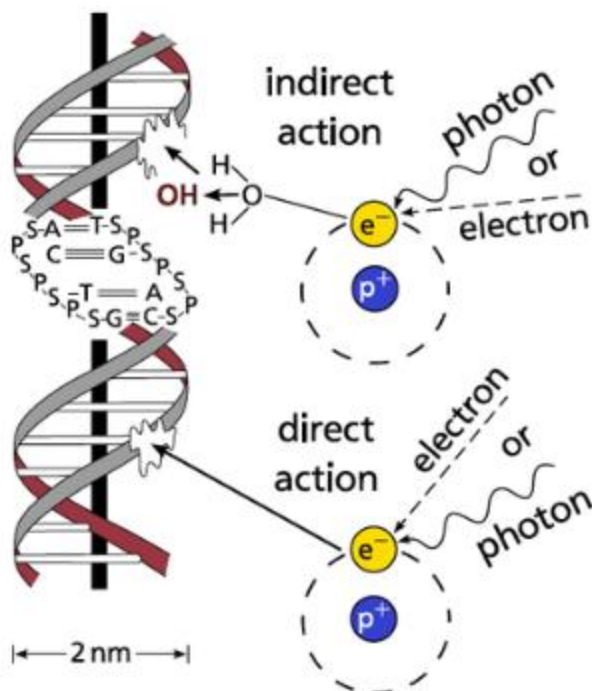
Zračenje visokog LET-a, kao što su alfa čestice i teški joni, stvara gustu jonizaciju duž kratke putanje i izaziva kompleksna, teško popravljiva oštećenja DNK. Suprotno tome, beta čestice i fotoni, koji imaju niži LET i veći domet, izazivaju ređa, prostorno razdvojena oštećenja, koja ćelijski mehanizmi često mogu delimično ili potpuno popraviti (Knoll, 2010; ICRU, 2011).

Neutroni, kao nenaelektrisane čestice, deluju indirektno preko sekundarnih naelektrisanih čestica koje nastaju njihovim sudarima s atomskim jezgrima, stvarajući kombinaciju efekata sličnu visoko-LET zračenju (IAEA, 2018).

Ishod ozračivanja može biti potpuni oporavak ćelije, mutacija ili ćelijska smrt (apoptoza, nekroza), u zavisnosti od vrste zračenja, raspodele doze i efikasnosti mehanizama reparacije DNK (IAEA, 2018; ICRU, 2011).

4.2.1 Direktno i indirektno oštećenje DNK i indukovani oksidativni stres

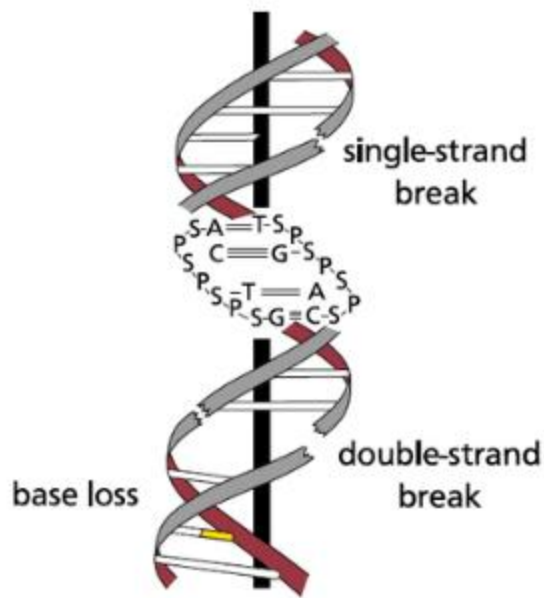
Efekti jonizujućeg zračenja u ćelijama dele se na direktne i indirektno u zavisnosti od načina na koji se energija zračenja prenosi na biomolekule (slika 4.1).



Slika 4.2 Direktni i indirektni efekti jonizujućeg zračenja na DNK (IAEA, 2018).

Direktni efekti nastaju kada jonizujuće zračenje deluje neposredno na ključne molekule u ćeliji, prvenstveno DNK, izazivajući jonizaciju, ekscitaciju i hemijske promene u samoj strukturi genetskog materijala. U tom slučaju, čestica ili foton koji prolazi kroz jedro ćelije prenosi dovoljno energije da dovede do kidanja hemijskih veza u molekulu DNK, što rezultuje hemijskim oštećenjem baza (gubitkom baze ili njihovim hemijskim modifikacijama), jednostrukim ili dvostrukim prelomima lanaca, kao i delecijama, aberacijama hromozoma i mutacijama. Ovi procesi su naročito izraženi kod zračenja visokog LET-a, koje stvara gustu jonizaciju u maloj zapremini, čime se smanjuje mogućnost pravilne reparacije oštećenja (IAEA, 2018; ICRU, 2011).

Indirektni efekti predstavljaju dominantan mehanizam oštećenja kod većine bioloških sistema, naročito pri dejstvu zračenja niskog LET-a, kao što su beta čestice i fotoni. U ovom slučaju, zračenje prvenstveno deluje na molekule vode, koji čine oko 70–80% mase ćelije, izazivajući njihovu radiolizu. Kao rezultat nastaju visoko reaktivne kiseonične vrste, među kojima su najznačajniji hidroksilni radikal (OH·), vodonik-peroksid (H₂O₂) i superoksidni anjon (O₂^{·-}). Ove čestice difunduju kroz ćelijsku citoplazmu i sekundarno napadaju DNK, proteine i lipide, dovodeći do oksidativnog stresa i oštećenja ćelijskih funkcija (Knoll, 2010; IAEA, 2018).



Slika 4.3 Tipovi oštećenja DNK izazvani jonizujućim zračenjem: hemijsko oštećenje ili gubitak baze, jednostruki prelom lanca i dvostruki prelom lanca. (IAEA, 2018).

Kod β^- emitera kao što je ^{90}Y , koji emituje čestice srednjeg LET-a ($\sim 0,2\text{--}2\text{ keV}/\mu\text{m}$), oštećenja DNK nastaju pretežno indirektnim mehanizmom delovanja, posredstvom reaktivnih kiseoničnih vrsta nastalih radiolizom vode. Dominantna su jednostruka oštećenja lanaca DNK (SSB) i hemijske promene baza, dok su dvostruki prelomi lanaca (DSB) ređi, ali upravo oni imaju presudan značaj za ćelijsku smrt kada se jave u neposrednoj blizini ili ne budu pravilno reparirani (slika 4.3). Takva raspodela oštećenja tipična je za β^- zračenje, koje karakteriše nizak linearni prenos energije i relativno ravnomerno deponovanje doze u tkivu (IAEA, 2018; Knoll, 2010).

Pored direktnih i indirektnih oštećenja DNK, značajan doprinos ukupnom biološkom efektu β^- zračenja ima oksidativni stres, koji nastaje kao posledica nakupljanja reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS) u ćeliji.

Nastali radikali remete redoks ravnotežu i izazivaju lančane reakcije oksidacije proteina, lipida i nukleinskih kiselina (IAEA, 2018). U normalnim uslovima ćelija raspolaže antioksidativnim mehanizmima (glutation, superoksid-dismutaza, katalaza), ali kada je brzina stvaranja ROS veća od sposobnosti njihove neutralizacije, dolazi do oksidativnog stresa. On prouzrokuje hemijske promene u bazama DNK (oksidacija gvanina u 8-oksogvanin, deaminacija citozina, depurinacija), prekide u šećerno-fosfatnom skeletu i formiranje stabilnih oksidativnih adukata koji ometaju replikaciju i transkripciju (IAEA, 2018; Knoll, 2010).

Kod β^- emitera kao što je ^{90}Y , oksidativni stres predstavlja glavni sekundarni mehanizam oštećenja, jer većina energije zračenja biva apsorbovana u vodi, a ne direktno u DNK. Oštećenja izazvana oksidativnim stresom imaju kumulativni efekat – iako su pojedinačno reparabilna, njihovo višestruko ponavljanje može dovesti do hromozomskih aberacija, delecija i mutacija koje narušavaju genetsku stabilnost ćelije (IAEA, 2018).

4.2.2 Crossfire i bystander efekti

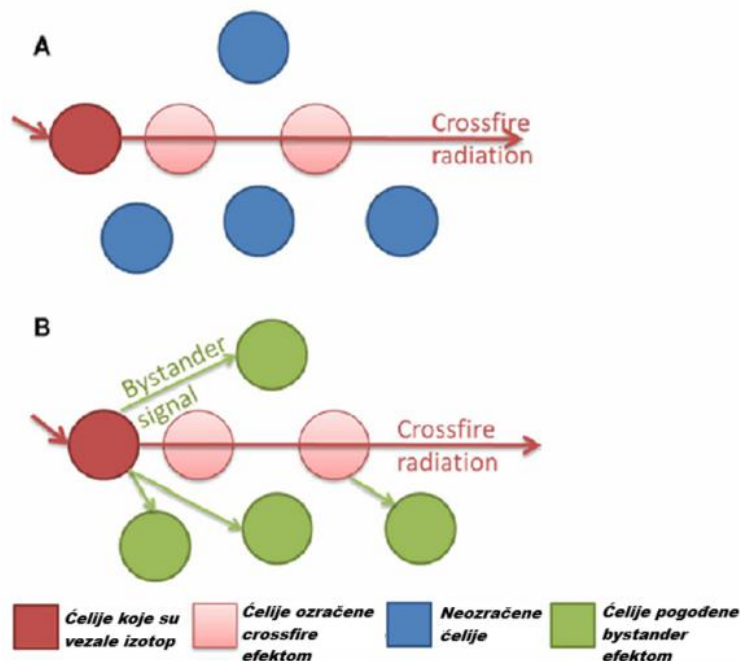
Crossfire efekat predstavlja ozračivanje ćelija koje se nalaze u neposrednoj blizini ćelije koja je vezala radiofarmaceutik. Kada radionuklid emituje β^- česticu, njen domet u tkivu je reda milimetara, što znači da ona može napustiti ciljnu ćeliju i deponovati energiju u susednim ćelijama. Na taj način terapijski efekat obuhvata i ćelije koje nisu direktno vezale radiofarmaceutik, čime se postiže veća efikasnost tretmana što se može videti na slici 4.4 (A) (ICRP, 2015; Zaknun et al., 2013). Ovaj fenomen naročito je izražen kod beta emitera većih energija, kao što je ^{90}Y (IAEA, 2018).

Doza koja se u tom procesu deponuje u tkivu može se opisati preko gubitka energije po jedinici puta (LET) i fluksa čestica:

$$D(r) = \frac{1}{\rho} \int_0^{E_{max}} \phi(E, r) \cdot \frac{dE}{dx} dE \quad 4.4$$

gde je $D(r)$ doza u tački udaljenoj r od izvora, ρ gustina tkiva, $\Phi(E, r)$ fluks čestica energije E u toj tački, a $\frac{dE}{dx}$ gubitak energije po putu (Krmar, 2013; IAEA, 2018). U praktičnoj kliničkoj dozimetriji najčešće se koristi uprošćen izraz u okviru MIRD formalizma (izraz 3.4).

Crossfire efekat ima veliki značaj u nuklearnoj medicini jer omogućava da se heterogene tumorske mase, u kojima sve ćelije ne vezuju radiofarmaceutik, ipak efikasno ozrače zahvaljujući prenosu energije beta čestica (slika 4.4). Istovremeno, ovaj fenomen nosi i rizik oštećenja zdravih tkiva koja se nalaze u neposrednoj blizini tumora, pa se u planiranju terapije mora pažljivo odrediti ukupna primenjena aktivnost i dozimetrijski raspored (ICRP, 2015).



Slika 4.4 Šematski prikaz crossfire i bystander efekta u radionuklidnoj terapiji (Garnuszek et al., 2017).

Bystander efekat podrazumeva pojavu da ćelije koje nisu direktno ozračene ipak ispoljavaju biološki odgovor na zračenje usled signala koje primaju od ozračenih susednih ćelija. Za razliku od *crossfire* efekta, gde energija čestica fizički dopire do okolnih ćelija, kod *bystander* efekta reč je o posrednom delovanju putem međućelijskih komunikacionih puteva (ICRP, 2015).

Mehanizmi koji stoje iza ovog fenomena uključuju oslobađanje reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS), azotnih radikala, citokina i faktora rasta iz ozračenih ćelija, kao i prenos signala kroz međućelijskih kanala (*gap junctions*). Kao rezultat, i neozračene ćelije mogu ispoljiti oštećenja DNK, promene u ćelijskom ciklusu ili čak apoptozu (ICRP, 2015; IAEA, 2018).

Matematički, verovatnoća da će neozračena ćelija ispoljiti bystander odgovor može se opisati eksponencijalnim modelom koji je dat izrazom 4.5 (Prise & O'Sullivan, 2009).

$$P_{bys}(r) = 1 - e^{-k \cdot f_{irr}(r)} \quad 4.5$$

gde je $P_{bys}(r)$ verovatnoća biološkog odgovora na udaljenosti r , $f_{irr}(r)$ frakcija ozračenih ćelija u okolini, a k koeficijent koji zavisi od efikasnosti prenosa signala.

U pojednostavljenim modelima ukupni efekat zračenja može se izraziti kao zbir direktnog i *bystander* doprinosa definisan je izrazom 4.6.

$$E_{tot} = E_{dir} + \alpha \cdot E_{bys} \quad 4.6$$

gde je E_{tot} ukupni biološki efekat, E_{dir} efekat direktno deponovane energije u ozračenim ćelijama, E_{bys} dodatni efekat izazvan signalnim molekulima u neozračenim ćelijama, a α faktor koji opisuje udeo *bystander* komponente (Prise & O'Sullivan, 2009).

Na slici 4.4 (B) prikazan je bystander efekat: ozračena ćelija oslobađa signalne molekule koje putem međučelijskih kanala ili ekstracelularnih medijatora dospevaju do susednih, direktno neozračenih ćelija (IAEA, 2018). Kao posledica javlja se to da i te ćelije ispoljavaju biološki odgovor, poput oštećenja DNK ili apoptoze. Na taj način, ukupan terapijski efekat ne zavisi samo od direktnog dejstva čestica na ciljnu ćeliju, već i od posrednih signala prenetih na okolno tkivo.

Zajedničko delovanje crossfire i bystander efekata doprinosi boljoj homogenosti raspodele doze u tumorskom tkivu, ali i povećava rizik od oštećenja okolnih zdravih ćelija, pa je njihovo razumevanje ključno za optimizaciju terapijskih protokola (IAEA, 2018; Garnuszek et al., 2017).

5 Tečni scintilacioni brojač (LSC)

Uređaji za detekciju jonizujućeg zračenja mogu se podeliti prema fizičkom principu detekcije na gasne, poluprovodničke i scintilacione detektore. Gasni detektori (npr. proporcionalni i Gajger–Milerovi brojači) zasnivaju se na jonizaciji gasa i sakupljanju naelektrisanja nastalog usled prolaska zračenja kroz aktivni volumen. Poluprovodnički detektori (npr. HPGe, Si(Li), CdTe) omogućavaju visoku energijsku rezoluciju i široku primenu u spektrometriji gama i X zračenja. Scintilacioni detektori, za razliku od njih, koriste proces pretvaranja energije zračenja u vidljivu svetlost, koja se zatim meri pomoću fotomultiplikatorske cevi (PMT).

U okviru scintilacionih detektora razlikuju se čvrsti (npr. NaI(Tl), CsI(Tl), plastika) i tečni scintilacioni brojači (LSC – *Liquid Scintillation Counters*), koji imaju poseban značaj za detekciju beta emitera niskih energija i radionuklida bez pratećeg gama zračenja, poput radioizotopa ^{90}Y , ^3H ili ^{14}C . Princip rada LSC zasniva se na pretvaranju kinetičke energije beta čestica u svetlosne fotone unutar scintilacionog koktela koji sadrži organski rastvarač (najčešće toluen ili ksilen) i scintilatore. Emitovanu svetlost registruje fotomultiplikator, a broj fotona proporcionalan je energiji upadnog zračenja.

Zahvaljujući visokoj efikasnosti i mogućnosti direktnog merenja aktivnosti u biološkim uzorcima (krv, urin, voda), tečni scintilacioni brojači predstavljaju zlatni standard u određivanju aktivnosti čistih beta emitera u nuklearnoj medicini i radioekologiji (Knoll, 2010; IAEA, 2010, 2012; Jeremić et al., 2022).

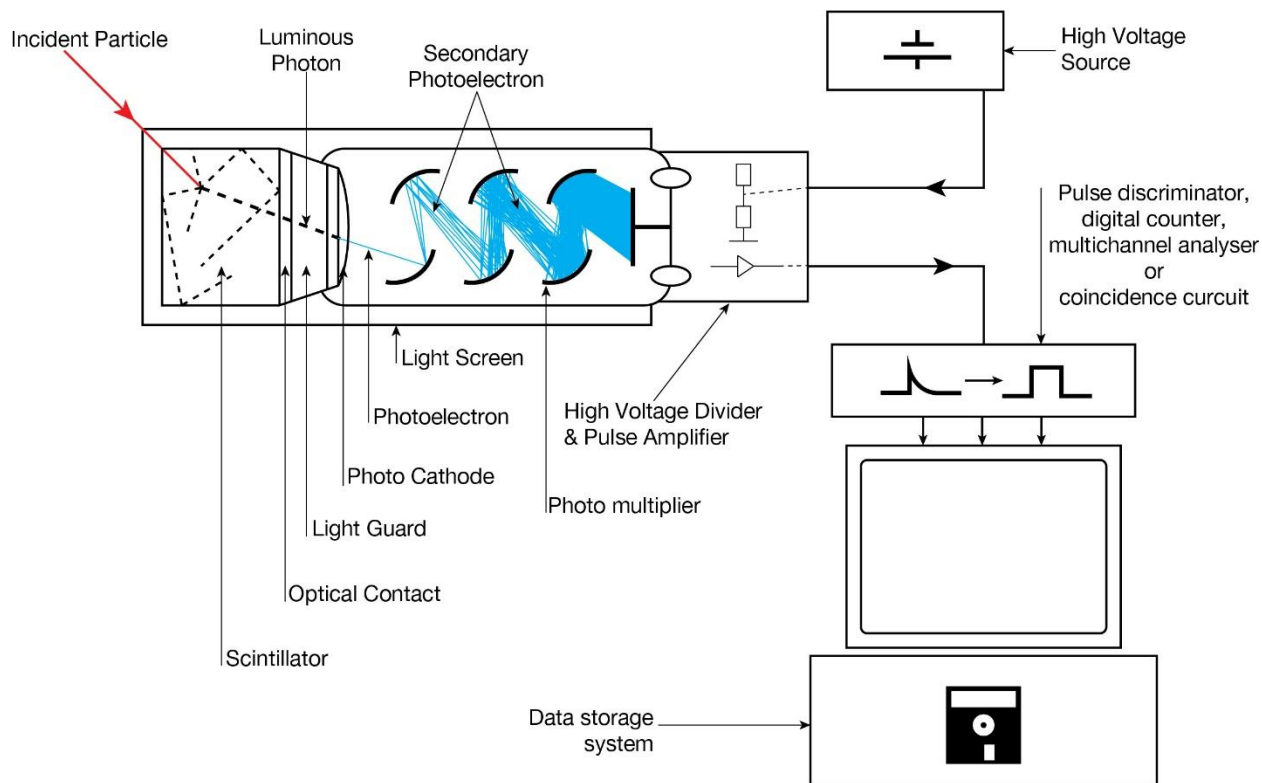
5.1 Opšte karakteristike i princip rada LSC-a

Tečni scintilacioni brojač (LSC) je uređaj namenjen detekciji beta i alfa zračenja, naročito radionuklida koji ne emituju gama zrake ili ih emituju u zanemarljivom udelu. Osnovna funkcija LSC-a je pretvaranje energije naelektrisanih čestica u svetlost (scintilacije), a zatim u električne impulse koji se analiziraju pomoću elektronskog sistema (Knoll, 2010; IAEA, 2010).

Uređaj se sastoji od nekoliko međusobno povezanih sklopova koji obezbeđuju detekciju, pojačanje i analizu signala (Slika 5.1):

1. Scintilator – mesto interakcije jonizujućeg zračenja i scintilacionog koktela. Beta čestice predaju svoju energiju molekulima rastvarača (najčešće toluenu ili ksilenima), koji potom pobuđuju molekule scintilatora i izazivaju emisiju svetlosti. Scintilacioni koktel sadrži primarni scintilator PPO (2,5-difeniloksazol), koji apsorbuje energiju prenetu sa rastvarača i emituje ultraljubičastu svetlost, i sekundarni scintilator POPOP (1,4-bis(5-feniloksazol-2-il)benzen), koji preuzima tu energiju i ponovo je emituje na većoj talasnoj dužini (~420 nm), pogodnoj za detekciju u fotomultiplikatorskoj cevi. Ovaj dvostepeni mehanizam omogućava efikasno prenošenje energije i maksimalan broj detektovanih fotona (Knoll, 2010).
2. Fotomultiplikatorska cev (PMT) – detektuje scintilacionu svetlost i pretvara je u električni signal. Sastoji se od fotokatode, dinoda i anode. Fotoni koji dospeju do fotokatode oslobađaju elektrone, koji se kaskadno pojačavaju kroz niz dinoda i konačno skupljaju na anodi, gde se formira električni impuls proporcionalan intenzitetu svetlosti (IAEA, 2010).
3. Visokonaponski izvor – obezbeđuje stabilan potencijal između dinoda u PMT-u i omogućava konzistentno pojačanje elektronskog signala.
4. Elektronska jedinica – obuhvata pojačavač, analogno-digitalni konvertor i višekanalni analizator (MCA). Ona meri i digitalizuje impuls, razvrstava ga po energiji i prikazuje kao spektar aktivnosti. (Knoll, 2010).

5. Računarski sistem – beleži i analizira podatke, omogućava prikaz spektra i naknadnu obradu rezultata.



Slika 5.1 Šematski prikaz osnovnih komponenti LSC-a i konverzije svetlosti u električni signal (Wikipedia).

Pre svakog merenja neophodno je obezbediti pravilnu pripremu uzorka, kako bi se postigla homogena i optički čista smeša uzorka i scintilacionog koktela. Uzorak mora biti kompatibilan sa izabranim koktelom, bez mehurića, taloga i zamućenja, jer fizičke i hemijske nečistoće mogu izazvati quench efekte i smanjiti efikasnost detekcije ϵ . Odnos uzorka i koktela tipično se kreće između 1:10 i 1:20, a viala se nakon homogenizacije čuvaju u mraku oko 30 minuta pre merenja radi stabilizacije i smanjenja hemiluminiscencije (IAEA, 2010; PerkinElmer, 2023).

Tokom merenja, scintilacije koje nastaju u tečnom scintilacionom koktelu registruje fotomultiplikatorska cev, koja pretvara svetlosne fotone u električne impulse. Svaki upadni foton izaziva emisiju fotoelektrona na fotokatodi, koji se pojačavaju prolaskom kroz niz dinoda i na kraju prikupljaju na anodi. Dobijeni impulsi se elektronski pojačavaju, digitalizuju i razvrstavaju po energiji pomoću višekanalnog analizatora, čime se dobija karakterističan spektar aktivnosti radionuklida (Slika 5.1).

Savremeni tečni scintilacioni brojači, poput RACKBETA 1219 i Quantulus 1220, koriste dve simetrično postavljene fotomultiplikatorske cevi koje rade u koincidenciji. Ova konfiguracija omogućava registraciju samo onih impulsa koji su istovremeno detektovani u obe cevi, čime se eliminišu slučajni i pozadinski događaji i povećava tačnost merenja (IAEA, 2010)

5.2 Efekti prigušenja u LSC-u

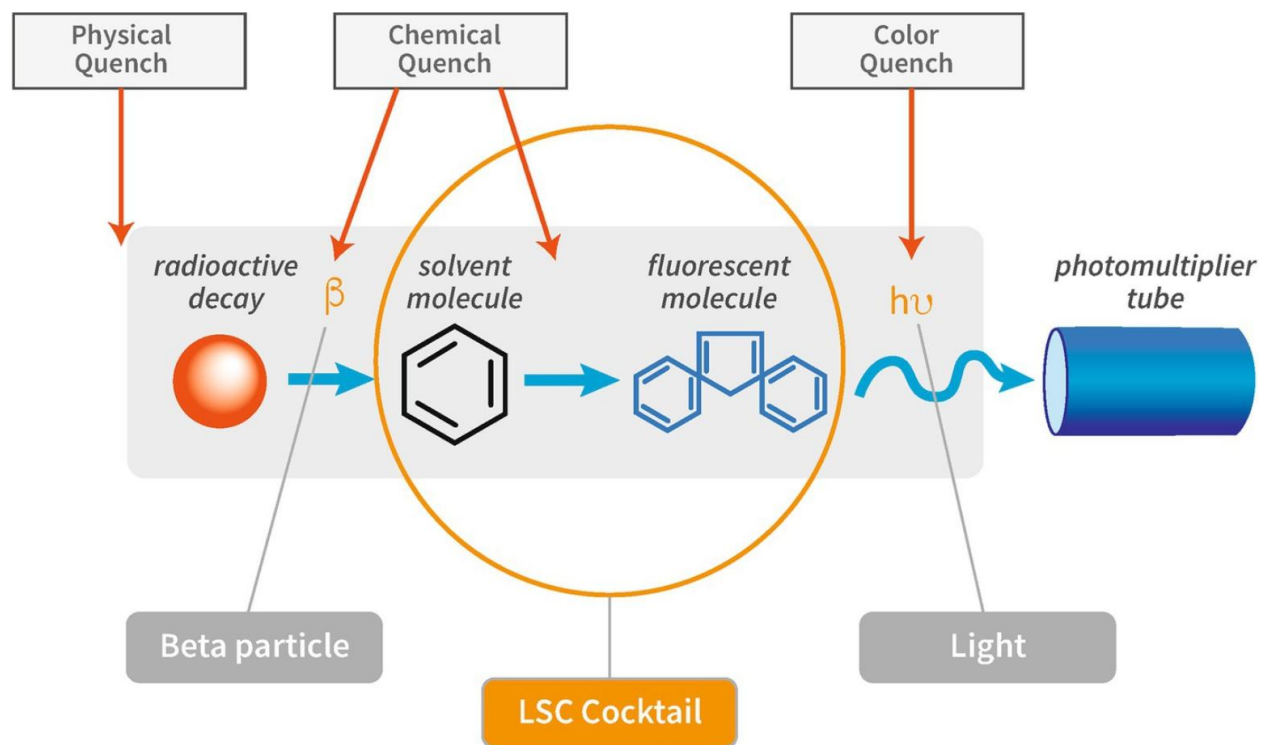
Efikasnost detekcije u tečnim scintilacionim brojačima u velikoj meri zavisi od sposobnosti sistema da kinetičku energiju beta čestice pretvori u svetlosne fotone, koji zatim dospevaju do fotomultiplikatorske cevi. U idealnim uslovima broj emitovanih fotona proporcionalan je energiji beta čestice, ali u praksi ovaj proces nije savršen. Različiti fizički i hemijski faktori mogu umanjiti svetlosni prinos, što dovodi do pojave poznate kao *quench* efekat (efekat prigušenja) - gubitak energije do kog dolazi u procesu prenosa energije (Knoll, 2010; IAEA, 2010).

Quench efekat se definiše kao smanjenje intenziteta scintilacija usled fizičkih, hemijskih ili optičkih procesa koji ometaju efikasan prenos energije između molekula rastvarača, scintilatora i fotomultiplikatorske cevi. Posledica je smanjen broj emitovanih ili detektovanih fotona, što dovodi do pomeranja spektra ka nižim energijama i smanjenja ukupnog broja odbroja (PerkinElmer, 2010).

Da bi se razumela priroda gubitaka u procesu prenosa energije, na slici 5.2 prikazan je tok energije kroz scintilacioni koktel i načini na koje različiti mehanizmi mogu umanjiti svetlosni signal. U zavisnosti od uzroka, razlikuju se tri osnovna tipa *quench* efekata:

1. Fizički *quench* – javlja se kada fizičke prepreke, poput mehurića, čestica prašine, taloga ili prisustva dvofazne mešavine (vodena i organska faza), sprečavaju potpuni kontakt radioaktivnog uzorka sa scintilacionim rastvorom. Energija beta čestica tada ne može u potpunosti da se prenese na rastvarač, pa je broj fotona manji (IAEA, 2010).
2. Hemijski *quench* – izazvan hemijskim supstancama koje reaguju sa molekulima scintilatora ili apsorbuju deo energije (npr. prisustvo hlorisanih rastvarača, oksidanasa ili soli). Takve supstance sprečavaju efikasan prenos energije sa rastvarača na fluor, pa se smanjuje svetlosni prinos (Knoll, 2010; PerkinElmer 2010).
3. *Quench* boje – javlja se kada pigmenti ili zamućenje u uzorku apsorbuju deo svetlosti emitovane tokom scintilacije, naročito u plavom delu spektra gde je osetljivost PMT-a

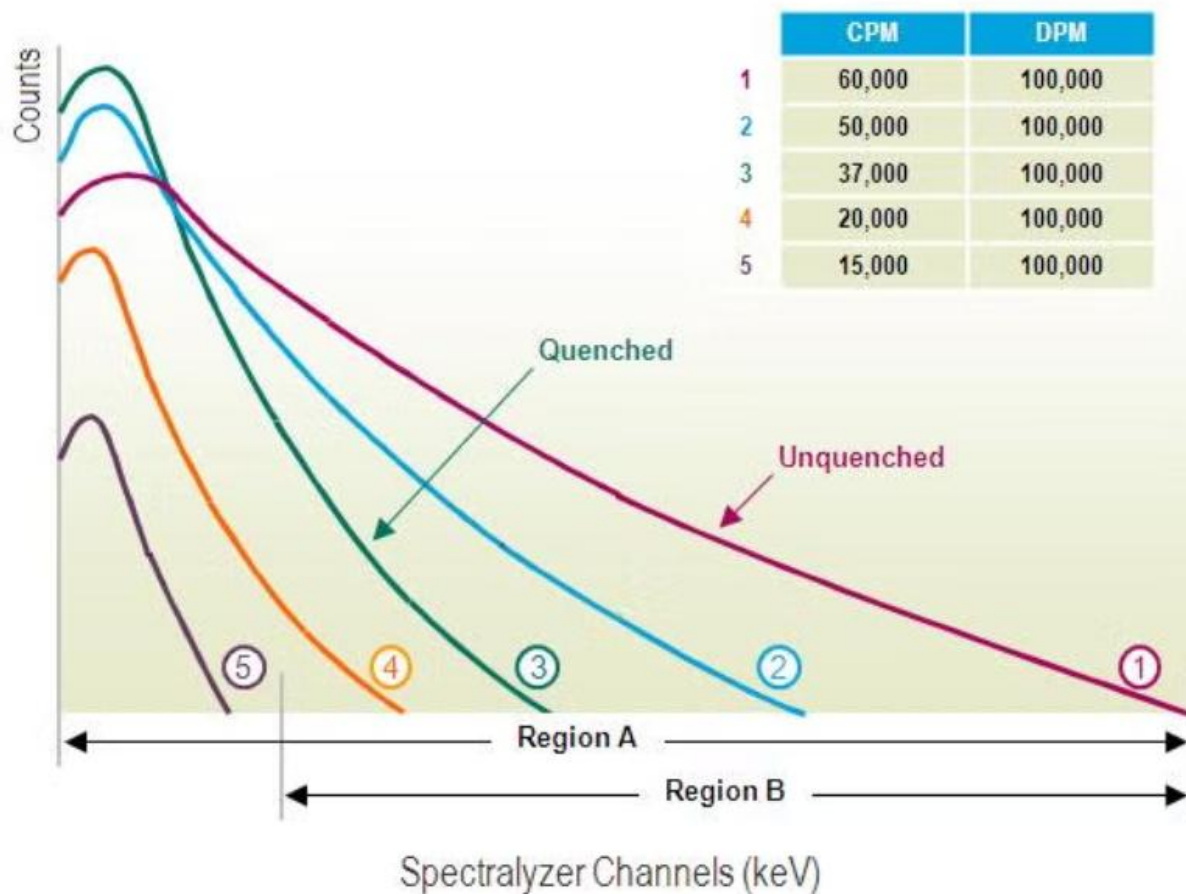
najveća. Na taj način deo svetlosnog signala ne stiže do fotokatode, što rezultuje manjim brojem registrovanih impulsa (Lyu et al., 2023).



Slika 5.2 Šematski prikaz procesa prenošenja energije u tečnom scintilacionom koktelu i uticaja različitih tipova quench efekata na svetlosni signal (Lyu et al., 2023).

Povećanje stepena efekta prigušenja ima direktan uticaj na oblik i položaj beta spektra koji registruje instrument. Na grafiku 5.1 prikazano je kako se sa rastućim *quench* efektom maksimum spektra pomera ulevo, ka nižim energijama, dok ukupna površina ispod krive (broj odbroja) opada. Svaka sledeća kriva predstavlja viši nivo *quench* efekta (PerkinElmer, 2010).

U neprigušenom (*unquenched*) uzorku, scintilacioni koktel efikasno prenosi energiju i generiše maksimalan broj fotona, što rezultuje jasno definisanim spektrom i visokom efikasnošću detekcije. Kod *quenched* uzoraka, broj emitovanih fotona je smanjen, pa fotomultiplikatorska cev registruje slabije impulse niže energije. Zbog toga se maksimum spektra pomera ulevo, a ukupna površina ispod krive opada (Knoll, 2010).



Grafik 5.1 Uticaj quench efekta na oblik spektra u LSC-u (PerkinElmer, 2010).

Quench efekat u praksi dovodi do smanjenja broja odbroja u sekundi (CPS) i do pada efikasnosti detekcije, naročito kod niskoenergetskih beta emitera kao što su ^3H i ^{14}C (IAEA, 2010).

Da bi se kompenzovao njegov uticaj, koristi se eksterni standard (najčešće ^{152}Eu) pomoću kojeg se određuje parametar SQP(E) – mera stepena *quench* efekta izvedena iz pomeranja spektra standarda. Na osnovu tog parametra instrument automatski koriguje vrednost aktivnosti uzorka, čime se obezbeđuje tačnost merenja čak i u prisustvu izraženih *quench* efekata (Knoll, 2010; IAEA, 2010).

5.3 Efikasnost detekcije i procena mernih nesigurnosti

Efikasnost detekcije predstavlja jedan od osnovnih parametara pri radu tačnog scintilacionog brojača i definiše se kao odnos između broja registrovanih impulsa i ukupnog broja raspada radioizotopa u uzorku. Drugim rečima, ona pokazuje koliki procenat stvarnih raspada sistem uspešno registruje.

$$\varepsilon = \frac{N_r}{N_t} \cdot 100\% \quad 5.1$$

gde je N_r broj registrovanih impulsa, a N_t ukupan broj raspada u jedinici vremena.

Efikasnost detekcije u LSC-u zavisi od više faktora: energije emitovanih beta čestica, vrste i sastava scintilacionog koktela, proporcije uzorka i rastvarača, stepena quench efekta, geometrije merenja i svojstava fotomultiplikatorskih cevi (Knoll, 2010; IAEA, 2010).

Kod visokih energija beta čestica (npr. ^{90}Y , ^{32}P), efikasnost detekcije može dostići gotovo 100%, jer čestice u potpunosti prenose energiju na scintilator.

Nasuprot tome, kod niskoenergetskih emitera poput ^3H ili ^{14}C , značajan deo energije se gubi usled apsorpcije u uzorku i izraženih quench efekata, što dovodi do smanjenja svetlosnog prinosa i pomeranja spektra ka nižim energijama (PerkinElmer, 2010).

Povećanje efikasnosti postiže se pažljivim izborom koktela, homogenizacijom uzorka i minimizacijom hemijskog i fizičkog quench efekta. Savremeni brojači koriste koincidentnu detekciju (dve PMT cevi) i elektronsku diskriminaciju impulsa, čime se eliminišu slučajni događaji i pozadinski šum (IAEA, 2010).

Procena mernih nesigurnosti

Svako merenje aktivnosti sadrži izvesnu nesigurnost, koja potiče od slučajne prirode radioaktivnog raspada, ograničene efikasnosti sistema i karakteristika mernog instrumenta. Ukupna merna nesigurnost obično se procenjuje kao kombinacija više pojedinačnih komponenti:

1. Statistička greška (u_s) – posledica stohastičke prirode raspada i broja detektovanih impulsa.

Za merenja zasnovana na Poasonovoj statistici ona je jednaka $\sqrt{N}/N$, gde je N broj registrovanih impulsa.

2. Greške mernog instrumenta (u_i) – obuhvataju varijacije u pojačanju fotomultiplikatorskih cevi, nestabilnost visokog napona i nelinearnost elektronskog analizatora.
3. Kalibracione greške (u_k) – potiču od tačnosti referentnih standarda i aproksimacija prilikom izrade kalibracione krive.
4. Uticaj quench efekta (u_q) – ocenjuje se na osnovu parametra SQP(E), koji pokazuje pomeranje spektra standarda u odnosu na *unquenched* uzorak.

Kombinovana standardna nesigurnost izražava se kao:

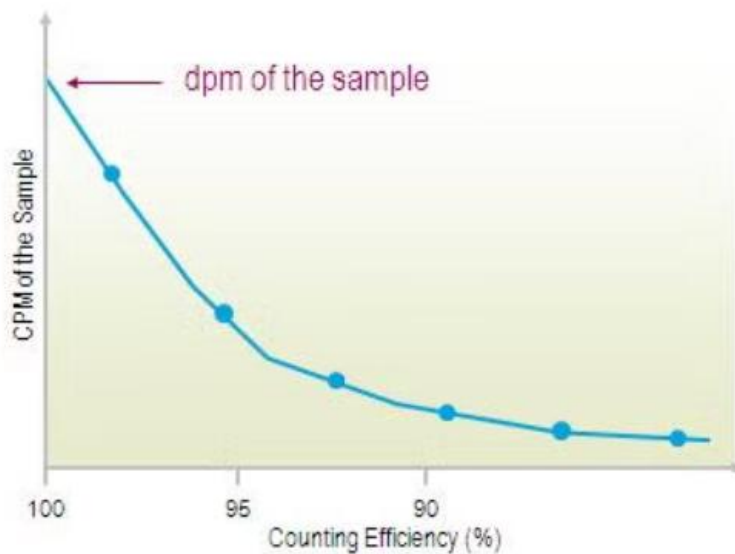
$$u_c = \sqrt{u_s^2 + u_i^2 + u_k^2 + u_q^2} \quad 5.2$$

Dok se proširena nesigurnost dobija množenjem kombinovane vrednosti faktorom pokrivenosti $k = 2$, što odgovara nivou pouzdanosti od približno 95% (IAEA, 2010).

5.4 Kalibracija i analiza podataka

Kalibracija tačnog scintilacionog brojača zasniva se na određivanju odnosa između parametra SQP(E) i efikasnosti detekcije ε . Tokom kalibracije koriste se standardi poznate aktivnosti sa različitim nivoima quench efekta, čime se formira kalibraciona kriva koja povezuje SQP(E) sa ε (IAEA, 2010; PerkinElmer, 2010).

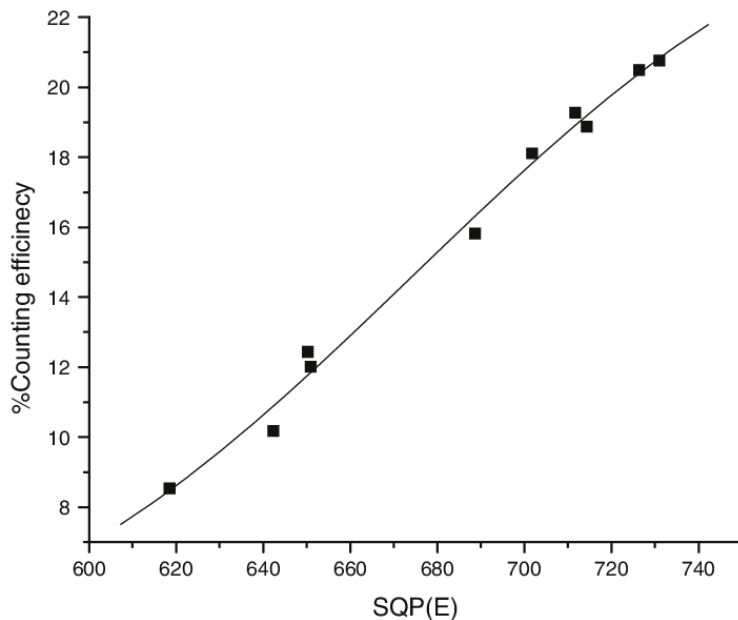
Parametar SQP(E) određuje se merenjem eksternog standarda, koji se nalazi u zaštitnom oklopu uređaja. Povećanjem quench efekta spektar se pomera ka nižim energijama, pa SQP(E) opada zajedno sa efikasnošću detekcije. Ova zavisnost prikazana je na Grafiku 5.2, gde se vidi da pri istom broju raspada (DPM) broj registrovanih impulsa (CPM) opada usled gubitka efikasnosti (PerkinElmer, 2010).



Grafik 5.2 Uticaj smanjenja efikasnosti detekcije na broj registrovanih impulsa (PerkinElmer, 2010).

Na osnovu poznatih vrednosti SQP(E) i efikasnosti za skup standardnih uzoraka, formira se kalibraciona kriva koja omogućava automatsku korekciju rezultata pri različitim nivoima quench efekta. Sa porastom SQP(E), efikasnost detekcije raste, dok niže vrednosti SQP(E) ukazuju

na izražen quench efekat i manji broj registrovanih impulsa. Ovaj odnos prikazan je na slici 5.5 (López-Pérez et al., 2015).



Grafik 5.3 Kalibraciona kriva efikasnosti ϵ u funkciji parametra SQP(E) (López-Pérez et al., 2015).

Analiza podataka u LSC-u obuhvata numeričku obradu energijskog spektra i proračun aktivnosti na osnovu broja odbroja korigovanog na pozadinu, efikasnost ϵ i vreme merenja. Savremeni brojači koriste ugrađene softverske module koji automatski izračunavaju aktivnost, statističku nesigurnost i SQP(E), čime se obezbeđuje tačna i ponovljiva kvantifikacija i pri različitim nivoima quench efekta (Knoll, 2010; IAEA, 2010).

6 Biokinetičko modelovanje i prenos radiofarmaceutika

Biokinetika radiofarmaceutika proučava promene aktivnosti radionuklida u organizmu u funkciji vremena, odnosno procese apsorpcije, distribucije, vezivanja, metabolizma i eliminacije (ICRP, 2015).

Kod terapije peptidima označenim radioizotopima, kao što je ^{90}Y -DOTATOC, način na koji se radiofarmaceutik ponaša u telu zavisi od njegovog afiniteta prema receptorima u tumorskim ćelijama (somatostatin receptori tipa 2), brzine ulaska u ćelije i trajanja zadržavanja pre degradacije i izlučivanja.

Nakon intravenske primene, radiofarmaceutik se brzo distribuira krvotokom, vezuje za ciljne receptore u tumorskom tkivu i delimično se zadržava u fiziološki receptor-pozitivnim organima, kao što su jetra, slezina i bubrezi.

Nevezana frakcija se dominantno eliminiše putem urina, zbog čega se bubrezi smatraju glavnim kritičnim organom u PRRT terapiji (Kletting et al., 2016; Jeremić et al., 2018).

Kvantitativni opis ovih procesa omogućavaju biokinetički modeli koji prate promenu aktivnosti radiofarmaceutika u vremenu pomoću krivih aktivnosti (*time-activity curves*, TAC). Integracijom TAC-a za pojedine organe dobija se vremensko-integrisani koeficijent aktivnosti (TIAC), koji predstavlja osnovu za procenu apsorbovane doze i optimizaciju terapijskog plana (Cremonesi et al., 2006; ICRP, 2015).

6.1 Biološki parametri koji utiču na biokinetiku

Biokinetika radiofarmaceutika zavisi od niza bioloških faktora koji mogu značajno uticati na distribuciju i eliminaciju u organizmu.

Najvažniji među njima su protok krvi kroz organ, koncentracija i zasićenost receptora, funkcionalno stanje bubrega i jetre, kao i primena zaštitnih aminokiselina koje utiču na reapsorpciju radiofarmaceutika u bubrežnim tubulima.

Pored toga, starost, telesna masa i hidriranost pacijenta mogu promeniti dinamiku biodistribucije, dok veličina i vaskularizacija tumora utiču na stepen akumulacije radiofarmaceutika.

Zbog ovih individualnih razlika, biokinetički modeli i PBPK pristupi imaju za cilj da omoguće personalizovano planiranje terapije i precizniju procenu dozne raspodele (Cremonesi et al., 2006; Kletting et al., 2016).

6.2 Fiziološki zasnovan farmakokinetički model -PBPK

Fiziološki zasnovani farmakokinetički modeli (PBPK – *Physiologically Based Pharmacokinetic*) predstavljaju savremeni pristup analizi biodistribucije radiofarmaceutika. Za razliku od empirijskih modela koji koriste apstraktne odeljke, PBPK modeli se zasnivaju na realnoj fiziologiji organizma i povezuju krv, organe i tkiva kroz sistem kompartmana u kojima se odvija transport i razmena supstance (Kletting et al., 2016; Ball et al., 2011).

Svaki od njih ima svoje karakteristične parametre – protok krvi (Q_i), zapreminu (V_i), koncentraciju receptora, konstante vezivanja i disocijacije (k_{on} , k_{off}), brzina internalizacije (λ_{int}) i

degradacije (λ_{deg}). Time se obuhvataju glavni mehanizmi: ulazak radiofarmaceutika u organ, vezivanje za receptore, intracelularna akumulacija i eliminacija.

Promena aktivnosti u i-tom kompartmanu može se matematički izraziti diferencijalnom jednačinom 6.1.

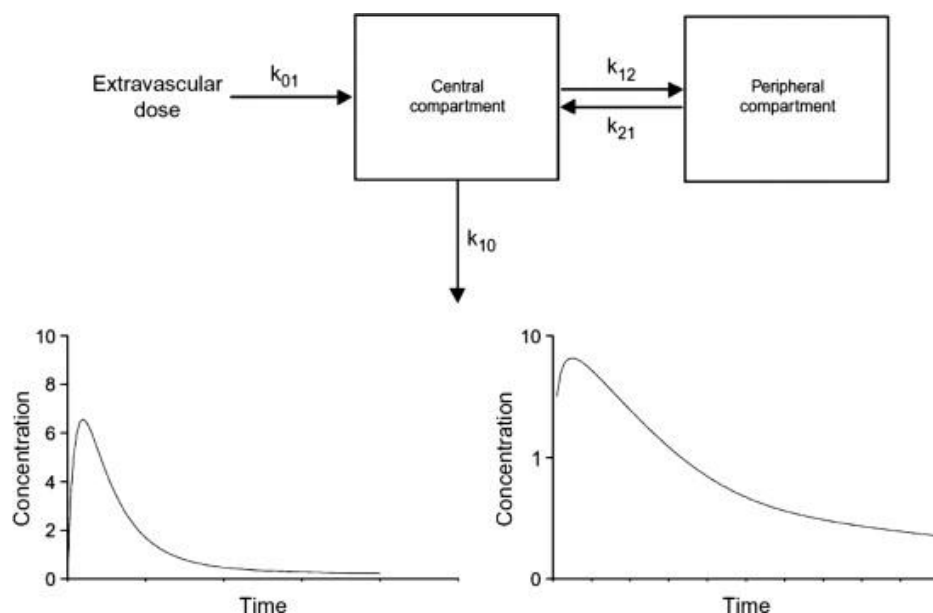
$$\frac{dA_i}{dt} = \sum_j k_{ji}A_j - \sum_j k_{ij}A_i - \lambda_{\text{fiz}}A_i \quad 6.1$$

gde je A_i aktivnost u odeljku i, k_{ij} i k_{ji} koeficijenti prenosa između odeljaka, a λ_{fiz} konstanta fizičkog raspada radionuklida.

Ovaj sistem jednačina omogućava simultano praćenje svih procesa razmene radiofarmaceutika u telu i izračunavanje aktivnosti u organima tokom vremena (Kletting et al., 2016).

U najjednostavnijem slučaju, biokinetika se može predstaviti pomoću dvo-kompartmanskog modela, koji opisuje osnovnu razmenu supstance između krvi i tkiva. Centralni odeljak obuhvata krv i visoko perfundirana tkiva, dok periferni odeljak predstavlja ostala tkiva u kojima je distribucija sporija. Transport radiofarmaceutika između ova dva prostora određen je koeficijentima prenosa k_{12} i k_{21} , dok je eliminacija iz organizma predstavljena stopom k_{10} (slika 6.1).

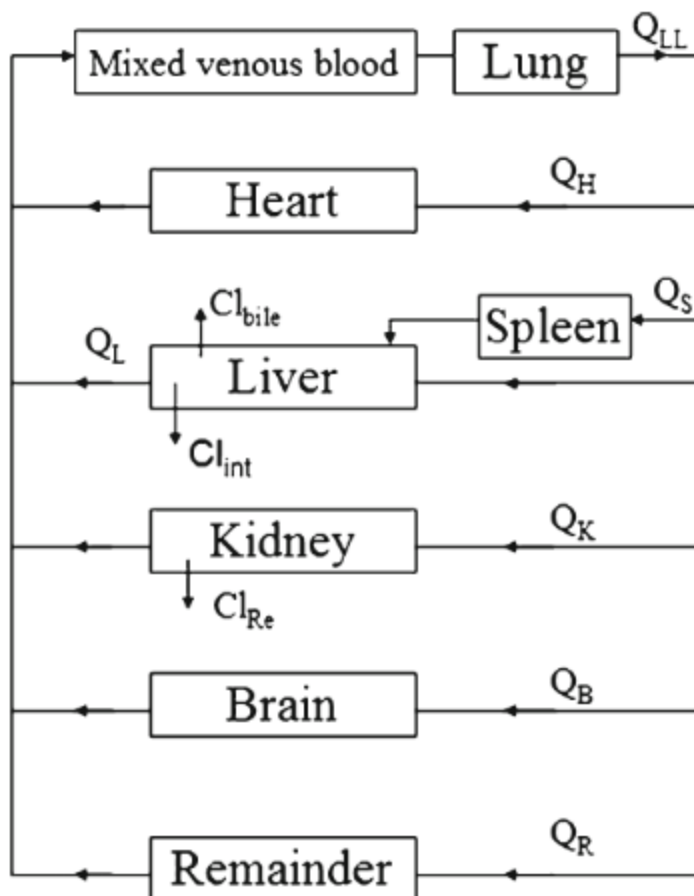
Kriva koncentracije u vremenu prikazuje karakterističan brz porast neposredno nakon primene i eksponencijalni pad tokom eliminacije, što pokazuje osnovni kinetički obrazac distribucije radiofarmaceutika (Kletting et al., 2016; Cremonesi et al., 2006).



Slika 6.1 Klasični dvo-kompartmanski farmakokinetički model koji prikazuje osnovni princip razmene supstance između centralnog (krvnog) i perifernog (tkivnog) kompartmana, sa karakterističnim krivama koncentracije u vremenu (Kletting et al., 2018).

U PBPK modelima svaki organ se dalje razlaže na fiziološke potkompartmane – vaskularni, intersticijski i intracelularni prostor – između kojih se odvija razmena radiofarmaceutika putem perfuzije, difuzije, receptor-vezivanja i degradacije (Cremonesi et al., 2006; Ball et al., 2011). Ova struktura omogućava fiziološki tačan opis biodistribucije i realnu procenu aktivnosti u kritičnim organima.

Na slici 6.2 prikazan je pojednostavljeni PBPK model koji obuhvata glavne fiziološke odeljke povezane krvnim tokom.

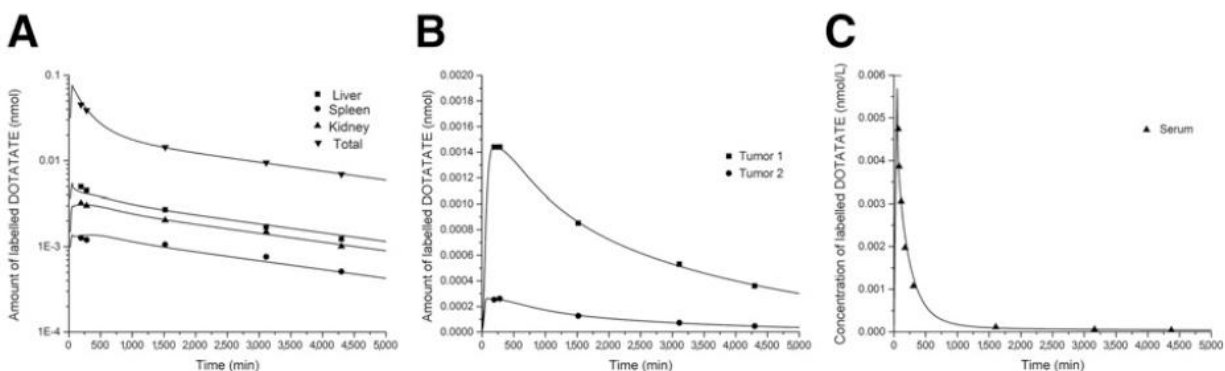


Slika 6.2 Fiziološki zasnovani PBPK model – šematski prikaz krvnih i metaboličkih tokova između glavnih organa (Ball et al., 2011)

Model prikazuje glavne organe povezane fiziološkim protokom krvi (Q) i procesima eliminacije (Cl).

Na taj način PBPK modeli zamenjuju apstraktne „centralne“ i „periferne“ odeljke stvarnim fiziološkim jedinicama, čime se omogućava realna procena biodistribucije i izlučivanja radiofarmaceutika (Kletting et al., 2016; Ball et al., 2011).

Rezultat fiziološki zasnovanog PBPK modela jesu vremenske funkcije aktivnosti (TAC) koje prikazuju promenu aktivnosti radiofarmaceutika u organima tokom vremena. Tipičan izgled takvih krivih prikazan je na grafiku 6.1.



Grafik 6.1 Tipične krive aktivnosti u vremenu (TAC) dobijene PBPK modelom za različita tkiva i organe (Kletting et al., 2016).

Deo A odnosi se na meka tkiva – jetru, slezinu, bubrege i ukupnu aktivnost u telu – gde aktivnost radiofarmaceutika brzo opada nakon aplikacije, što ukazuje na brzu distribuciju i eliminaciju. Deo B prikazuje krive za tumorsko tkivo, u kome je pad aktivnosti sporiji jer se radiofarmaceutik duže zadržava u ćelijama sa visokom ekspresijom somatostatin receptora. Deo C odnosi se na serum (krv), gde aktivnost naglo opada odmah nakon primene radiofarmaceutika, što potvrđuje fazu eliminacije iz krvotoka i prelazak kompleksa u tkiva.

Ovakav oblik krivih potvrđuje selektivnu akumulaciju radiofarmaceutika u tumorskom tkivu i njegovu brzu eliminaciju iz zdravih organa (Kletting et al., 2016; Jeremić et al., 2018).

Validnost fiziološki zasnovanog PBPK modela potvrđena je poređenjem njegovih predikcija sa eksperimentalnim i kliničkim rezultatima u dosadašnjim studijama.

Model razvijen od strane Klettinga i saradnika uspešno je reprodukovao vremenske krive aktivnosti za različite organe i tkiva, kao i procenjene apsorbovane doze u okviru terapije ^{90}Y -DOTATOC i ^{177}Lu -DOTATATE (Kletting et al., 2016).

Dalja evaluacija sprovedena u kasnijim radovima pokazala je da se predviđene doze u organima dobro slažu sa stvarno apsorbovanim dozama, što potvrđuje da PBPK modeli mogu da se koriste za optimizaciju planiranja terapije i procenu dozne raspodele (Kletting et al., 2012).

Takvo slaganje eksperimentalnih i simulacionih podataka potvrđuje da PBPK modeli predstavljaju pouzdanu osnovu za kvantitativni opis biokinetike radiofarmaceutika i mogu da posluže kao podrška za predterapijsko planiranje i individualizaciju doze.

Poseban doprinos u oblasti biokinetičkog modelovanja dali su Jeremić i saradnici (2018a), koji su prvi analitički rešili sistem jednačina za model sa pet međusobno povezanih kompartmana.

Prethodno su analitička rešenja postojala samo za jednostavnije sisteme sa najviše četiri kompartmana (Cremonesi et al., 2006; Kletting et al., 2016), dok su složeniji modeli rešavani isključivo numeričkim metodama.

Međutim, numerički pristupi ne uzimaju u obzir konstante prenosa i često dovode do manjeg stepena preciznosti pri opisivanju brzih promena aktivnosti u vremenu.

Analitički pristup razvijen u radu Jeremić et al. (2018a) omogućava istovremeno razmatranje svih fizičkih i fizioloških parametara, čime se dobija precizniji opis biokinetike radiofarmaceutika ^{90}Y -DOTATOC i realnija procena doze u pojedinim organima.

6.3 Značaj biokinetičkog modelovanja u planiranju terapije

Biokinetičko modelovanje ima ključnu ulogu u planiranju i optimizaciji terapije radiofarmaceuticima.

Na osnovu vremenske raspodele aktivnosti u organima i tumorskim lezijama moguće je izračunati očekivane apsorbovane doze i prilagoditi terapijski protokol individualnim karakteristikama pacijenta. Na taj način se postiže optimalan odnos između terapijskog efekta i rizika po zdrava tkiva, što je od posebnog značaja za smanjenje nefrotoksičnosti i hematoloških oštećenja.

Primena PBPK modela u ovom kontekstu omogućava personalizovano planiranje doze, jer povezuje fiziološke parametre (protok krvi, vezivanje za receptore, eliminaciju) sa realnim kliničkim ishodima i dozimetrijskim parametrima (Kletting et al., 2016; Cremonesi et al., 2006). Zahvaljujući takvom pristupu, terapija postaje efikasnija, a bezbednost pacijenta se značajno povećava (ICRP, 2015).

Pored toga, PBPK modeli se koriste ne samo u terapiji, već i u fazama prekliničkih ispitivanja radiofarmaceutika, gde omogućavaju ekstrapolaciju biokinetičkih podataka sa životinjskih modela na čoveka (Ball et al., 2011).

7 Monte Karlo simulacije u dozimetriji

Monte Karlo (MC) metoda predstavlja numeričku tehniku koja koristi statističku prirodu interakcija zračenja sa materijom za simulaciju transporta čestica kroz tkiva i organe (Briesmeister, 2000). U dozimetriji nuklearne medicine, ova metoda omogućava realističnu procenu raspodele energije deponovane u organima i tumorima nakon primene radiofarmaceutika. MC pristup je

naročito važan kod terapijske primene beta emitera kao što je radioizotop ^{90}Y , gde se doze u kritičnim organima (posebno bubrezima) teško mogu direktno izmeriti (Peng et al., 2022).

7.1 Definicije osnovnih dozimetrijskih veličina prema MIRD formalizmu

Za kvantitativno određivanje apsorbovane doze u organima i tkivima uobičajeno se primenjuje MIRD formalizam, koji zasniva proračun na nizu osnovnih dozimetrijskih veličina. Ove veličine povezuju energiju emitovanog zračenja sa energijom apsorbovanom u određenom regionu tkiva i predstavljaju osnovu za dalja Monte Karlo izračunavanja.

Apsorbovana frakcija (AF) $\varphi(k \leftarrow h)$ predstavlja odnos ukupne energije E_0 emitovane iz regiona izvora h i energije E apsorbovane u regionu mete k i definisana je prema MIRD formalizmu korišćenom u Monte Karlo proračunima (Briesmeister, 2000).

$$\varphi(k \leftarrow h) = \frac{E}{E_0} \quad 7.1$$

Ova veličina opisuje procenat energije koji ostaje apsorbovan u određenom tkivu u odnosu na ukupnu emitovanu energiju iz izvora. U Monte Karlo simulacijama koristi se za određivanje koliko energije iz zračenja dospeva do susednih organa.

Specifična apsorbovana frakcija (SAF) $\Phi(k \leftarrow h)$ predstavlja odnos apsorbovane frakcije i mase tkiva regiona mete m_k , definisana je izrazom 7.2 (Briesmeister, 2000).

$$\Phi(k \leftarrow h) = \frac{\varphi(k \leftarrow h)}{m_k} \quad 7.2$$

SAF omogućava normalizaciju apsorbovane energije po jedinici mase, što omogućava poređenje između različitih organa i veličina tela, i predstavlja osnovu za izračunavanje S-vrednosti u MIRD formalizmu.

S-vrednost (S-value) $[\text{Gy}/(\text{Bq}\cdot\text{s})]$ predstavlja srednju apsorbovanu dozu u regionu tkiva mete k po jedinici kumulativne aktivnosti u regionu izvora jonizujućeg zračenja h definišemo izrazom 7.3 (Briesmeister, 2000).

$$S(k \leftarrow h) = \sum_i \Delta_i \Phi(k \leftarrow h) \quad 7.3$$

gde je $\Delta_i = n_i E_i$, a E_i označava energiju zračenja tipa i , a n_i verovatnoću da se to zračenje emituje.

S-vrednost povezuje fizičke i biokinetičke parametre i predstavlja ključnu veličinu za proračun doza u organima u okviru MIRD pristupa, dok Monte Karlo simulacije omogućavaju njeno tačno određivanje za konkretne geometrije i raspodele aktivnosti.

7.2 Softverski paketi za Monte Karlo simulacije

Za sprovođenje Monte Karlo simulacija u dozimetriji zračenja razvijeni su brojni softverski paketi koji omogućavaju modelovanje geometrije tela, izvora i detektora, kao i transport čestica kroz tkivo.

Najčešće korišćeni kodovi u medicinskoj i nuklearnoj fizici su MCNP, GEANT4, GATE, EGSnrc i FLUKA. Izbor softverskog paketa zavisi od vrste zračenja, energije čestica, složenosti geometrije i specifične primene (npr. dijagnostička ili terapijska dozimetrija).

MCNP (*Monte Carlo N-Particle*)

MCNP je jedan od najstarijih i najpouzdanijih Monte Karlo kodova, razvijen u *Los Alamos National Laboratory* (Briesmeister, 2000). Ovaj softver omogućava simulaciju transporta neutrona, fotona i elektrona kroz proizvoljno definisane geometrije i materijale.

U medicinskoj fizici, naročito u dozimetriji radionuklidne terapije, MCNP se koristi za izračunavanje apsorbovanih doza u organima i tumorima na osnovu realnih anatomskih modela, kao što su ORNL fantomi (Peng et al., 2022).

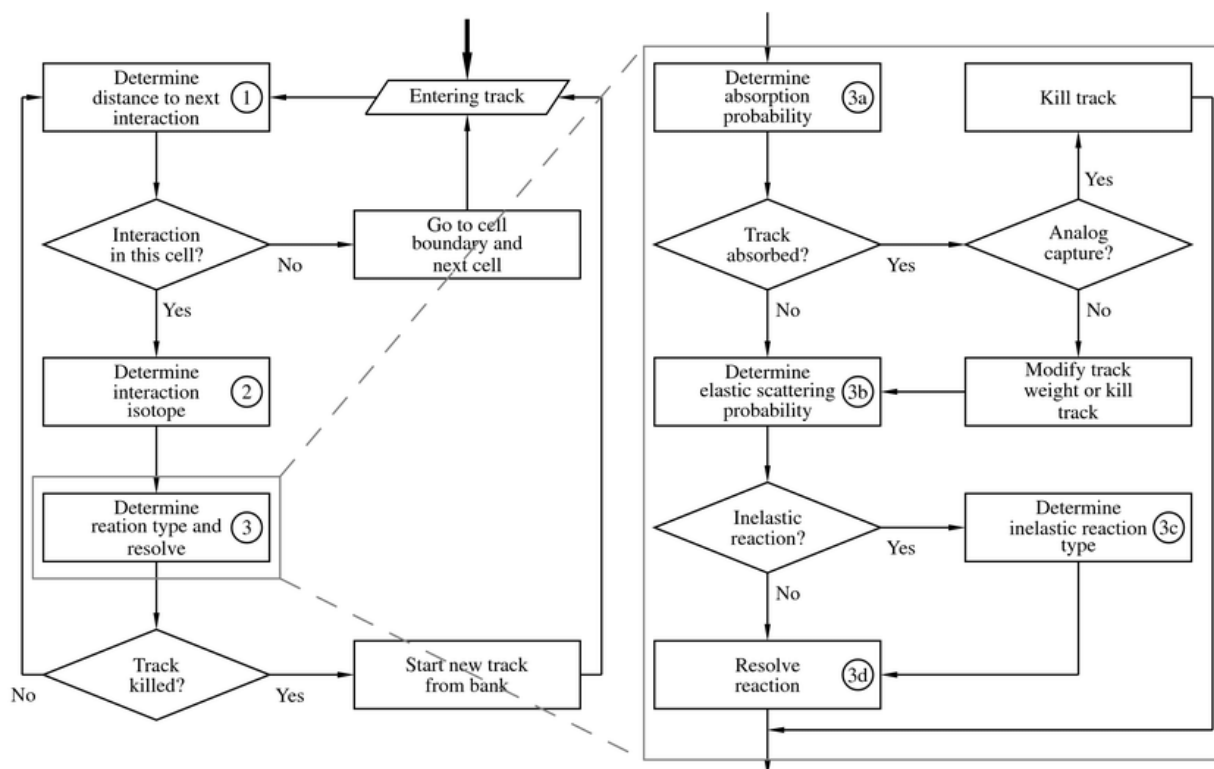
U literaturi se često koristi oznaka MCNP5/X, koja obuhvata dve verzije koda — MCNP5 i MCNPX. Verzija MCNP5 namenjena je simulacijama transporta neutrona, fotona i elektrona, dok MCNPX (engl. *extended*) omogućava i proračune transporta težih naelektrisanih čestica, kao što su protoni, deuteroni i alfa čestice. Zbog kompatibilnosti i slične strukture ulaznih podataka, ove dve verzije se često koriste zajedno u dozimetrijskim istraživanjima, pa se označavaju zajednički kao MCNP5/X.

Prednost MCNP-a je visoka tačnost i fleksibilnost u definisanju izvora i detektora, kao i mogućnost kombinovanja više tipova zračenja u jednoj simulaciji (Jan et al., 2004).

Nedostatak programa ogleda se u velikoj računarskoj zahtevnosti i dužem vremenu izvođenja simulacija, naročito pri složenim geometrijama ili velikom broju istorija čestica, što može ograničiti njegovu praktičnu primenu u kliničkom okruženju (Briesmeister, 2000; Kulesza & Wojciechowski, 2014).

Na slici 7.1 prikazan je pojednostavljen dijagram toka algoritma Monte Karlo simulacije transporta čestica u programu MCNP. Svaka čestica se prati od trenutka emitovanja dok ne bude apsorbovana ili napusti simulacionu oblast. U svakom koraku određuje se udaljenost do sledeće interakcije, vrsta reakcije (apsorpcija, elastično ili neelastično rasejanje) i nova energija ili pravac kretanja čestice.

Ovakav pristup omogućava detaljnu procenu depozicije energije u materijalu i čini osnovu za proračun apsorbovanih doza u pojedinim organima.



Slika 7.1 Šematski prikaz toka Monte Karlo simulacije transporta čestica u programu MCNP (Kulesza & Wojciechowski, 2014).

GEANT4 i GATE

GEANT4 (*Geometry and Tracking*) razvijen je u CERN-u za potrebe visokih energija, ali je našao široku primenu i u medicinskoj fizici, posebno u planiranju terapije i simulacijama

PET/SPECT sistema. Na osnovu njega razvijen je GATE (*Geant4 Application for Tomographic Emission*), koji je specijalizovan za simulaciju nuklearno-medicinskih procedura (Jan et al., 2004).

Za razliku od MCNP-a, softverski paketi GEANT4 i GATE zasnovani su na modularnoj programskoj strukturi, u kojoj se svaki element simulacije (izvor, detektor, materijal i fizički procesi) može slobodno kombinovati i prilagođavati potrebama korisnika. Ovakav pristup omogućava veću fleksibilnost i jednostavnije proširivanje koda u zavisnosti od primene (Jan et al., 2004).

Zbog toga se GEANT4 i GATE najčešće koriste u dijagnostičkim simulacijama i istraživanjima optimizacije detektora (PET, SPECT, CT sistemi), dok se MCNP češće primenjuje u terapijskoj dozimetriji i proračunima depozicije energije u organima, gde je potrebna veća preciznost pri nižim energijama zračenja (Briesmeister, 2000; Kulesza & Wojciechowski, 2014).

Pored ovih paketa, u dozimetriji se često koriste i drugi Monte Karlo kodovi, poput **EGSnrc** i **FLUKA**, koji su razvijeni za simulaciju transporta fotona, elektrona i teških čestica u različitim energijskim režimima. Ovi programi, zajedno sa MCNP, GEANT4 i GATE kodovima, omogućavaju detaljno modelovanje depozicije energije u tkivima i organima (Briesmeister, 2000; Jan et al., 2004).

7.3 Fantomi ljudskog tela

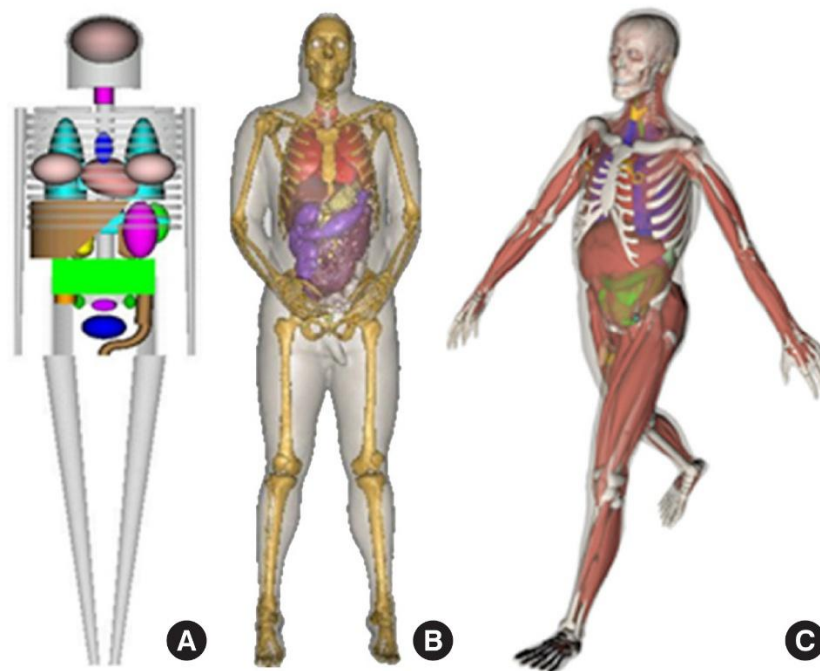
Za realistične Monte Karlo simulacije u dozimetriji neophodni su kvalitetni i specijalno kreirani modeli ljudske anatomije — poznati kao fantomi. Oni služe kao matematički ili voxelizovani („pikselizovani”) prikazi oblika, položaja i morfologije organa i tkiva, zajedno sa njihovim gustinama i atomsko-strukturnim karakteristikama. U kontekstu simulacija transporta čestica i proračuna doza, fantomi omogućavaju da se modeluje kako zračenje prolazi kroz telo, koliko energije deponuje u organima i kako se širi u okolini.

Prema Peng, Tian i Zhang (2022), razvoj fantoma može se podeliti na tri osnovne faze:

1. Matematički (stilizovani) fantomi predstavljaju prvu generaciju i definišu organe pomoću jednostavnih geometrijskih tela (sfere, elipsoidi, cilindri) i logičkih operacija. Klasičan primer su ORNL fantomi (Oak Ridge National Laboratory), koji se i danas koriste u MCNP simulacijama zbog jednostavne implementacije i kontrole geometrije (Jeremić et al., 2018b).

2. *Voxel* fantomi nastali su kao druga generacija i zasnivaju se na CT/MRI podacima, pri čemu je telo podeljeno na male zapreminske elemente (voxele) kojima se dodeljuju odgovarajući materijali i gustine. Ovi modeli omogućavaju znatno realističniji prikaz anatomije i često se koriste u GATE i GEANT4 simulacijama radi preciznijeg izračunavanja raspodele doze (Peng et al., 2022).
3. *Mesh* (poligonalni) fantomi predstavljaju treću i najsavremeniju generaciju. Oni se sastoje od trodimenzionalnih mreža (*mesh*) koje omogućavaju glatke konture organa, fleksibilnost u modelovanju i čak uključivanje dinamičkih aspekata (npr. pokrete pluća ili srca). Takvi modeli kombinuju realnu anatomiju i numeričku efikasnost ().

Izbor tipa fantoma zavisi od cilja simulacije i dostupnih resursa. Kod terapijske dozimetrije, gde se koriste kodovi poput MCNP-a, često se primenjuju matematički fantomi jer omogućavaju jednostavno definisanje izvora, meta i organa (Jeremić et al., 2018b). Za simulacije koje zahtevaju visoku anatomsku vernost, kao što su dijagnostički sistemi ili planiranje detektora, češće se koriste *voxel* i *mesh* modeli, koji bolje reprezentuju stvarnu anatomiju pacijenta (Peng et al., 2022).



Slika 7.2 Tri generacije komputacionih fantoma: (A) matematički (stylized) fantom, (B) voxel fantom i (C) BREP (mesh/polygon) fantom sa realističnim anatomskim strukturama (Peng et al., 2022).

Na slici 7.2 prikazane su tri osnovne generacije komputacionih fantoma koje ilustruju evoluciju modelovanja ljudske anatomije u dozimetriji zračenja. Matematički (stylized) fantom (A) zasniva se na jednostavnim geometrijskim oblicima, što omogućava brze i računski efikasne simulacije, ali uz ograničenu anatomsku vernost. Voxel fantom (B) predstavlja telo kao skup trodimenzionalnih elemenata dobijenih iz CT/MRI podataka, čime se postiže znatno realniji prikaz organa i gustina tkiva, dok BREP (mesh) fantom (C) koristi trodimenzionalne mreže i glatke površine koje precizno opisuju konture organa i omogućavaju njihovu deformaciju u dinamičkim simulacijama. Ova klasifikacija jasno pokazuje prelazak od idealizovanih ka anatomskim modelima visokog realizma, što značajno doprinosi tačnosti Monte Karlo proračuna apsorbovane doze (Peng et al., 2022).

7.4 Prednosti i nedostaci Monte Karlo simulacija

Prednost Monte Karlo metoda je mogućnost detaljnog modelovanja složenih anatomskih struktura i energetskih spektara emitovanih čestica, što omogućava precizno određivanje raspodele doze u tkivima i organima. Glavna ograničenja odnose se na dugo vreme računanja i visoke zahteve u pogledu procesorske snage, posebno pri simulacijama velikog broja čestica. Uprkos tome, Monte Karlo simulacije danas predstavljaju zlatni standard u verifikaciji i optimizaciji doza u radioterapiji i nuklearnoj medicini, naročito kod beta emitera velikog dometa kao što je ^{90}Y (Briesmeister, 2000; Jeremić et al., 2018b)

Pored toga, Monte Karlo metode nalaze široku primenu u procenama doze u dijagnostičkim procedurama (PET i SPECT sistemi), projektovanju i kalibraciji detektora (Jan et al., 2004), razvoju i optimizaciji novih radiofarmaceutika (Kletting et al., 2018), kao i u projektovanju zaštitnih sistema od zračenja i inženjerskim analizama zaštitnih materijala materijala (Briesmeister, 2000).

Monte Karlo pristup se koristi i za validaciju biokinetičkih modela i analitičkih proračuna, čime se povezuju teorijski i eksperimentalni rezultati u savremenoj dozimetriji (Peng et al., 2022).

8 Eksperimentalni deo

U saradnji sa Univerzitetskim kliničkim centrom Kragujevac, Centrom za nuklearnu medicinu, analizirani su rezultati istraživanja vezanih za primenu ^{90}Y u peptidno-receptorskoj radionuklidnoj terapiji. Iako se terapija ^{90}Y -DOTATOC-om klinički primenjuje u većem broju

centara u svetu i dalje se u većini centara zasniva na primeni fiksnih ili prema telesnoj masi prilagođenih aktivnosti, dok se individualno planiranje doze na osnovu merenja i biokinetičkih modela sprovodi samo u ograničenom broju centara. Iako personalizovana, dozimetrijski vođena terapija predstavlja prioritet i zakonsku obavezu u savremenoj nuklearnoj medicini, ona još uvek nije postala standardna klinička praksa (Del Prete et al., 2022; Gosewisch et al., 2022).

U okviru ovog istraživanja analizirana je distribucija i dozimetrijski efekat radiofarmaceutika ^{90}Y -DOTATOC koji se koristi u PRRT terapiji. Istraživanje je obuhvatilo tri komplementarna segmenta: eksperimentalna merenja aktivnosti ^{90}Y u krvi i urinu pacijenata nakon terapije (Jeremić et al., 2023), biokinetičko modelovanje transporta i eliminacije radiofarmaceutika kroz pet-kompartmanski sistem organa (Jeremić et al., 2018a) i Monte Carlo simulacije apsorbovanih doza u tumorima i kritičnim organima uz korišćenje ORNL matematičkog fantoma (Jeremić et al., 2018b). Kombinacijom ovih pristupa dobijen je sveobuhvatan uvid u kinetiku, raspodelu i dozimetrski bilans ^{90}Y -DOTATOC terapije, što omogućava verifikaciju modela i procenu terapijskog indeksa.

8.1 Terapija ^{90}Y -DOTATOC

Izotop ^{90}Y jedan je od glavnih radionuklida koji se koristi u PRRT terapiji, metodi namenjenoj lečenju neuroendokrinih tumora (NET) sa izraženim somatostatinskim receptorima tipa 2 i 5. U ovoj terapiji koristi se radioaktivno obeleženi somatostatinski analog DOTATOC. Nakon što se veže za receptor na površini ćelije tumora, izotop ^{90}Y emituje beta čestice visoke energije koje deluju lokalno i uništavaju tumorske ćelije, dok okolno zdravo tkivo prima samo mali deo zračenja. Na taj način postiže se selektivno i precizno delovanje terapije.

^{90}Y -DOTATOC se primenjuje kod dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora gastroenteropankreasnog porekla (GEP-NET), kao i kod medularnog karcinoma štitaste žlezde (MTC). Zbog poznate nefrotoksičnosti peptidnih radiofarmaceutika, uz terapiju se istovremeno daje rastvor pozitivno naelektrisanih aminokiselina (arginin i lizin) koji smanjuje zadržavanje radiopeptida u proksimalnim tubulima bubrega i time štiti bubrežno tkivo (Jeremić et al., 2023).

U kliničkoj praksi se preporučuje da apsorbovana doza u bubrezima ne pređe 28 Gy, dok se doze u tumoru obično višestruko veće, često i do 200 Gy. Zbog toga je precizno merenje aktivnosti u krvi i urinu, kao i matematičko modelovanje toka radiofarmaceutika kroz organizam, od ključnog značaja za dozimetrijsku procenu i optimizaciju terapije.

8.2 Eksperimentalna merenja aktivnosti ^{90}Y u krvi i urinu pacijenata nakon terapije

Eksperimentalna merenja sprovedena su s ciljem da se odredi vremenski tok aktivnosti ^{90}Y -DOTATOC-a u organizmu nakon PRRT terapije. Merenja su obavljena na uzorcima krvi i urina pacijenata lečenih u Kliničkom centru Kragujevac, korišćenjem tečnog scintilacionog brojača RACKBETA 1219 (Wallac, Finska). Ovim merenjima određene su vrednosti aktivnosti neposredno nakon aplikacije radiofarmaceutika i u više vremenskih tačaka tokom 66 časova, čime su dobijene eksperimentalne krive koje opisuju distribuciju i eliminaciju ^{90}Y . Dobijeni rezultati predstavljaju osnovu za konstrukciju biokinetičkog modela i verifikaciju Monte Carlo proračuna.

8.2.1 Metode merenja aktivnosti u krvi i urinu

Merenja aktivnosti nakon terapije ^{90}Y -DOTATOC-om sprovedena su na 13 pacijenata sa potvrđenim dijagnozama GEP-NET i MTC. Primenjene aktivnosti kretale su se od 2.7 GBq do 5.5 GBq, a radiofarmaceutik je dat intravenski, u 150 ml fiziološkog rastvora tokom 30 minuta. Tokom i nakon terapije pacijentima je istovremeno dat rastvor arginina i lizina (15 % Aminosol, Hemofarm Vršac), koji smanjuje reapsorpciju radiopeptida u proksimalnim tubulima bubrega i time obezbeđuje renoprotektivni efekat (Jeremić et al., 2023).

Pacijenti su bili detaljno informisani o postupku prikupljanja uzoraka. Uzorci krvi (zapremine 2 ml) uzimani su neposredno po završetku aplikacije, a zatim sukcesivno nakon 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h i 6 h, kao i dodatno nakon 18 h, 30 h, 42 h, 54 h i 66 h. Uzorci urina prikupljeni su tokom tri dana nakon terapije. Tokom svakog pražnjenja bešike beleženi su vreme i ukupna zapremina urina, što je omogućilo da se izračuna ukupna aktivnost izlučena u određenom vremenskom intervalu (Jeremić et al., 2023).

Uzorci krvi i urina mereni su pomoću tečnog scintilacionog beta brojača RACKBETA 1219 (Wallac, Finska), tri dana nakon sakupljanja, uzimajući u obzir fizički raspad ^{90}Y .

Pre dodavanja scintilacionog koktela, biološki uzorci su tretirani etanolom radi sprečavanja taloženja proteina. Scintilacioni koktel se sastojao od toluena kao rastvarača i scintilatora PPO (2,5-difeniloksazol) i POPOP (1,4-bis-2-(5-feniloksazolil)-benzen). Toluen služi kao osnovni rastvarač i prenosi energiju beta čestica, dok PPO i POPOP omogućavaju prenos i reemitovanje energije u vidljivoj oblasti spektra.

Merenja su vršena u plastičnim bočicama zapremine 5 ml, sa ukupnim zapreminama mešavine od 4 ml, čime je obezbeđena optimalna homogenizacija i precizna detekcija radioizotopa pomoću LSC uređaja.

Ukupna zapremina krvi za svakog pacijenta izračunata je prema empirijskim izrazima datim u literaturi (Retzlaff et al., 1969):

- za muškarce: $BLV = 31.9 \cdot HT + 26.3 \cdot WT - 2402$
- za žene: $BLV = 56.9 \cdot HT + 14.1 \cdot WT - 6460$

gde su HT – visina (cm), a WT – telesna masa (kg).

Na osnovu poznate zapremine krvi i izmerenih aktivnosti u uzorcima, izračunata je ukupna aktivnost u krvi u određenom vremenskom trenutku. Aktivnost u urinu korigovana je na vreme prikupljanja i na raspad izotopa tokom intervala merenja (Jeremić et al., 2023).

8.2.2 Kalibracija detektora i procena merne nesigurnosti

Za merenje aktivnosti ^{90}Y korišćen je tečni scintilacioni beta brojač RACKBETA 1219 (Wallac, Finska), savremeni LSC sistem namenjen preciznom merenju niskoenergetskih beta emitera (PerkinElmer, 2010).



Slika 8.1 RACKBETA 1219 (Wallac, Finska)

Uređaj poseduje tri nezavisna fotomultiplikatorska kanala koji obezbeđuju stabilan koeficijent koincidencije i visoku efikasnost detekcije (do 95 % za čiste beta emitere) (Knoll, 2010).

Brojač omogućava automatsku korekciju hemijskog quench-a i quench-a boje pomoću tSIE faktora (*transformed Spectral Index of the External standard*) i koristi spoljašnji ^{57}Co izvor za kontrolu stabilnosti i automatsku kalibraciju energetskog odziva (PerkinElmer, 2010).

Energetski opseg sistema kreće se od 0 keV do 2000 keV, što pokriva ceo spektar beta čestica ^{90}Y ($E_{\text{max}} = 2.28 \text{ MeV}$) (ICRP 107, 2008).

Kalibracija tečnog scintilacionog brojača RACKBETA 1219 (Wallac, Finska) izvršena je pomoću standardnih izvora ^{90}Y (Polatom, Poljska).

Cilj kalibracije je određivanje efikasnosti detekcije (ε), odnosno odnosa između izmerene i poznate aktivnosti standarda. Za svaki standard izvršeno je višestruko merenje, a srednja vrednost efikasnosti izračunata je po izrazu:

$$\varepsilon = \frac{N_{prosečno}}{A} \cdot Y [100\%] \quad 8.1$$

gde je $N_{prosečno}$ – prosečan broj brojanja u sekundi, A – aktivnost izvora [Bq], Y – prinos beta čestica (za ^{90}Y iznosi 0.9982).

Prosečna efikasnost sistema iznosila je $\varepsilon = 0.902 \pm 0.005$ ($90.2 \pm 0.5 \%$), što je u skladu sa specifikacijama proizvođača i ranije publikovanim vrednostima (Jeremić et al., 2023).

Tabela 8.1 Kalibracija LSC uređaja – odbroj po minuti (cpm) dobijen na LSC-u za različite rastvore deset originalnih uzoraka. (Jeremić et al., 2023).

<i>Serije</i>	<i>Prva serija</i>		<i>Druga serija</i>		<i>Treća serija</i>		<i>Četvrta serija</i>		<i>Peta serija</i>	
	<i>Aktivnost</i> <i>[MBq]</i>	<i>Odbroj</i> <i>[cpm]</i>	<i>Aktivnost</i> <i>[MBq]</i>	<i>Odbroj</i> <i>[cpm]</i>	<i>Aktivnost</i> <i>[MBq]</i>	<i>Odbroj</i> <i>[cpm]</i>	<i>Aktivnost</i> <i>[MBq]</i>	<i>Odbroj</i> <i>[cpm]</i>	<i>Aktivnost</i> <i>[MBq]</i>	<i>Odbroj</i> <i>[cpm]</i>
1	$5 \cdot 10^{-1}$	over limit	$5 \cdot 10^{-2}$	2532008	$5 \cdot 10^{-3}$	274847.9	$5 \cdot 10^{-4}$	27817.7	$5 \cdot 10^{-5}$	2763.53
2	$5 \cdot 10^{-1}$	over limit	$5 \cdot 10^{-2}$	2540367.4	$5 \cdot 10^{-3}$	280625.2	$5 \cdot 10^{-4}$	28158.8	$5 \cdot 10^{-5}$	2846.72
3	$5 \cdot 10^{-1}$	over limit	$5 \cdot 10^{-2}$	2652306.5	$5 \cdot 10^{-3}$	285461.5	$5 \cdot 10^{-4}$	28313	$5 \cdot 10^{-5}$	2937.87
4	$5 \cdot 10^{-1}$	over limit	$5 \cdot 10^{-2}$	2586783.7	$5 \cdot 10^{-3}$	283811	$5 \cdot 10^{-4}$	28201	$5 \cdot 10^{-5}$	2873.52
5	$5 \cdot 10^{-1}$	over limit	$5 \cdot 10^{-2}$	2588936.5	$5 \cdot 10^{-3}$	280004.7	$5 \cdot 10^{-4}$	28808	$5 \cdot 10^{-5}$	3031.02
6	$5 \cdot 10^{-1}$	over limit	$5 \cdot 10^{-2}$	2619042.9	$5 \cdot 10^{-3}$	286333.1	$5 \cdot 10^{-4}$	28820	$5 \cdot 10^{-5}$	2864.55
7	$5 \cdot 10^{-1}$	over limit	$5 \cdot 10^{-2}$	2670612.9	$5 \cdot 10^{-3}$	283392	$5 \cdot 10^{-4}$	27603.1	$5 \cdot 10^{-5}$	2806.1
8	$5 \cdot 10^{-1}$	over limit	$5 \cdot 10^{-2}$	2579606.1	$5 \cdot 10^{-3}$	279713.6	$5 \cdot 10^{-4}$	28361.41	$5 \cdot 10^{-5}$	3001.3
9	$5 \cdot 10^{-1}$	over limit	$5 \cdot 10^{-2}$	2613307.9	$5 \cdot 10^{-3}$	280073.2	$5 \cdot 10^{-4}$	27913.41	$5 \cdot 10^{-5}$	2700.09
10	$5 \cdot 10^{-1}$	over limit	$5 \cdot 10^{-2}$	2584709.6	$5 \cdot 10^{-3}$	278521.5	$5 \cdot 10^{-4}$	28809.73	$5 \cdot 10^{-5}$	2835.83

Rezultati prikazani u tabeli 8.1 predstavljaju kalibraciju tečnog scintilacionog beta brojača za različite stepene razblaženja standardnog uzorka ^{90}Y , sprovedenu prema metodologiji opisanoj u radu Jeremić et al. (2023).

Prva serija uzoraka pipetirana je direktno iz originalnog rastvora aktivnosti reda veličine 0.5 MBq, ali zbog previsoke aktivnosti brojač nije mogao da registruje merenje (over limit, Jeremić et al., 2023, Table 1). Zbog toga su uzorci sukcesivno razblaživani u odnosima 1:10, 1:100, sve do 1:10 000, dok se aktivnost razblaženog uzorka nije mogla pouzdano izmeriti pomoću LSC uređaja.

Pri svakom sledećem razblaženju primećeno je da broj impulsa po MBq opada, jer se broj registrovanih impulsa smanjuje sa slabljenjem aktivnosti uzorka. Svi ovi rezultati uzeti su u obzir pri određivanju ukupne efikasnosti beta brojača. (Jeremić et al., 2023).

Dobijena apsolutna efikasnost detekcije iznosila je 90.34% (Jeremić et al., 2023), što ukazuje na visoku tačnost i stabilnost LSC sistema. Ova efikasnost potvrđuje da je izabrani tip detektora adekvatan za merenje ^{90}Y , pri čemu je prosečan broj odbroja po minuti po MBq iznosio $5.41 \cdot 10^7$ cpm/MBq (Jeremić et al., 2023).

Standardna devijacija je izračunata pomoću sledeće formule:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad 8.2$$

gde je n broj ponovljenih merenja, x_i posmatrane vrednosti, a $\bar{x}$ srednja vrednost merenja.

Tabela 8.2 Budžet mernih nesigurnosti (Jeremić et al., 2023).

Aktivnost [MBq]	$\bar{x}$	σ	$\Delta\bar{x} = 3\sigma$	$\delta(\%)$
$5 \cdot 10^{-1}$	0	0	0	0
$5 \cdot 10^{-2}$	$2.53 \cdot 10^6$	43821.8	131465	5.06
$5 \cdot 10^{-3}$	$2.81 \cdot 10^5$	3477.41	10432.2	3.71
$5 \cdot 10^{-4}$	$2.83 \cdot 10^4$	432.81	1298.44	4.59
$5 \cdot 10^{-5}$	$2.87 \cdot 10^3$	101.98	305.95	10.67

Standardna devijacija (σ) i greška ($\Delta\bar{x}$) prikazane u tabeli 8.2 ukazuju na stabilnost mernog sistema. Najveća relativna greška registrovana je pri najnižim aktivnostima, dok su pri višim aktivnostima devijacije minimalne, što potvrđuje linearnost odziva uređaja i pouzdanost kalibracije.

Relativna merna nesigurnost izračunata je prema izrazu 8.3 (Taylor, 1997):

$$\frac{\Delta A}{A} = \sqrt{\left(\frac{1}{\sqrt{N}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta V}{V}\right)^2 + \left(\frac{\Delta K}{K}\right)^2} \quad 8.3$$

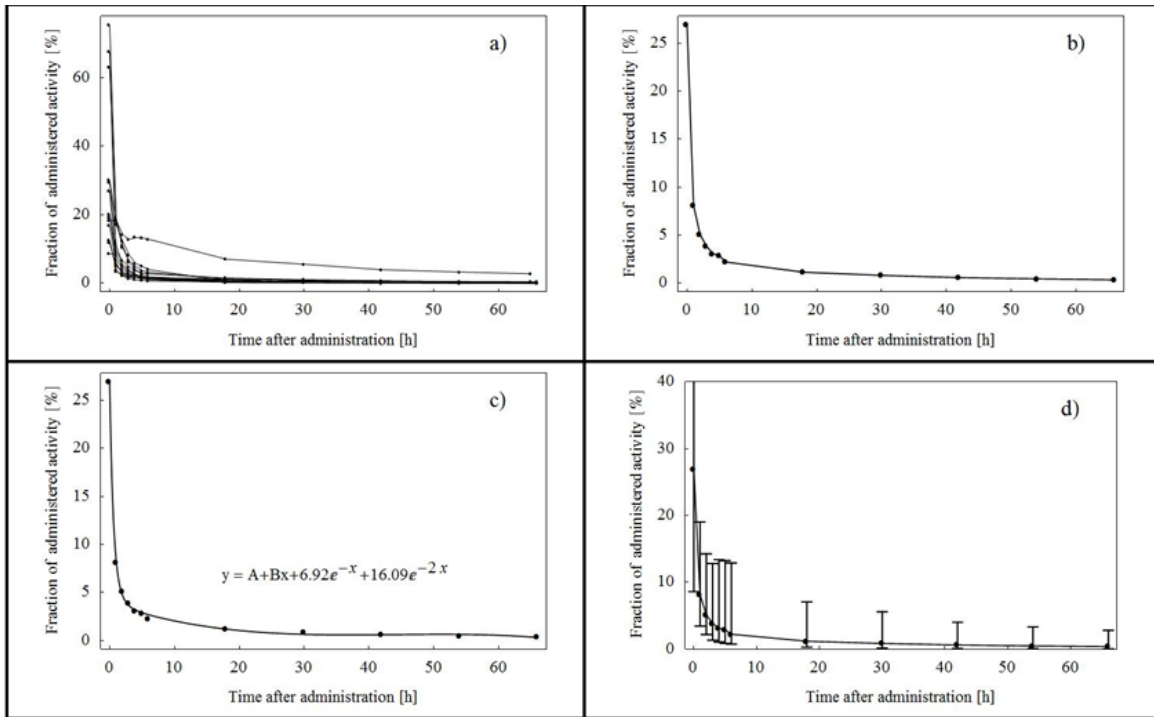
gde je N – odbroj, $\Delta V/V$ – relativna greška zapremine krvi i urina (5%), a $\Delta K/K$ – kalibraciona greška (10% prema proizvođaču POLATOM).

Prosečna ukupna merna nesigurnost svih merenja iznosila je 12.8%, za većinu uzoraka nije prelazila 11%, dok je u slučajevima sa nižom aktivnošću dostizala do 20% (Jeremić et al., 2023).

8.2.3 Rezultati merenja aktivnosti ^{90}Y u krvi pacijenata

Neposredno nakon primene terapije, aktivnost u krvi kretala se između 8.61% i 75.40% primenjene aktivnosti, u zavisnosti od pacijenta. Nakon 3 h prosečna aktivnost u krvi opadala je na 3.84% početne vrednosti.

Dobijeni podaci ukazuju na brzu distribuciju i efikasno vezivanje radiofarmaceutika u ciljnim tkivima, dok se nevezana frakcija efikasno eliminiše putem urina u toku prvih nekoliko sati nakon aplikacije.



Grafik 8.1 Frakciju primenjene aktivnosti ^{90}Y u ukupnoj zapremini krvi pacijenata u zavisnosti vremena nakon terapije (Jeremić et al., 2023).

Na grafiku 8.1, prikazana je promena frakcije primenjene aktivnosti ^{90}Y u ukupnoj zapremini krvi pacijenata u zavisnosti od vremena nakon terapije (Jeremić et al., 2023).

Grafik 8.1 (a) prikazuje eksperimentalne krive za sve pacijente pojedinačno, pri čemu se uočava nagli pad aktivnosti neposredno nakon aplikacije radiofarmaceutika, što ukazuje na brzo vezivanje ^{90}Y -DOTATOC-a za ciljne receptore i njegovo uklanjanje iz krvotoka.

Na grafiku 8.1 (b) data je srednja vrednost aktivnosti u krvi, koja pokazuje eksponencijalni karakter opadanja tokom vremena.

Matematički model prikazan na grafiku 8.1 (c) opisuje kinetiku pomoću eksponencijalnog izraza:

$$y = A + Bx + 6.92e^{-x} + 16.09e^{-2x} \quad 8.4$$

Jednačina 8.4 predstavlja najbolje prilagođenu funkciju (*fitted curve*) koja prati eksperimentalne vrednosti.

Na grafiku 8.1 (d) prikazan je raspon vrednosti aktivnosti između različitih pacijenata u svakoj vremenskoj tački, zajedno sa standardnom devijacijom (SD) prikazanom putem vertikalnih stubića. Prosečno, nakon tri sata od primene terapije, u krvi pacijenata je detektovano svega 3.84% od ukupno primenjene aktivnosti, dok su individualne vrednosti varirale u širokom opsegu (i do 12.79%) (Jeremić et al., 2023).

Dobijeni podaci ukazuju na naglu redistribuciju aktivnosti neposredno nakon primene radiofarmaceutika, što je posledica brzog vezivanja ^{90}Y -DOTATOC-a za ciljne receptore i njegovog uklanjanja iz krvotoka. Nevezana frakcija se potom efikasno eliminiše putem urina u toku prvih nekoliko sati nakon aplikacije, što je u skladu sa ranijim studijama o PRRT terapiji (Jeremić et al., 2023). Eksponencijalni karakter krive potvrđuje dvofazni tok eliminacije.

U Tabeli 8.3 prikazani su kompletni eksperimentalni rezultati aktivnosti ^{90}Y u krvi 13 pacijenata lečenih PRRT terapijom ^{90}Y -DOTATOC-om. Podaci su preuzeti iz rada Jeremić et al. (2023), koji je sproveo eksperimentalna merenja u Kliničkom centru Kragujevac.

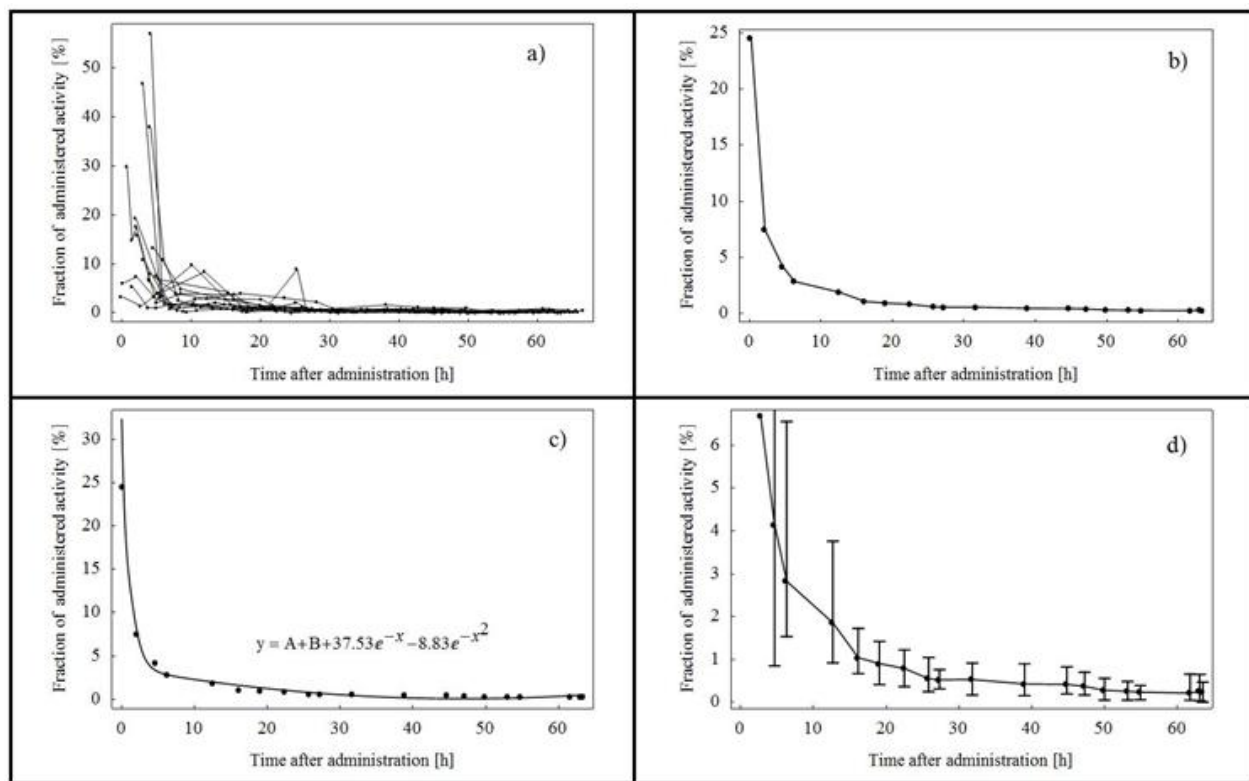
Pre svake serije merenja izvršena je kalibracija brojača RACKBETA 1219 (Wallac, Finska) standardnim izvorima ^{90}Y (Polatom, Poljska). Na osnovu poznate i izmerene aktivnosti određena je efikasnost detekcije od 90.2%, koja je korišćena za preračunavanje svih eksperimentalnih vrednosti. Izmerene aktivnosti su zatim korigovane na vreme raspada, a rezultati su izraženi u MBq i u procentima primenjene aktivnosti.

Tabela 8.3 Aktivnost ^{90}Y u uzorcima krvi pacijenata nakon PRRT (Jeremić et al., 2023).

Broj	Pol	Starost	Primljena aktivnost [MBq]	Aktivnost	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	18 h	30 h	42 h	54 h	66 h
1	f	5	2700	[MBq]	341.02	106.81	58.52	35.19	27.86	22.56	19.97	8.42	4.46	2.73	1.75	1.77
		2		%	12.63	3.96	2.17	1.30	1.03	0.84	0.74	0.31	0.17	0.10	0.06	0.06
2	f	7	3700	[MBq]	706.88	345.85	244.16	179.88	135.12	110.60	102.36	56.53	39.77	28.70	18.63	17.33
		1		%	19.10	9.35	6.60	4.86	3.65	2.99	2.77	1.53	1.07	0.78	0.50	0.47
3	f	4	4500	[MBq]	1352.88	774.03	555.67	373.81	262.75	224.90	178.43	25.70	11.37	7.27	4.20	4.95
		7		%	30.10	17.20	12.30	8.30	5.80	5.00	4.00	0.60	0.03	0.20	0.10	0.10
4	f	4	4500	[MBq]	Greška	824.80	494.97	272.52	183.13	114.24	86.22	34.60	19.45	13.22	8.37	6.58
		7		%	pri merenju	18.30	11.00	6.10	4.10	2.50	1.90	0.80	0.40	0.30	0.20	0.10
5	m	6	4500	[MBq]	3392.61	856.26	470.01	298.57	220.39	167.05	143.63	60.66	35.38	24.71	16.75	12.36
		5		%	75.40	19.00	10.40	6.60	4.90	3.70	3.20	1.30	0.80	0.50	0.40	0.30
6	f	3	5100	[MBq]	3218.64	942.49	726.56	652.43	681.37	674.60	656.23	358.76	284.12	202.56	168.50	142.68
		3		%	63.11	18.48	14.25	12.79	13.36	13.22	12.87	7.03	5.57	3.97	3.30	2.80
7	m	5	3700	[MBq]	746.85	259.77	154.72	108.40	84.36	70.18	57.35	25.92	15.23	10.93	8.05	7.83
		4		%	20.19	7.02	4.18	2.92	2.28	1.90	1.55	0.70	0.41	0.30	0.21	0.21
8	m	5	5550	[MBq]	477.61	472.47	268.09	194.61	139.40	110.64	88.40	48.53	25.85	19.97	14.24	11.71
		5		%	8.61	8.51	4.83	3.51	2.51	1.99	1.59	0.87	0.47	0.36	0.26	0.21
9	m	6	4650	[MBq]	3137.17	159.87	110.87	90.95	86.81	80.86	77.25	57.35	39.17	28.50	22.20	17.68
		2		%	67.47	3.44	2.38	1.96	1.87	1.74	1.66	1.23	0.84	0.61	0.48	0.38
10	m	5	3500	[MBq]	939.79	204.93	97.17	63.01	63.01	44.96	48.81	31.84	14.92	11.02	7.77	6.69
		5		%	26.85	5.86	2.77	1.80	1.80	1.28	1.39	0.90	0.43	0.31	0.22	0.19
11	f	3	5230	[MBq]	1543.34	581.40	281.40	208.16	139.74	88.65	67.76	14.61	7.25	3.68	2.81	2.50
		9		%	29.51	11.12	5.38	3.98	2.67	1.70	1.30	0.28	0.14	0.07	0.05	0.05
12	f	5	5330	[MBq]	898.54	301.29	153.51	132.42	131.35	94.81	50.60	38.32	26.78	21.02	15.42	0.09
		7		%	16.86	5.65	2.88	2.48	2.46	1.78	0.95	0.72	0.50	0.39	0.29	0.001
13	f	5	5400	[MBq]	640.66	268.38	188.03	128.09	93.39	90.05	75.34	23.16	16.03	13.51	10.37	8.72
		9		%	11.86	4.97	3.48	2.37	1.73	1.67	1.40	0.43	0.30	0.25	0.19	0.16

8.2.4 Rezultati merenja aktivnosti ^{90}Y u urinu

U cilju praćenja eliminacije radiofarmaceutika iz organizma, pored merenja aktivnosti u krvi, analizirani su i uzorci urina prikupljeni tokom prva tri dana nakon primene terapije (Jeremić et al., 2023). Praćenje aktivnosti u urinu omogućava uvid u brzinu i stepen izlučivanja nevezanog radiopeptida iz organizma, što je od ključnog značaja za procenu izloženosti bubrega i optimizaciju renoprotektivnih protokola (Jeremić et al., 2023).



Grafik 8.2 Frakcija primenjene aktivnosti ^{90}Y izlučene urinom u funkciji vremena nakon terapije (Jeremić et al., 2023).

Na graficima 8.2 prikazana je promena frakcije primenjene aktivnosti ^{90}Y izlučene urinom tokom vremena, a odgovarajući numerički rezultati prikazani su u tabeli 8.4 (Jeremić et al., 2023).

Grafik 8.2 (a) pokazuje podatke za pojedinačne pacijente, (b) srednje vrednosti, (c) matematički fit i (d) raspon vrednosti sa standardnim devijacijama respektivno.

Najveći deo nevezanog radiofarmaceutika izlučen je tokom prvih 10 sati nakon primene, pri čemu su zabeležene vrednosti između 25% i 58% ukupne primenjene aktivnosti (Jeremić et al., 2023). Nakon 24 sata brzina izlučivanja se smanjuje, a kumulativna aktivnost u urinu se sporije menja, u intervalu 75–88% primenjene doze.

Matematički fit prikazan u delu (c) na grafiku 8.2 potvrđuje eksponencijalni karakter izlučivanja i može se opisati eksponencijalnom funkcijom koja uključuje brzu i sporu komponentu procesa (Jeremić et al., 2023). Brza faza odgovara eliminaciji nevezanog ^{90}Y -DOTATOC kompleksa, dok sporija komponenta potiče od radiopeptida vezanih za plazma proteine i tkiva (Jeremić et al., 2023; Esser et al., 2006).

Prikazani raspon vrednosti na grafiku (d), kao i standardne devijacije, odražavaju individualne razlike u funkciji bubrega i brzini diureze, koje su posledica različitog unosa tečnosti, primenjenih zaštitnih infuzija i opšteg stanja pacijenata.

Tabela 8.4 Izmerene aktivnosti ^{90}Y u uzorcima urina pacijenata nakon PRRT terapije. Frakcija aktivnosti u urinu prikazana je u odnosu na primenjenu aktivnost (u zagradama, u procentima) (Jeremić et al., 2023).

<i>Broj</i>	<i>Aktivnost u prvom uzorku urina [MBq]</i>	<i>V [ml]</i>	<i>Kumulativna aktivnost u prvih 24h [MBq]</i>	<i>V [ml]</i>	<i>Kumulativna aktivnost [MBq]</i>	<i>V [ml]</i>	<i>Aplikovana aktivnost [MBq]</i>
1.	160 (6%)	400	600 (22%)	1620	660 (24%)	3345	2700
2.	710 (19%)	350	1000(27%)	1270	1100 (30%)	2700	3700
3.	2100 (47%)	250	2300(51%)	1200	2400 (53%)	3000	4500
4.	2600 (58%)	500	2700 (60%)	2650	2700 (60%)	8250	4500
5.	1700 (38%)	300	2200 (49%)	1300	2300 (51%)	7950	4500
6.	550 (11%)	450	1300 (25 %)	1800	1800 (35%)	4750	5100
7.	350 (9%)	500	590 (16%)	1300	700 (19%)	3110	3700
8.	1600 (29%)	300	2200 (40%)	1200	2300 (41%)	3250	5550
9.	250 (5%)	300	780 (17%)	2870	1100 (24%)	6170	4650
10.	240 (7%)	200	460 (13%)	900	580 (16%)	2630	3500
11.	1200 (23 %)	390	2400 (46%)	2600	2900 (55%)	6360	5230
12.	370 (7%)	250	700 (13%)	850	1000 (19%)	4200	5330
13.	180 (3%)	400	1000(19%)	2850	1300 (24%)	3800	5400

Tabela 8.4 sumira merenja aktivnosti u urinu izražena kao procenat ukupne primenjene aktivnosti u zavisnosti od vremena nakon aplikacije.

Dobijeni podaci pokazuju nagli porast izlučene aktivnosti u prvih nekoliko sati, nakon čega se vrednosti stabilizuju, što je u saglasnosti sa grafičkim prikazom.

Ovi rezultati potvrđuju da se ^{90}Y -DOTATOC brzo izlučuje iz cirkulacije, pri čemu bubrezi predstavljaju glavni put eliminacije radioaktivnosti. Time se značajno smanjuje sistemska izloženost i doprinosi boljem terapijskom odnosu između tumora i zdravih tkiva.

U proseku, kumulativna izlučena aktivnost u urinu nakon tri dana iznosi oko 80% primenjene doze, što je u potpunom skladu sa rezultatima iz literature za slične PRRT protokole (Jeremić et al., 2023; Esser et al., 2006).

Na osnovu ovih podataka može se zaključiti da kinetika izlučivanja ^{90}Y -DOTATOC-a sledi dvofazni biokinetički model, pri čemu inicijalna faza dominira u prvih nekoliko sati, dok sporija komponenta odgovara rezidualnoj aktivnosti vezanoj u tkivima i tumorskim receptorima.

Dobijeni rezultati merenja aktivnosti ^{90}Y u krvi i urinu su saglasni sa uočenim dvofaznim ponašanjem radiofarmaceutika.. Na osnovu ovih eksperimentalnih rezultata konstruisan je matematički model koji kvantitativno opisuje procese distribucije i eliminacije ^{90}Y -DOTATOC-a (Jeremić et al., 2023).

8.3 Biokinetički model ^{90}Y -DOTATOC terapije

Na osnovu eksperimentalnih merenja aktivnosti ^{90}Y u krvi i urinu pacijenata nakon PRRT terapije (Jeremić et al., 2023), razvijen je biokinetički model koji opisuje transport radiofarmaceutika ^{90}Y -DOTATOC u ljudskom organizmu.

Model je predstavljen u radu Jeremić et al. (2018b) i polazi od fiziološke reprezentacije pet međusobno povezanih kompartmana (odeljaka), od kojih svaki predstavlja fiziološki značajnu oblast akumulacije ili eliminacije radionuklida. Cilj modela je da se kvantitativno opišu procesi distribucije, akumulacije i eliminacije ^{90}Y -DOTATOC-a, kao i da se na osnovu rešenja diferencijalnih jednačina procene vremena zadržavanja aktivnosti u organima i odgovarajuće apsorbovane doze (Jeremić et al., 2018a; Hindorf et al., 2007).

Model povezuje eksperimentalne podatke o koncentracijama aktivnosti u krvi i urinu sa fiziološkim procesima transporta radionuklida u organizmu, što omogućava realniju procenu doza u kritičnim organima kao što su bubrezi i tumor (Guerriero et al., 2013; Esser et al., 2006).

Biokinetičko modelovanje ima ključnu ulogu u proceni efikasnosti i bezbednosti PRRT terapije, jer omogućava individualizaciju doze i optimizaciju odnosa tumor–organ domaćin (Menda et al., 2018). Dobijeni parametri modela takođe predstavljaju ulazne veličine za dozimetrijske proračune zasnovane na Monte Carlo simulacijama (Jeremić et al., 2023).

8.3.1 Struktura modela – pet kompartmana

Biokinetički model ^{90}Y -DOTATOC terapije, predstavljen u radu Jeremić et al. (2018a), zasnovan je na koncepciji pet međusobno povezanih kompartmana koji zajedno opisuju raspodelu i eliminaciju radiofarmaceutika u ljudskom organizmu.

Svaki kompartman predstavlja fiziološki sistem ili grupu organa sa sličnim biološkim ponašanjem u pogledu vezivanja i izlučivanja radionuklida. Takav model omogućava kvantitativno praćenje toka aktivnosti kroz organizam i izračunavanje vremena zadržavanja (*residence time*) u pojedinim organima.

Kompartmani u modelu su:

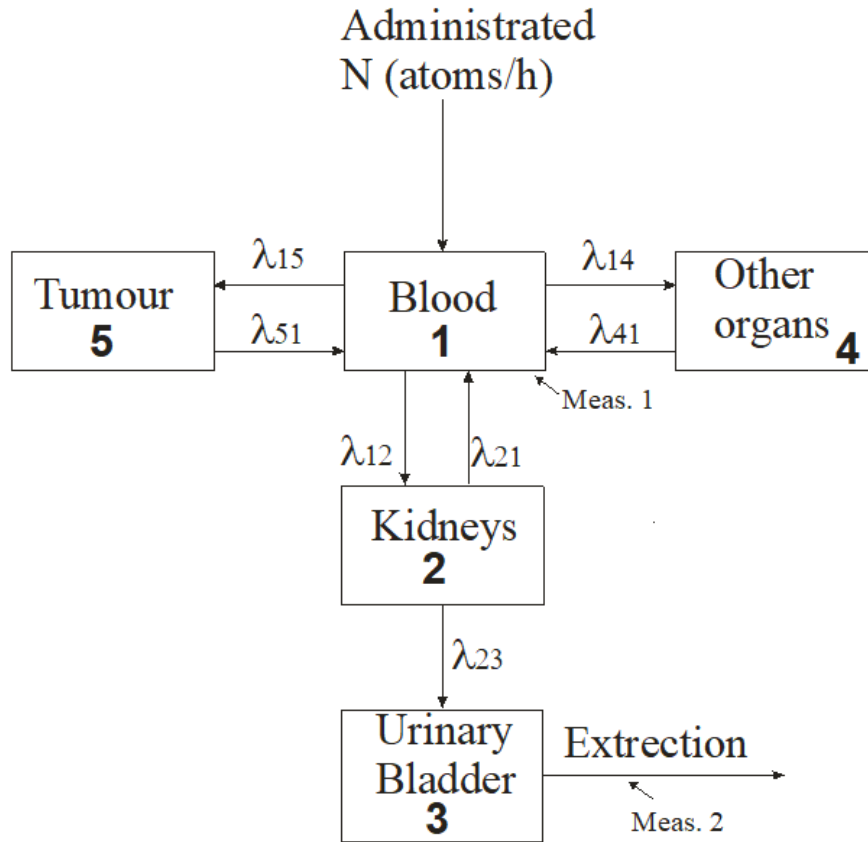
1. **Krv (C_1)** – centralni kompartman i glavni transportni medijum za distribuciju ^{90}Y -DOTATOC-a nakon intravenske primene. Aktivnost u krvi opada eksponencijalno usled vezivanja molekula za tkiva i eliminacije putem bubrega.
2. **Bubrezi (C_2)** – predstavljaju glavni organ akumulacije i eliminacije. Deo radiofarmaceutika se u njima privremeno zadržava pre izlučivanja urinom. Ovaj kompartment je kritičan u dozimetrijskom smislu, jer su bubrezi najizloženiji neželjenom zračenju tokom PRRT terapije.
3. **Mokraćna bešika (C_3)** – predstavlja terminalni kompartman kroz koji se nevezani radiofarmaceutik izlučuje iz organizma. Aktivnost u ovom delu raste brzo tokom prvih nekoliko sati, a zatim se vrednosti postepeno stabilizuju, što je u saglasnosti sa eksperimentalnim podacima (Jeremić et al., 2023).
4. **Ostali organi (C_4)** – uključuju jetru, pluća, mišiće i ostala tkiva u kojima može doći do privremene akumulacije radionuklida. Uloga ovog odeljka je da obuhvati sve neciljne organe i omogući realističan prenos aktivnosti iz krvotoka u periferne sisteme.
5. **Tumor (C_5)** – ciljna oblast u kojoj dolazi do selektivnog vezivanja ^{90}Y -DOTATOC-a za somatostatinske receptore tipa 2 i 5. Aktivnost u tumoru raste u početnim satima, a zatim opada usled fizičkog raspada radionuklida i sporog otpuštanja iz tkiva.

Između ovih pet sistema uspostavljene su konstante prenosa λ_{ij} [h^{-1}], koje kvantitativno opisuju brzinu prelaska aktivnosti iz jednog kompartmana u drugi. Na primer:

- λ_{12} – prenos iz krvi u bubrege,
- λ_{23} – prenos iz bubrega u urin,

- λ_{15} – prenos iz krvi u tumor,
- λ_{41} – povratni prenos iz perifernih organa u krv.

Struktura modela sa prikazom pet međusobno povezanih kompartmana i odgovarajućih konstanti prenosa λ_{ij} data je na slici 4.2 (prema Jeremić et al., 2018a).



Slika 8.2 Struktura biokinetičkog modela ^{90}Y -DOTATOC terapije sa pet međusobno povezanih odeljaka (kompartmana): krv (1), bubrezi (2), mokraćna bešika (3), ostali organi (4) i tumor (5). Strelice označavaju pravce prenosa aktivnosti između odeljaka sa odgovarajuć

Vrednosti ovih parametara određene su numeričkim prilagođavanjem (fitovanjem) modela eksperimentalnim rezultatima aktivnosti u krvi i urinu. Dobijene su prosečne vrednosti, $\lambda_{12} = 2.36 \text{ h}^{-1}$, $\lambda_{23} = 0.146 \text{ h}^{-1}$ i $\lambda_{15} = 1.02 \text{ h}^{-1}$ (Jeremić et al., 2018a), što ukazuje da je prenos aktivnosti iz krvi ka bubrezima vrlo brz, dok je eliminacija urinom znatno sporija.

8.3.2 Matematički opis i diferencijalne jednačine

Matematički model ^{90}Y -DOTATOC terapije zasnovan je na sistemu diferencijalnih jednačina prvog reda koje opisuju promenu aktivnosti u svakom odeljku tokom vremena. Za svaki od pet odeljaka definiše se funkcija $A_i(t)$, koja predstavlja aktivnost [MBq] u tom odeljku u trenutku t . Promena aktivnosti tokom vremena zavisi od brzine prenosa radionuklida između odeljaka i njegovog fizičkog raspada. Osnovna forma jednačine za i -ti odeljak može se zapisati kao:

$$\frac{dA_i(t)}{dt} = \sum_{j \neq i} \lambda_{ji} A_j(t) - \sum_{j \neq i} \lambda_{ij} A_i(t) - \lambda_p A_i(t) \quad 8.5$$

gde je $A_i(t)$ – aktivnost u i -tom kompartmanu, λ_{ij} – konstanta prenosa aktivnosti iz odeljka i u j , a λ_p – konstanta raspada ^{90}Y .

Na osnovu jednačine 8.5, možemo dobiti jednačine za svaki pojedinačni kompartman.

- Krv (kompartman 1)

$$\frac{dA_1}{dt} = N(t) - (\lambda_{12} + \lambda_{14} + \lambda_{15} + \lambda_p) A_1 + \lambda_{21} A_2 + \lambda_{41} A_4 + \lambda_{51} A_5 \quad 8.6$$

U jednačini 8.6, funkcija $N(t)$ predstavlja stopu unosa radiofarmaceutika u krv (izraženu u atomima ili MBq po satu) tokom terapijske aplikacije.

- Bubrezi (kompartman 2)

$$\frac{dA_2}{dt} = \lambda_{12} A_1 - (\lambda_{21} + \lambda_{23} + \lambda_p) A_2 \quad 8.7$$

Jednačina 8.7 opisuje privremenu akumulaciju radiofarmaceutika u bubrezima pre izlučivanja urinom.

- Mokraćna bešika (kompartman 3)

$$\frac{dA_3}{dt} = \lambda_{23} A_2 - \lambda_p A_3 \quad 8.8$$

Aktivnost u mokraćnoj bešici odgovara izlučenoj frakciji primenjene aktivnosti i direktno se upoređuje sa eksperimentalnim merenjima aktivnosti u urinu.

- Ostali organi (kompartman 4)

$$\frac{dA_4}{dt} = \lambda_{14}A_1 - (\lambda_{41} + \lambda_p)A_4 \quad 8.9$$

- Tumor (kompartman 5)

$$\frac{dA_5}{dt} = \lambda_{15}A_1 - (\lambda_{51} + \lambda_p)A_5 \quad 8.10$$

Aktivnost u tumoru raste u početnim satima nakon primene radiofarmaceutika, dok kasnije opada zbog raspada ^{90}Y i oslobađanja kompleksa iz vezanih receptora (Jeremić et al., 2018a).

U skladu sa metodologijom iz rada Jeremić et al. (2018a), sistem je rešen u dva režima – tokom aplikacije, kada se aktivnost unosi u krv putem funkcije $N(t)$, i nakon aplikacije, kada je unos nula ($N(t)=0$).

Sistem ovih pet diferencijalnih jednačina rešavan je numerički korišćenjem softverskih paketa za fitovanje eksperimentalnih podataka. Vrednosti konstanti prenosa λ_{ij} određene su tako da minimizuju razliku između merenih i simuliranih vrednosti aktivnosti u krvi i urinu. Na taj način model omogućava izračunavanje vremena zadržavanja i apsorbovanih doza za svaki odeljak.

8.3.3 Rezultati

Numeričkim rešavanjem sistema diferencijalnih jednačina opisanih u prethodnom poglavlju određene su vrednosti konstanti prenosa između pet kompartmana. Simulirane krive dobro se slažu sa eksperimentalnim rezultatima i potvrđuju pravilno dvofazno ponašanje radiofarmaceutika (Jeremić et al., 2018a).

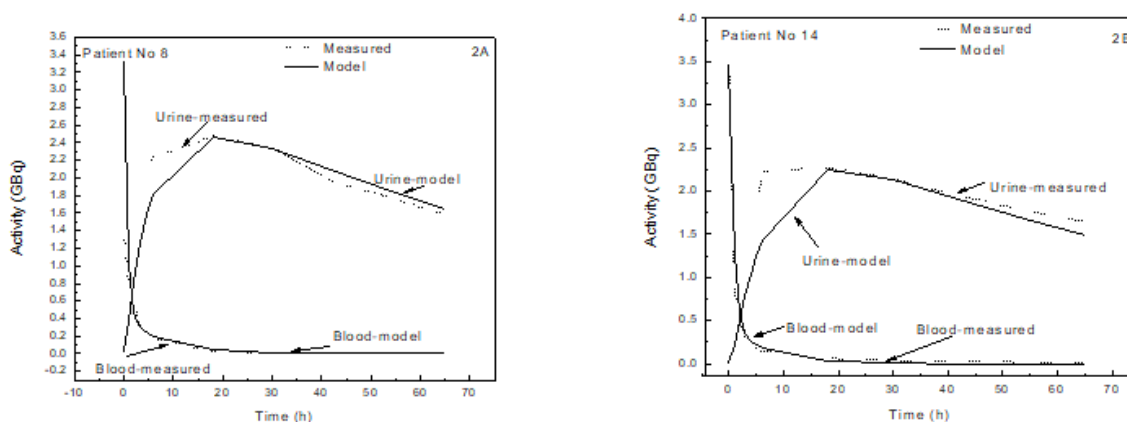
Sa povećanjem prečnika tumora specifična apsorbovana doza po emitovanoj beta čestici opada, što je posledica povećanog samoslabljenja i heterogenosti depozicije energije unutar većih volumena. Srednja vrednost doze od $8.66 \cdot 10^{-12}$ Gy/čestici zabeležena je za tumor prečnika 3 cm, što predstavlja optimalan kompromis između zapremine i efikasne depozicije energije (Jeremić et al., 2018a). Rezultati Monte Carlo proračuna apsorbovanih doza prikazani su u tabeli 8.5.

Tabela 8.5 Apsorbovana doza u tumoru po jednoj emitovanoj β čestici ^{90}Y , za različite prečnike tumora (rezultati MC proračuna) (Jeremić et al., 2018a).

Prečnik tumora [cm]	1	2	3	4	5
Apsorbovana doza [Gy/ čestici]	$1.6 \cdot 10^{-11}$	$2.68 \cdot 10^{-11}$	$8.66 \cdot 10^{-12}$	$3.81 \cdot 10^{-12}$	$2 \cdot 10^{-12}$

Na grafiku 8.3 prikazane su krive aktivnosti ^{90}Y -DOTATOC-a u krvi i urinu za tipične pacijente sa GEP-NET i MTC dijagnozom.

Model pokazuje vrlo dobru saglasnost sa eksperimentalnim podacima, sa prosečnim odstupanjem manjim od 10%. Aktivnost u krvi brzo opada tokom prvih nekoliko sati nakon aplikacije, dok aktivnost u urinu dostiže maksimum između 15 i 20 h, što ukazuje na efikasnu eliminaciju nevezanog radiopeptida. Ovakav obrazac ponašanja potvrđuje dvofaznu kinetiku ^{90}Y -DOTATOC-a (Jeremić et al., 2018a).

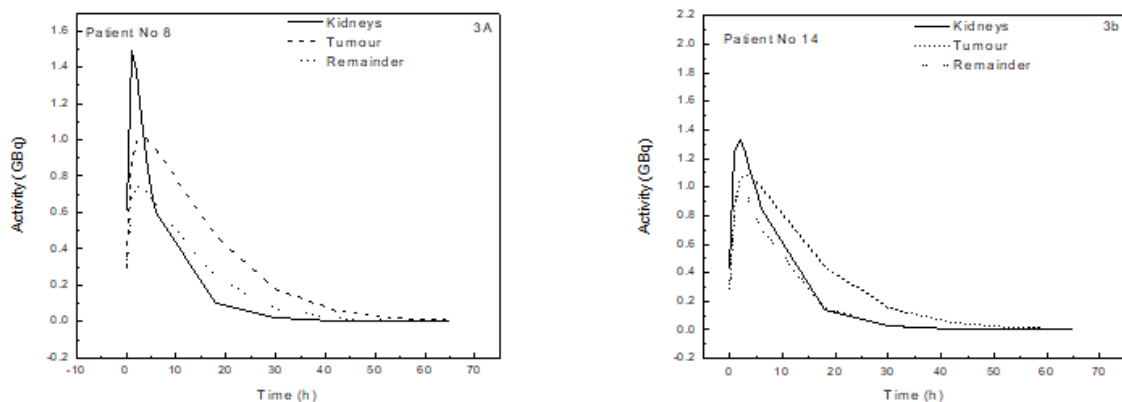


Grafik 8.3 Tipične krive aktivnosti ^{90}Y -DOTATOC-a u krvi i urinu kod pacijenata sa GEP-NET (2A) i medularnim karcinomom štitaste žlezde (2B) (Jeremić et al., 2018a).

Distribucija aktivnosti u različitim organima prikazana je na grafiku 8.4.

Za oba prikazana pacijenta aktivnost u tumoru se zadržava znatno duže nego u bubrezima i ostalim organima, dok je maksimalna aktivnost u bubrezima registrovana već tokom prvih 5 h, nakon čega naglo opada.

Ovaj odnos potvrđuje da su bubrezi glavni organ akumulacije nevezanog radiofarmaceutika, dok vezani kompleks ostaje stabilno lokalizovan u tumorskom tkivu (Jeremić et al., 2018a).



Grafik 8.4 Distribucija ^{90}Y -DOTATOC-a u tumoru, bubrezima i ostalim organima kod pacijenata sa GEP-NET (3A) i MTC tumorom (3B) (Jeremić et al., 2018a).

Podaci o pacijentima i pripadajuće konstante prenosa λ_{ij} prikazani su u tabeli 8.6.

Najveće konstante prenosa zabeležene su za prelaz iz krvi u bubrege ($\lambda_{12} = 3.54 \text{ h}^{-1}$) i iz krvi u tumor ($\lambda_{15} = 1.32 \text{ h}^{-1}$), dok su konstante povratnog toka i eliminacije (λ_{23} i λ_{51}) znatno niže.

Ovakav odnos potvrđuje da se ^{90}Y -DOTATOC brzo preuzima iz krvotoka i efikasno vezuje za ciljna tkiva, dok se nevezani deo postepeno izlučuje urinom (Jeremić et al., 2018a).

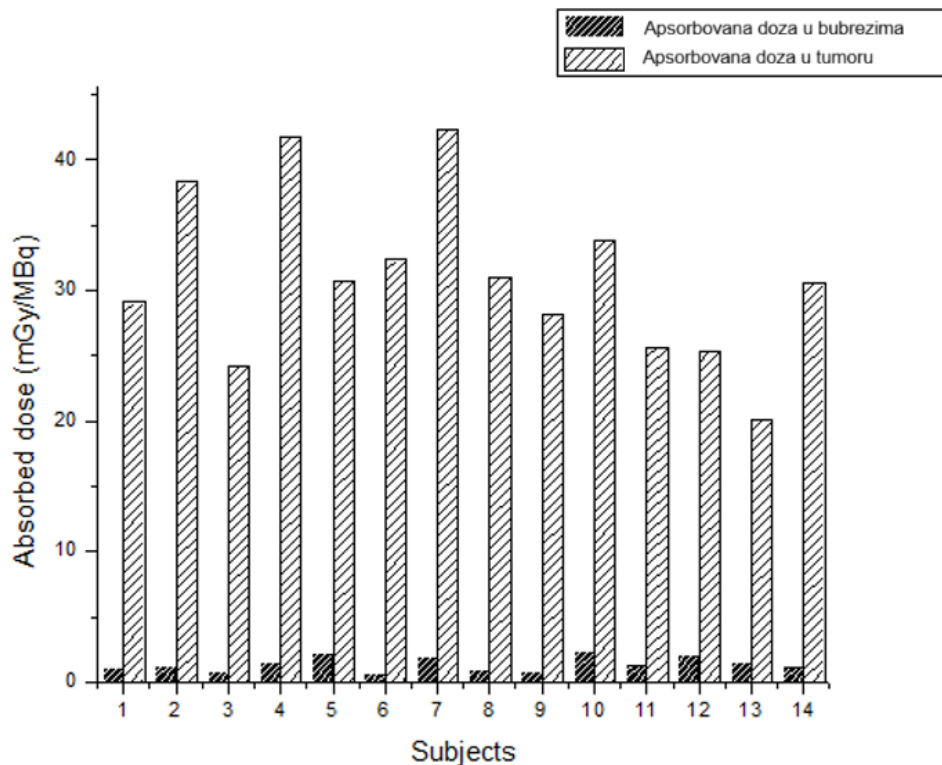
Tabela 8.6 Podaci o pacijentima i konstante prenosa λ_{ij} dobijene fitovanjem modela na eksperimentalne rezultate (Jeremić et al., 2018a).

Br.	Pol	God.	Dg.	Primenjena aktivnost [GBq]	λ_{12} [h ⁻¹]	λ_{21} [h ⁻¹]	λ_{23} [h ⁻¹]	λ_{14} [h ⁻¹]	λ_{41} [h ⁻¹]	λ_{15} [h ⁻¹]	λ_{51} [h ⁻¹]
1.	f	59	GEP- NET	5.4	3.54	0.41	0.11	2.86	0.27	1.32	0.12
2.	f	33	GEP- NET	5.1	2.49	0.25	0.09	1.97	0.15	1.14	0.17
3.	m	44	GEP- NET	3.7	2.47	0.48	0.16	1.64	0.26	1.12	0.27
4.	m	55	GEP- NET	3.5	1.67	0.33	0.04	0.9	0.12	0.7	0.22
5.	f	52	GEP- NET	2.7	3.31	0.32	0.042	0.92	0.11	0.74	0.21
6.	m	62	GEP- NET	4.65	3.12	0.33	0.34	1.2	0.098	0.99	0.22
7.	f	71	GEP- NET	3.7	2.21	0.24	0.063	0.98	0.097	0.84	0.12
8.	f	47	GEP- NET	4.5	0.73	0.13	0.29	0.33	0.094	0.26	0.13
9.	f	39	GEP- NET	5.23	0.69	0.053	0.28	0.37	0.091	0.98	0.55
10.	f	57	GEP- NET	5.33	3.43	0.36	0.048	0.66	0.089	1.18	0.47
11.	m	55	MTC	5.55	3.9	0.43	0.123	1.7	0.21	1.1	0.09
12.	m	54	MTC	3.7	3.89	0.19	0.043	2.7	0.2	1.8	0.19
13.	f	47	MTC	4.5	1.6	0.01	0.18	1.9	0.25	1.8	0.49
14.	m	65	MTC	4.5	0.48	0.01	0.22	0.31	0.09	0.34	0.19

Na grafiku 8.5 prikazan je odnos apsorbovanih doza u bubrezima i tumorima za sve pacijente obuhvaćene studijom.

Doze u tumoru kreću se u opsegu 20–42 mGy/MBq, dok su doze u bubrezima 0.7–2.4 mGy/MBq. Prosečan odnos doza (tumor:bubrezi $\approx$ 22:1) potvrđuje povoljan terapijski indeks PRRT tretmana sa ⁹⁰Y-DOTATOC-om.

Ovi rezultati su u saglasnosti sa studijama Hindorf et al. (2007), Guerriero et al. (2013) i Menda et al. (2018), koje potvrđuju visoku selektivnost vezivanja i efikasnost terapije.



Grafik 8.5 Uporedni prikaz apsorbovanih doza u bubrezima i tumorima kod 14 pacijenata nakon PRRT terapije sa ^{90}Y -DOTATOC-om (Jeremić et al., 2018a).

Dobijeni rezultati biokinetičkog modela za ^{90}Y -DOTATOC terapiju potvrđuju konzistentnost eksperimentalnih i numeričkih podataka i jasno ukazuju na dvofazno ponašanje radiofarmaceutika, brzu distribuciju i vezivanje nakon aplikacije, te sporiju fazu eliminacije nevezanog dela i fizičkog raspada u ciljnom tkivu.

Model uspešno opisuje osnovne procese transporta i zadržavanja aktivnosti, a odnos apsorbovanih doza u tumoru i bubrezima potvrđuje stabilan terapijski indeks PRRT tretmana.

Ovi rezultati predstavljaju osnovu za dalju analizu i poređenje sa srodnim istraživanjima u literaturi, što će biti prikazano u sledećem poglavlju.

8.4 Monte Karlo simulacije apsorbovanih doza

Monte Karlo proračuni predstavljaju ključni deo istraživanja Jeremić et al. (2018b), u kojem je sprovedena numerička analiza apsorbovanih doza u različitim organima i tumorima kod PRRT terapije sa ^{90}Y -DOTATOC-om.

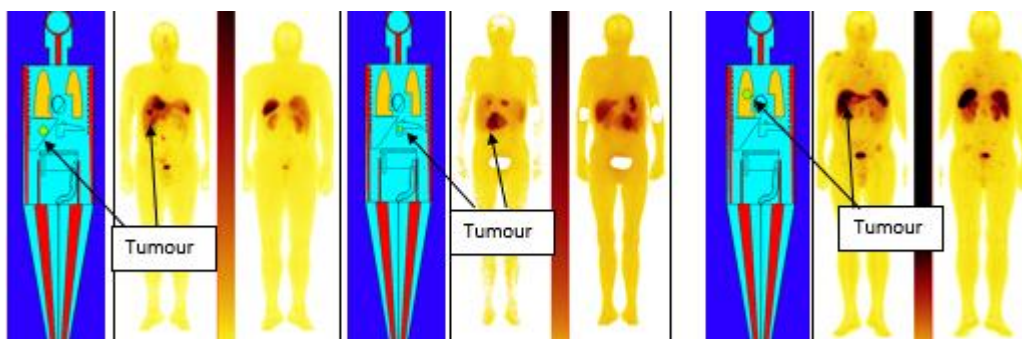
Simulacije su izvedene korišćenjem transportnog koda MCNP5/X, kojim je omogućeno praćenje β^- čestica kroz tkiva i numeričko određivanje prostorne raspodele deponovane energije.

Za geometriju i raspored organa korišćen je ORNL matematički fantom odraslog čoveka, koji sadrži realistične zapremine i položaje organa relevantne za procenu doze u terapijskim primenama radionuklida.

Cilj ovog dela istraživanja bio je da se, na osnovu eksperimentalno potvrđenih parametara biokinetičkog modela, proračunaju S-vrednosti i specifične apsorbirane doze za tumore različitih dimenzija i lokalizacija, čime se omogućava detaljna procena terapijske efikasnosti ^{90}Y -DOTATOC-a.

8.4.1 Opis modela i postavka simulacije

ORNL, realno predstavlja anatomsku strukturu ljudskog tela, uključujući zapremine, gustine i sastav pojedinih organa. Monte Karlo simulacije sprovedene su za tri tipične lokalizacije neuroendokrinih tumora: jetru, pankreas i pluća, prikazanim na slici 8.3, u skladu sa kliničkim slikama.



Slika 8.3 Prikaz lokalizacija tumora u jetri, pankreasu i plućima i pripadajuće aproksimacije geometrija korišćenih u Monte Karlo modelu (na osnovu Jeremić et al., 2018b).

Za modelovanje organa korišćene su idealizovane geometrije iz ORNL fantoma - cilindar za jetru, elipsoid za pankreas i poluelipsoid za plućne režnjeve. Ove aproksimacije obezbeđuju realistične zapremine i raspored tkiva, uz značajno skraćeno vreme proračuna.

Za jetru (zapremina približno 1830 cm^3), model je opisan kao eliptični cilindar određen izrazom 8.11.

$$\left(\frac{x}{a}\right)^2 + \left(\frac{y}{b}\right)^2 \leq 1 \quad 8.11$$

gde su poluose $a=16.5$ cm i $b=8.0$ cm. Granice duž ose z definisane su parametrima $z_{\min}=35$ cm i $z_{\max}=45$ cm, što odgovara visinskom položaju organa u ORNL fantomu (Jeremić et al., 2018b).

Pankreas je modelovan kao elipsoid presečen ravnom površinom i opisan izrazom 8.12.

$$\left(\frac{x}{a}\right)^2 + \left(\frac{y}{b}\right)^2 + \left(\frac{z - z_0}{c}\right)^2 = 1 \quad 8.12$$

pri čemu su vrednosti parametara $a = 4.0$ cm, $b = 3.0$ cm, $c = 2.5$ cm i $z_0 = 43$ cm.

Pluća su prikazana kao poluelipsoidi, pri čemu je gornji deo režnja odsečen kako bi se postigla tačna zapremina, 1810 cm^3 za desno, 1560 cm^3 za levo plućno krilo. Za oba režnja važi izraz 8.13.

$$\left(\frac{x \pm x_0}{a}\right)^2 + \left(\frac{y}{b}\right)^2 + \left(\frac{z - z_0}{c}\right)^2 = 1 \quad 8.13$$

pri čemu su parametri $x_0 = \pm 8.5$ cm, $a = 7.5$ cm, $b = 5.0$ cm, $c = 2.4$ cm.

Tumor je u modelu idealizovan kao homogena sfera sa ravnomernom distribucijom β^- izvora, pri čemu su analizirani sledeći prečnici od 1 cm, 2 cm, 3 cm, 4 cm i 5 cm (Jeremić et al., 2018b).

Za svaku geometrijsku konfiguraciju tumor je pozicioniran unutar jednog od tri organa (jetre, pankreasa i pluća) koji predstavljaju najčešće lokalizacije neuroendokrinih tumora tretiranih PRRT terapijom ^{90}Y -DOTATOC-om (Jeremić et al., 2018b).

Za izotop ^{90}Y korišćene su vrednosti maksimalne energije $E_{\max} = 2.28$ MeV i srednje energije $\bar{E} = 0.935$ MeV. Na osnovu ovih parametara simulirano je ukupno emitovanje β^- čestica po konfiguraciji, čime je postignuta zadovoljavajuća statistička stabilnost rezultata (relativna greška $< 2 \%$) (ICRP Publication 107, 2008).

Energetski prag (*cut-off*) za elektrone postavljen je na 10 keV, a sekundarni fotoni uključeni su radi procene bremsstrahlung doprinosa, koji je bio manji od 1% ukupne deponovane energije.

U okviru MIRD pristupa, procena energije prenete između izvora i ciljnog organa zasniva se na specifičnoj apsorbovanoj frakciji energije (*specific absorbed fraction*) SAF, označenoj kao $\Phi(k \leftarrow h)$, koja se definiše izrazom 8.14:

$$\Phi(k \leftarrow h) = \frac{E_{abs}(k \leftarrow h)}{E_{em}(h) \cdot m_k} \quad 8.14$$

gde je $E_{abs}(k \leftarrow h)$ ukupna energija apsorbovana u ciljnom organu k, $E_{em}(h)$ je ukupna energija emitovana iz izvora h, a m_k masa organa k.

Na osnovu izračunatih vrednosti $\Phi(k \leftarrow h)$, određene su S-vrednosti primenom standardnog MIRD formalizma:

$$S(k \leftarrow h) = \sum_i E_i \cdot Y_i \cdot \Phi_i(k \leftarrow h) \quad 8.15$$

gde je E_i energija, Y_i prinos za i-ti tip zračenja.

Dobijene S-vrednosti izražene su u jedinicama [mGy / (MBq·s)] i predstavljaju specifičnu apsorbovanu dozu u ciljnom organu k po jedinici kumulativne aktivnosti u izvoru h.

Dobijene S-vrednosti omogućavaju poređenje između doza procenjenih biokinetičkim modelom i onih izračunatih Monte Karlo metodom, čime se potvrđuje fizička konzistentnost i primenljivost razvijenog modela (Jeremić et al., 2018a,b).

8.4.2 Rezultati Monte Karlo simulacija

Numeričke simulacije sprovedene metodom Monte Karlo omogućile su detaljnu analizu raspodele apsorbovane doze u tumorima različitih dimenzija i okolnim organima. Model je izrađen za tri tipične lokalizacije neuroendokrinih tumora: jetru, pankreas i pluća, što odgovara kliničkim situacijama u kojima se ^{90}Y -DOTATOC najčešće primenjuje (Jeremić et al., 2018b).

U svim analiziranim slučajevima zapaženo je da sa porastom prečnika tumora specifična apsorbovana doza po jedinici kumulativne aktivnosti (S-vrednost) opada. Ovaj trend potiče od unutrašnje apsorpcije β^- zračenja u tumoru i smanjenog udela energije koja dopire do perifernih delova tkiva kod većih volumena.

Najveće vrednosti S-parametara dobijene su za tumore manjih dimenzija (1–2 cm), dok sa povećanjem prečnika dolazi do postepenog opadanja doze po MBq. Vrednosti prikazane u tabeli 8.7 potvrđuju da je depozicija energije dominantno lokalizovana unutar tumorskog tkiva, dok su okolni organi izloženi višestruko manjim dozama.

Tabela 8.7 S-vrednosti u $\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$ za ciljne organe k po jedinici kumulativne aktivnosti u izvornoj regiji h, za različite prečnike tumora smeštenog u jetri (Jeremić et al., 2018b) .

<i>Organi</i>	<i>Prečnik 1cm</i> <i>[mGy·(MBq·s)⁻¹]</i>	<i>Prečnik 2 cm</i> <i>[mGy·(MBq·s)⁻¹]</i>	<i>Prečnik 3 cm</i> <i>[mGy·(MBq·s)⁻¹]</i>	<i>Prečnik 4 cm</i> <i>[mGy·(MBq·s)⁻¹]</i>	<i>Prečnik 5 cm</i> <i>[mGy·(MBq·s)⁻¹]</i>
<i>Nadbubrežne žlezde</i>	$0.20 \cdot 10^{-7}$	$0.20 \cdot 10^{-7}$	$0.20 \cdot 10^{-7}$	$0.21 \cdot 10^{-7}$	$0.21 \cdot 10^{-7}$
<i>Mokračna bešika</i>	$0.45 \cdot 10^{-9}$	$0.49 \cdot 10^{-9}$	$0.49 \cdot 10^{-9}$	$0.49 \cdot 10^{-9}$	$0.48 \cdot 10^{-9}$
<i>Površina kostiju</i>	$0.29 \cdot 10^{-8}$	$0.29 \cdot 10^{-8}$	$0.29 \cdot 10^{-8}$	$0.3 \cdot 10^{-8}$	$0.3 \cdot 10^{-8}$
<i>Želudac</i>	$0.42 \cdot 10^{-8}$	$0.42 \cdot 10^{-8}$	$0.42 \cdot 10^{-8}$	$0.43 \cdot 10^{-8}$	$0.42 \cdot 10^{-8}$
<i>Tanko crevo</i>	$0.39 \cdot 10^{-8}$	$0.38 \cdot 10^{-8}$	$0.38 \cdot 10^{-8}$	$0.39 \cdot 10^{-8}$	$0.39 \cdot 10^{-8}$
<i>Debelo crevo</i>	$0.36 \cdot 10^{-8}$	$0.36 \cdot 10^{-8}$	$0.36 \cdot 10^{-8}$	$0.36 \cdot 10^{-8}$	$0.37 \cdot 10^{-8}$
<i>Žučna kesa</i>	$0.35 \cdot 10^{-7}$	$0.35 \cdot 10^{-7}$	$0.35 \cdot 10^{-7}$	$0.35 \cdot 10^{-7}$	$0.36 \cdot 10^{-7}$
<i>Bubrezi</i>	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$
<i><u>Jetra</u></i>	<u>$0.32 \cdot 10^{-4}$</u>	<u>$0.17 \cdot 10^{-4}$</u>	<u>$0.11 \cdot 10^{-4}$</u>	<u>$0.87 \cdot 10^{-5}$</u>	<u>$0.67 \cdot 10^{-5}$</u>
<i>Pluća</i>	$0.64 \cdot 10^{-8}$	$0.64 \cdot 10^{-8}$	$0.64 \cdot 10^{-8}$	$0.65 \cdot 10^{-8}$	$0.65 \cdot 10^{-8}$
<i>Pankreas</i>	$0.14 \cdot 10^{-7}$	$0.14 \cdot 10^{-7}$	$0.14 \cdot 10^{-7}$	$0.14 \cdot 10^{-7}$	$0.14 \cdot 10^{-7}$
<i>Slezina</i>	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.24 \cdot 10^{-8}$	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.25 \cdot 10^{-8}$
<i>Štitna žlezda</i>	$0.07 \cdot 10^{-9}$	$0.15 \cdot 10^{-9}$	$0.12 \cdot 10^{-9}$	$0.14 \cdot 10^{-9}$	$0.17 \cdot 10^{-9}$
<i><u>Tumor</u></i>	<u>0.16</u>	<u>$2.68 \cdot 10^{-2}$</u>	<u>$8.66 \cdot 10^{-3}$</u>	<u>$3.81 \cdot 10^{-3}$</u>	<u>$2.0 \cdot 10^{-3}$</u>

Za slučaj tumora lokalizovanog u pankreasu (tabela 8.8) zapažen je sličan trend smanjenja S-vrednosti sa rastom tumora. Maksimalne doze registrovane su u samom tumoru i u neposredno susednim tkivima pankreasa, dok su doze u udaljenijim organima (jetra, bubrezi) zanemarljive.

Tabela 8.8 S-vrednosti u $\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$ za ciljne organe k po jedinici kumulativne aktivnosti u izvornoj regiji h, za različite prečnike tumora smeštenog u pankreasu (Jeremić et al., 2018b) .

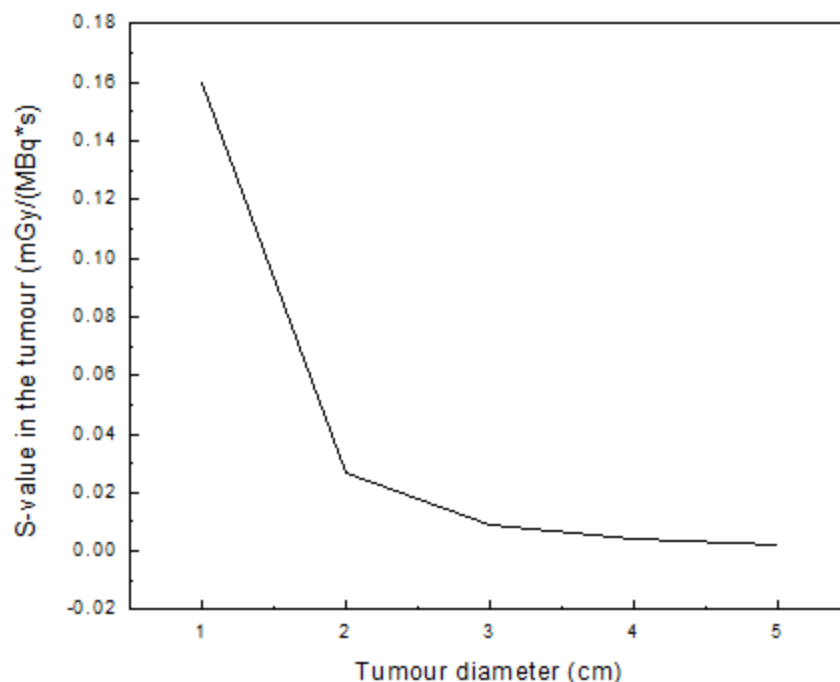
Organi	Prečnik 1cm [$\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$]	Prečnik 2 cm [$\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$]	Prečnik 3 cm [$\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$]	Prečnik 4 cm [$\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$]	Prečnik 5 cm [$\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$]
<i>Nadbubrežne žlezde</i>	$0.47 \cdot 10^{-7}$	$0.46 \cdot 10^{-7}$	$0.47 \cdot 10^{-7}$	$0.48 \cdot 10^{-7}$	$0.49 \cdot 10^{-7}$
<i>Mokraćna bešika</i>	$0.58 \cdot 10^{-9}$	$0.56 \cdot 10^{-9}$	$0.55 \cdot 10^{-9}$	$0.61 \cdot 10^{-9}$	$0.60 \cdot 10^{-9}$
<i>Površina kostiju</i>	$0.44 \cdot 10^{-8}$	$0.45 \cdot 10^{-8}$	$0.45 \cdot 10^{-8}$	$0.45 \cdot 10^{-8}$	$0.47 \cdot 10^{-8}$
<i>Želudac</i>	$0.29 \cdot 10^{-7}$	$0.29 \cdot 10^{-7}$	$0.29 \cdot 10^{-7}$	$0.29 \cdot 10^{-7}$	$0.30 \cdot 10^{-7}$
<i>Tanko crevo</i>	$0.51 \cdot 10^{-8}$	$0.51 \cdot 10^{-8}$	$0.51 \cdot 10^{-8}$	$0.51 \cdot 10^{-8}$	$0.51 \cdot 10^{-8}$
<i>Debelo crevo</i>	$0.43 \cdot 10^{-8}$	$0.43 \cdot 10^{-8}$	$0.44 \cdot 10^{-8}$	$0.42 \cdot 10^{-8}$	$0.43 \cdot 10^{-8}$
<i>Žučna kesa</i>	$0.36 \cdot 10^{-7}$	$0.34 \cdot 10^{-7}$	$0.37 \cdot 10^{-7}$	$0.36 \cdot 10^{-7}$	$0.38 \cdot 10^{-7}$
<i>Bubrezi</i>	$0.19 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$
<i>Jetra</i>	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.18 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$	$0.19 \cdot 10^{-7}$
<i>Pluća</i>	$0.52 \cdot 10^{-8}$	$0.53 \cdot 10^{-8}$	$0.53 \cdot 10^{-8}$	$0.52 \cdot 10^{-8}$	$0.53 \cdot 10^{-8}$
<u><i>Pankreas</i></u>	<u>$0.65 \cdot 10^{-3}$</u>	<u>$0.33 \cdot 10^{-3}$</u>	<u>$0.16 \cdot 10^{-3}$</u>	<u>$0.79 \cdot 10^{-4}$</u>	<u>$0.33 \cdot 10^{-4}$</u>
<i>Slezina</i>	$0.16 \cdot 10^{-7}$	$0.16 \cdot 10^{-7}$	$0.16 \cdot 10^{-7}$	$0.16 \cdot 10^{-7}$	$0.16 \cdot 10^{-7}$
<i>Štitna žlezda</i>	$0.12 \cdot 10^{-9}$	$0.14 \cdot 10^{-9}$	$0.12 \cdot 10^{-9}$	$0.02 \cdot 10^{-9}$	$0.08 \cdot 10^{-9}$
<u><i>Tumor</i></u>	<u>0.16</u>	<u>$2.68 \cdot 10^{-2}$</u>	<u>$8.66 \cdot 10^{-3}$</u>	<u>$3.81 \cdot 10^{-3}$</u>	<u>$2.0 \cdot 10^{-3}$</u>

Kod tumora pozicioniranih u plućnom tkivu, zbog manje gustine i veće prisutnosti vazdušnih šupljina, vrednosti S-parametara su nešto niže u odnosu na jetru i pankreas (tabela 8.9). Ovakav rezultat posledica je niže gustine i slabije apsorpcione sposobnosti plućnog tkiva, pri čemu deo energije β^- čestica biva izgubljen u vazдушnim šupljinama alveola.

Tabela 8.9 S-vrednosti u $\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$ za ciljne organe k po jedinici kumulativne aktivnosti u izvornoj regiji h, za različite prečnike tumora smeštenog u plućima (Jeremić et al., 2018b) .

Organi	Prečnik 1cm [$\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$]	Prečnik 2 cm [$\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$]	Prečnik 3 cm [$\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$]	Prečnik 4 cm [$\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$]	Prečnik 5 cm [$\text{mGy} \cdot (\text{MBq} \cdot \text{s})^{-1}$]
<i>Nadbubrežne žlezde</i>	$0.47 \cdot 10^{-8}$	$0.45 \cdot 10^{-8}$	$0.47 \cdot 10^{-8}$	$0.45 \cdot 10^{-8}$	$0.43 \cdot 10^{-8}$
<i>Mokračna bešika</i>	$0.70 \cdot 10^{-10}$	$0.75 \cdot 10^{-10}$	$0.82 \cdot 10^{-10}$	$0.86 \cdot 10^{-10}$	$0.68 \cdot 10^{-10}$
<i>Površina kostiju</i>	$0.41 \cdot 10^{-8}$	$0.41 \cdot 10^{-8}$	$0.40 \cdot 10^{-8}$	$0.40 \cdot 10^{-8}$	$0.39 \cdot 10^{-8}$
<i>Želudac</i>	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.12 \cdot 10^{-8}$
<i>Tanko crevo</i>	$0.41 \cdot 10^{-9}$	$0.40 \cdot 10^{-9}$	$0.41 \cdot 10^{-9}$	$0.39 \cdot 10^{-9}$	$0.39 \cdot 10^{-9}$
<i>Debelo crevo</i>	$0.36 \cdot 10^{-9}$	$0.35 \cdot 10^{-9}$	$0.35 \cdot 10^{-9}$	$0.34 \cdot 10^{-9}$	$0.35 \cdot 10^{-9}$
<i>Žučna kesa</i>	$0.20 \cdot 10^{-8}$	$0.18 \cdot 10^{-8}$	$0.20 \cdot 10^{-8}$	$0.19 \cdot 10^{-8}$	$0.19 \cdot 10^{-8}$
<i>Bubrezi</i>	$0.15 \cdot 10^{-8}$	$0.15 \cdot 10^{-8}$	$0.15 \cdot 10^{-8}$	$0.15 \cdot 10^{-8}$	$0.15 \cdot 10^{-8}$
<i>Jetra</i>	$0.60 \cdot 10^{-8}$	$0.59 \cdot 10^{-8}$	$0.58 \cdot 10^{-8}$	$0.58 \cdot 10^{-8}$	$0.57 \cdot 10^{-8}$
<i><u>Pluća</u></i>	<u>$0.63 \cdot 10^{-4}$</u>	<u>$0.33 \cdot 10^{-4}$</u>	<u>$0.22 \cdot 10^{-4}$</u>	<u>$0.17 \cdot 10^{-4}$</u>	<u>$0.13 \cdot 10^{-4}$</u>
<i>Pankreas</i>	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.27 \cdot 10^{-8}$	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.25 \cdot 10^{-8}$	$0.26 \cdot 10^{-8}$
<i>Slezina</i>	$0.11 \cdot 10^{-8}$	$0.11 \cdot 10^{-8}$	$0.11 \cdot 10^{-8}$	$0.10 \cdot 10^{-8}$	$0.11 \cdot 10^{-8}$
<i>Štitna žlezda</i>	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.12 \cdot 10^{-8}$	$0.98 \cdot 10^{-9}$	$0.11 \cdot 10^{-8}$	$0.11 \cdot 10^{-8}$
<i><u>Tumor</u></i>	<u>0.16</u>	<u>$2.66 \cdot 10^{-2}$</u>	<u>$8.62 \cdot 10^{-3}$</u>	<u>$3.80 \cdot 10^{-3}$</u>	<u>$1.99 \cdot 10^{-3}$</u>

Zavisnost S-vrednosti u samom tumoru od njegovog prečnika prikazana je na grafiku 8.6. Jasno se uočava eksponencijalni pad specifične doze sa rastom dimenzije tumora, što ukazuje na značajan uticaj ograničenog dometa β^- čestica, pri većim zapreminama energija se u potpunosti apsorbira unutar tumora, pa je doprinos doze u okolnim tkivima manji (Jeremić et al., 2018b).



Grafik 8.6 Zavisnost specifične apsorbovane doze (S-vrednosti) u tumoru od prečnika tumora (Jeremić et al., 2018b).

Na osnovu rezultata prikazanih u tabelama 8.7, 8.8 i 8.9 može se uočiti da doze u tumoru izrazito zavise od njegovog prečnika. U simulacijama su analizirani tumori prečnika 1 cm, 2 cm, 3 cm, 4 cm i 5 cm, pri čemu je zabeleženo postepeno smanjenje S-vrednosti sa porastom veličine tumora.

Ovaj efekat proizilazi iz odnosa između zapremine i površine tumora: zapremina raste srazmerno sa r^3 , dok površina raste sa r^2 , gde je r poluprečnik tumora. Kako se prečnik povećava, odnos površine prema zapremini se smanjuje, što znači da je manji udeo β^- čestica u mogućnosti da napusti tumor i doprinese dozi u okolnim tkivima. Istovremeno, veća masa tumora apsorbuje većinu emitovane energije, što dovodi do niže specifične doze po jedinici aktivnosti. Na taj način, frakcija beta čestica koje izlaze iz tumora opada s porastom veličine, dok ukupna masa koja apsorbuje zračenje raste proporcionalno r^3 . Ovaj odnos objašnjava zašto su za tumore manjih prečnika doze po MBq više, dok veći tumori pokazuju izražen efekat samoslabljavanja i nižu specifičnu apsorbovanu dozu (Jeremić et al., 2018b).

8.5 Diskusija

Rezultati eksperimentalnih merenja aktivnosti ^{90}Y u krvi i urinu pacijenata (Jeremić et al., 2023) i biokinetičkog modela sa pet kompartmenta (Jeremić et al., 2018a) pružaju konzistentan prikaz raspodele i eliminacije radiofarmaceutika ^{90}Y -DOTATOC iz organizma. Oba rada ukazuju na tipičan dvofazni obrazac ponašanja radiofarmaceutika, brzu fazu distribucije i vezivanja neposredno nakon aplikacije i sporiju fazu eliminacije nevezanog dela putem bubrega i mokraćne bešike.

Ovakav obrazac u potpunosti je u skladu sa opšteprihvaćenim farmakokinetičkim karakteristikama somatostatinskih analoga i potvrđuje selektivno vezivanje za receptore tipa 2 i 5 u tumorskom tkivu (Hindorf et al., 2007; Guerriero et al., 2013).

Najveće vrednosti konstanti prenosa λ_{12} i λ_{15} potvrđuju da se najveći deo aktivnosti iz krvotoka brzo prenosi u bubrege i tumor, dok niska vrednost λ_{51} ukazuje na stabilno vezivanje kompleksa u ciljnom tkivu (Jeremić et al., 2018a).

Izračunate apsorbovane doze (30–40 mGy/MBq za tumor i 1–2 mGy/MBq za bubrege) pokazuju povoljan terapijski odnos od približno 20:1, čime se potvrđuje efikasna koncentracija radiofarmaceutika u tumoru uz minimalnu izloženost kritičnih organa.

Takav odnos potvrđen je i u studiji Menda et al. (2018), gde su dobijene prosečne doze u tumorima od 27.8 ± 5.3 mGy/MBq i u bubrezima od 1.4 ± 0.3 mGy/MBq, što daje gotovo identičan terapijski indeks (~20:1).

Saglasnost ovih vrednosti, prikazana u Tabeli 8.10, ukazuje da različiti pristupi, biokinetičko modelovanje i individualna postterapijska dozimetrija, daju konzistentne rezultate i potvrđuju validnost fiziološkog modela.

Tabela 8.10 Poređenje glavnih rezultata biokinetičkog modela Jeremić et al. (2018a, 2023) sa srodnim dozimetrijskim i kliničkim studijama (Menda et al., 2018; Marincek et al., 2013).

<i>Autor / studija</i>	<i>Tip istraživanja</i>	<i>Broj pacijenata</i>	<i>Metod</i>	<i>Doza u tumoru (mGy/MBq)</i>	<i>Doza u bubrezima (mGy/MBq)</i>	<i>Odnos T:B</i>	<i>Ključne karakteristike</i>
Jeremić et al. (2023, 2018a)	Eksperimentalno-modelni rad	14	Biokinetički model (5 kompartmenta); analiza krvi i urina; analitičko rešavanje sistema jednačina	30.9 ± 6.2	1.43 ± 0.27	$\approx 22:1$	Kombinuje eksperimentalna merenja i model; validacija fitovanjem; visok terapijski indeks
Menda et al. (2018)	Kliničko-dozimetrijska studija	12	Individualizovana SPECT/CT dozimetrija; Monte Carlo simulacije; prilagođavanje terapijske aktivnosti	27.8 ± 5.3	1.4 ± 0.3	$\approx 20:1$	Personalizovani pristup; visoka saglasnost sa modelom Jeremić et al.
Marincek et al. (2013)	Klinička studija (dugoročni ishod)	30	^{90}Y -DOTATOC PRRT terapija; praćenje toksičnosti i odgovora tumora	~ 30	$\sim 1-2$	—	Potvrđuje bezbednost doza u bubrezima i stabilan terapijski efekat tokom više godina

Iako metodologija Menda et al. (2018) uključuje personalizovani pristup zasnovan na postterapijskom SPECT/CT snimanju i Monte Carlo simulacijama, a Jeremić et al. (2018a) koristi analitičko rešenje sistema diferencijalnih jednačina sa globalnim parametrima, oba rada prikazuju gotovo identične trendove u vremenu zadržavanja aktivnosti.

Ovakva saglasnost potvrđuje da biokinetički model uspešno opisuje ključne procese transporta i raspodele ^{90}Y -DOTATOC-a, te da može poslužiti kao osnova za predviđanje apsorbovanih doza kod različitih pacijenata, čak i u uslovima ograničenog broja merenja.

Kliničke studije dugoročnog praćenja (Marincek et al., 2013) dodatno potvrđuju da su ovako izračunate doze u bubrezima unutar granica bezbednosti i da su terapijski ishodi stabilni tokom više godina. Ovo ukazuje da postoji dobra korelacija između modelnih i kliničkih nalaza, čime se potvrđuje tačnost biokinetičkog pristupa i njegova klinička primenljivost.

Model Jeremić et al. (2018a) time postaje dragocen alat za planiranje i optimizaciju terapije, a njegova saglasnost sa rezultatima iz literature (Menda et al., 2018; Marincek et al., 2013)

potvrđuje pouzdanost i reproduktivnost pristupa. Ipak, model ne uzima u obzir mikrodifuziju unutar tumorskog tkiva, što bi moglo biti značajno kod lezija većih od 3 cm.

Stečena iskustva i verifikovani parametri ovog modela mogu poslužiti i kao osnova za buduće studije kombinovanih tretmana ($^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$), čime se otvara mogućnost preciznije individualizacije PRRT terapije kod pacijenata sa različitim tipovima neuroendokrinih tumora.

Dodatnu potvrdu biokinetičkog modela i tačnosti procene doza predstavlja Monte Karlo analiza sprovedena u okviru istog istraživačkog okvira. Monte Karlo simulacije omogućavaju detaljan uvid u prostornu raspodelu energije deponovane u tkivima i poređenje dobijenih S-vrednosti sa rezultatima modela zasnovanog na eksperimentalnim podacima. Ovakav pristup pruža nezavisnu verifikaciju, jer se proces transporta β^- čestica posmatra direktno, bez pojednostavljenja, koja su neizbežna u analitičkim modelima.

Rezultati Monte Karlo proračuna pokazali su dobro slaganje sa vrednostima dobijenim iz biokinetičkog modela, posebno za tumore manjih dimenzija (do 3 cm), gde je uticaj heterogenosti tkiva zanemarljiv. U većim tumorima zapaža se manja specifična doza po jedinici aktivnosti, što je očekivano s obzirom na ograničen domet β^- čestica ^{90}Y (do približno 11 mm u mekom tkivu). Ove tendencije potvrđuju da biokinetički model adekvatno opisuje fizički proces deponovanja energije, pri čemu su razlike između vrednosti dobijenih biokinetičkim modelom i Monte Karlo vrednosti u granicama nekoliko procenata, što se može smatrati statistički prihvatljivim.

Maranci-Yıldırım et al. (2023) sproveli su Monte Karlo proračune doza u okviru radioembolizacije terapije primarnih tumora jetre mikrosferama ^{90}Y , pri čemu je korišćen modifikovani ORNL fantom. Iako se terapijski pristup razlikuje, fizički mehanizam deponovanja energije ostaje isti, te se rezultati mogu direktno porediti.

Njihove vrednosti S-parametara pokazuju sličan trend smanjenja sa rastom tumora, što potvrđuje da je i u našem istraživanju korišćenje ORNL matematičkog fantoma potpuno opravdano i daje pouzdane rezultate.

S druge strane, Kökkülünk et al. (2025) primenjuju GATE platformu sa STL-formatiranim (*mesh-based*) fantomom, koji omogućava detaljnije modelovanje anatomije i varijacija gustine tkiva. Takav pristup pruža veću prostornu rezoluciju, ali zahteva znatno veće računске resurse i vreme obrade.

Upoređujući ove metode, može se zaključiti da ORNL fantom predstavlja racionalan kompromis između tačnosti i efikasnosti, naročito u studijama gde su tumori idealizovani sferno i gde se ispituje odnos veličine i raspodele doze.

Pregled Peng et al. (2022) daje širu sliku razvoja fantoma u dozimetriji zračenja, od klasičnih matematičkih do savremenih *voxel-based* i *mesh-based* modela.

Matematički (tzv. stilizovani) fantomi, poput ORNL-a, zasnivaju se na jednostavnim geometrijskim oblicima koji omogućavaju brze proračune i lako menjanje dimenzija organa i tumora. Njihova glavna prednost je računaska efikasnost i doslednost u poređenju rezultata između različitih radionuklida, dok im je osnovni nedostatak ograničena anatomska tačnost, ne prikazuju finu strukturu tkiva i heterogenost gustina.

S druge strane, *voxel-based* i *mesh-based* fantomi, kao što su modeli korišćeni u novijim istraživanjima (npr. Kökkülünk et al., 2025), omogućavaju visoku prostornu rezoluciju i realnu anatomiju, budući da su zasnovani na CT ili MRI snimcima. Njihova primena daje preciznije lokalne raspodele doze, ali uz cenu znatno dužeg vremena simulacije i većih zahteva za memorijom i procesorskom snagom.

Peng i saradnici ističu da je izbor fantoma uvek kompromis između tačnosti i računarske praktičnosti, i da su matematički fantomi poput ORNL-a i dalje od velike vrednosti u validacionim istraživanjima. Napredniji modeli svakako donose višu prostornu tačnost, ali njihova upotreba je opravdana pre svega u kliničkim scenarijima gde je potrebna individualizovana dozimetrija.

Na osnovu uporedne analize može se zaključiti da Monte Karlo metod pruža pouzdanu i fizički utemeljenu verifikaciju biokinetičkog modela ^{90}Y -DOTATOC terapije.

Rezultati simulacija pokazali su konzistentnost sa eksperimentalnim podacima i literaturnim vrednostima, dok je izbor ORNL fantoma obezbedio dovoljnu preciznost uz optimalnu računarsku efikasnost.

Slični rezultati iz radova Maranci-Yıldırım et al. (2023) i Kökkülünk et al. (2025) potvrđuju da se primenom ovog pristupa može pouzdano opisati raspodela apsorbovane energije i proceniti efekat veličine tumora na terapijsku efikasnost.

Na taj način uspostavljena je dobra saglasnost između eksperimentalnih merenja, biokinetičkog modela i Monte Karlo simulacija, čime je potvrđena validnost celokupnog istraživačkog okvira.

9 Zaključak

^{90}Y je radioizotop koji je imao značajnu ulogu u razvoju peptidno receptor-radionuklidne terapije neuroendokrinih tumora, ali se njegova primena danas postepeno smanjuje pod uticajem novih kliničkih i tehničkih saznanja. Osnovna prednost primene ^{90}Y jeste činjenica da omogućava kvantitativnu analizu aktivnosti i doza isključivo na osnovu merenja u biološkim uzorcima, najčešće krvi i urina, bez potrebe za imidžing tehnikama koje bi zahtevale gama emisiju. Ovo pojednostavljuje eksperimentalni deo postupka i omogućava dovoljno preciznu procenu biokinetike radiofarmaka na osnovu merenja aktivnosti u biološkim uzorcima.

Međutim, odsustvo gama komponente istovremeno predstavlja i glavno ograničenje ^{90}Y u dozimetrijske svrhe, jer ne omogućava in vivo verifikaciju raspodele radiofarmaka imidžing metodama. Za razliku od ^{177}Lu , koji emituje i niskoenergetsku gama komponentu pogodnu za SPECT/CT imidžing, ^{90}Y ne omogućava direktno praćenje distribucije terapijskog preparata tokom ili nakon aplikacije. Iz tog razloga njegova uloga u savremenim terapijama sve više postaje ograničena na specifične indikacije, dok ^{177}Lu preuzima vodeće mesto u većini PRRT protokola zahvaljujući mogućnosti kombinovanja terapijskog i dijagnostičkog pristupa.

Još jedno značajno ograničenje primene ^{90}Y je njegova izražena renotoksičnost, odnosno mogućnost oštećenja bubrežnog parenhima usled retencije kompleksa u proksimalnim tubulima. Ovaj efekat je prisutan i kod ^{177}Lu , ali u znatno manjoj meri, zahvaljujući nižoj energiji i kraćem dometu beta čestica. Upravo zato se ^{177}Lu sve češće koristi kao bezbednija i preciznija alternativa, naročito kod manjih tumora i pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom.

Na osnovu dosadašnjih istraživanja i kliničkih iskustava može se zaključiti da ^{90}Y i dalje ima važnu ulogu u terapiji tumora većih zapremina, jer zahvaljujući dometu beta čestica omogućava postizanje željenog terapijskog efekta u masivnijem tumorskom tkivu. Ipak, trend u savremenoj nuklearnoj medicini jasno pokazuje da se njegova primena postepeno smanjuje u korist ^{177}Lu , koji omogućava individualizovanu dozimetriju, teranostički pristup i smanjeni rizik od oštećenja kritičnih organa.

10 Literatura

- Krmar, M. (2013). Uvod u nuklearnu fiziku. Novi Sad: Prirodno-matematički fakultet, Departman za fiziku.
- Knoll, G. F. (2010). Radiation detection and measurement (4th ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- IAEA (2003). Production of long-lived parent radionuclides for generators: ^{90}Sr – ^{90}Y , ^{137}Cs – ^{137}mBa , ^{138}La – ^{138}Ba and ^{188}W – ^{188}Re . IAEA-TECDOC-1340. Vienna: International Atomic Energy Agency.
- ICRP (2008). Publication 107: Nuclear decay data for dosimetric calculations. *Annals of the ICRP*, 38(3). <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2008.10.004>
- Pellico, J., Gawne, P., & de Rosales, R. T. M. (2021). Radiolabelling of nanomaterials for medical imaging and therapy. *Chemical Society Reviews*, 50(6). <https://doi.org/10.1039/D0CS00384K>
- ICRP (2007). The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection (Publication 103). *Annals of the ICRP*, 37(2–4). <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2007.10.003>
- IAEA (2018). Therapeutic radiopharmaceuticals. IAEA Human Health Series No. 56. Vienna: International Atomic Energy Agency.
- WHO (2019). WHO Technical Report Series No. 1025: Quality assurance of radiopharmaceuticals. Geneva: World Health Organization.
- European Pharmacopoeia (2020). *European Pharmacopoeia* (10th ed.). Strasbourg: Council of Europe.
- IAEA (2018). Regulations for the safe transport of radioactive material (SSR-6, Rev. 1). Vienna: International Atomic Energy Agency.
- Canadian Nuclear Safety Commission (2022). Packaging and transport of nuclear substances regulations, 2015. Volume III: Transportation – Canadian Guidelines for the Management of Naturally Occurring Radioactive Materials (NORM). Ottawa: Government of Canada. <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2015-145/>
- IAEA (2016). Radiation protection and safety of radiation sources: International basic safety standards. IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3. Vienna: International Atomic Energy Agency.
- Službeni glasnik RS (2018, 2019, 2023). Zakon o radijacionoj i nuklearnoj sigurnosti i bezbednosti. *Službeni glasnik Republike Srbije*, br. 95/18, 10/19 i 95/23.
- Tian, X., Zhang, X., & Xu, J. (2025). Innovations in radiopharmaceutical production and quality management. *Journal of Radiopharmaceutical Science and Technology*, 11(2). <https://doi.org/10.1016/j.jrst.2025.02.004>
- Bourke, S., Bradshaw, T. D., & Bowen, C. V. (2018). Advances in the application of yttrium-90 radiopharmaceuticals for cancer therapy. *Pharmaceuticals*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/ph11030093>
- Feng, Y., Li, J., & Zhang, H. (2025). Design and optimization of strontium-yttrium generator systems for medical radionuclide production. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 334(1), . <https://doi.org/10.1007/s10967-025-09234-9>

- Choppin, G. R., Liljenzin, J.-O., & Rydberg, J. (2013). *Radiochemistry and nuclear chemistry* (4th ed.). Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Bodei, L., Cremonesi, M., Grana, C. M., Fazio, N., Iodice, S., Baio, S. M., Bartolomei, M., & Paganelli, G. (2008). Peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC in neuroendocrine tumors: Clinical perspectives. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(5). <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0670-7>
- Hindorf, C., Glatting, G., Chiesa, C., Lindén, O., Flux, G., & EANM Dosimetry Committee. (2007). EANM Dosimetry Committee guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34(5). <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0313-3>
- Menda, Y., O'Dorisio, T. M., Kao, S., Madsen, M., O'Dorisio, M. S., & Bushnell, D. (2013). Dosimetry of ^{90}Y -DOTATOC therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(7). <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.115675>
- Marincek, N., et al. (2013). Somatostatin receptor imaging and therapy with ^{90}Y -DOTATOC and ^{177}Lu -DOTATATE: A clinical perspective. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40(1). <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2249-z>
- Zaknun, J. J., Bodei, L., Mueller-Brand, J., Pavel, M. E., Baum, R. P., Hörsch, D., ... & Kwekkeboom, D. J. (2013). The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40(5). <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>
- Rolleman, E. J., Valkema, R., de Jong, M., Kooij, P. P., Krenning, E. P., & Kwekkeboom, D. J. (2010). Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(5). <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1306-3>
- PDG (Particle Data Group). (2022). Review of particle physics. *Progress of Theoretical and Experimental Physics*, 2022(8), 083C01. <https://doi.org/10.1093/ptep/ptac097>
- ICRU (2011). *Report 85: Fundamental quantities and units for ionizing radiation*. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, 11(1). <https://doi.org/10.1093/jicru/ndq002>
- ICRU (2010). *Report 83: Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)*. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, 10(1). <https://doi.org/10.1093/jicru/10.1.Report83>
- Garnuszek, P., Pawlak, D., & Koziorowski, J. (2017). Crossfire and bystander effects in radionuclide therapy: From experimental evidence to clinical relevance. *Nuclear Medicine Review*, 20(2). <https://doi.org/10.5603/NMR.a2017.0014>
- Prise, K. M., & O'Sullivan, J. M. (2009). Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 9(5). <https://doi.org/10.1038/nrc2603>
- ICRP (2015). Publication 131: Stem cell biology with respect to carcinogenesis aspects of radiological protection. *Annals of the ICRP*. <https://doi.org/10.1177/0146645314562325>
- https://en.wikipedia.org/wiki/Liquid_scintillation_counting
- Jeremić, M. Ž., Matović, M. D., Pantović, S. B., Krstić, D. Ž., & Nikezić, D. R. (2018a). *A Five Compartment Biokinetic Model for ^{90}Y -DOTATOC Therapy*. University of Kragujevac, Faculty of Science.

- Jeremić, M. Ž., Matović, M. D., Pantović, S. B., Krstić, D. Ž., & Nikezić, D. R. (2018b). *Calculation of Absorbed Dose Due to ^{90}Y -DOTATOC Peptide Receptor Radionuclide Therapy by MCNP5/X*. University of Kragujevac, Faculty of Science.
- López-Pérez, J. A., Herrera, C., & Camacho, A. (2015). Quench parameter and counting efficiency correlation in liquid scintillation counting. *Applied Radiation and Isotopes*, 105, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.07.017>
- Cremonesi, M., Ferrari, M., Bartolomei, M., Orsi, F., Bodei, L., & Paganelli, G. (2006). Dosimetry in radionuclide therapy: The quest for accuracy – A review. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 33(7), 793–803. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0081-0>
- Kletting, P., Müller, B., Erentok, B., Schimmel, S., Hänscheid, H., Beer, A. J., Glatting, G. (2016). Quantitative whole-body biodistribution and dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y - and ^{177}Lu -labelled somatostatin analogues. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(4). <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.166967>
- Kletting, P., Müller, B., Erentok, B., Schmaljohann, J., Behrendt, F. F., Reske, S. N., & Glatting, G. (2018). Quantitative biokinetics of radiopharmaceuticals: The physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(3). <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.199133>
- Ball, K., Bartelink, I., & Hogendoorn, P. (2011). Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling in radiopharmaceutical research. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 26(4). <https://doi.org/10.1089/cbr.2010.0905>
- Briesmeister, J. F. (2000). MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code (Version 4C). Los Alamos National Laboratory, Report LA-13709-M. https://mcnp.lanl.gov/pdf_files/la-13709-m.pdf
- Jan, S., Santin, G., Strul, D., Staelens, S., Assié, K., et al. (2004). GATE: A simulation toolkit for PET and SPECT. *Physics in Medicine and Biology*, 49 (19). Doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/19/007>
- Peng, R., Tian, J., & Zhang, Y. (2022). Advances in computational phantoms for internal dosimetry. *Frontiers in Physics*, 10, 927623. <https://doi.org/10.3389/fphy.2022.927623>
- Kulesza, J., & Wojciechowski, H. (2014). Algorithm of the Monte Carlo particle transport in the MCNP program. <https://www.researchgate.net/publication/264890686>
- PerkinElmer (2010). Rackbeta 1219 Liquid Scintillation Counter User's Manual. Wallac Oy, Turku, Finland.
- Taylor, J. R. (1997). *An Introduction to Error Analysis* (2nd ed.). University Science Books, Sausalito, CA.
- Jeremić, M., Matović, M. D., Krstić, D. Ž., Pantović, S. B., & Nikezić, D. R. (2023). Experimental evaluation of ^{90}Y -DOTATOC biokinetics and dose assessment in patients undergoing PRRT. University of Kragujevac, Faculty of Science.
- Maranci-Yıldırım, O. M., Bingolbali, A., Bozkurt, A., Cafaro, C., & Demirkol, M. O. (2023). Monte Carlo calculations of critical organ doses in radioembolization therapy of primary liver tumors via ^{90}Y microspheres. *International Journal of Radiation Research*, 21 (3). <https://doi.org/10.52547/ijrr.21.3.1>
- Kökkülünk, G., Akyel, R., & Akbulut, N. (2025). ^{90}Y dosimetry with Monte Carlo method: GATE validation with STL-formatted phantom. *Acta Physica Polonica A*, 138(6). <https://doi.org/10.12693/APhysPolA.138.1103>

UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj:

RBR

Identifikacioni broj:

IBR

Tip dokumentacije:

Monografska dokumentacija

TD

Tip zapisa:

Tekstualni štampani materijal

TZ

Vrsta rada:

Master rad

VR

Autor:

Dunja Igrutinović

AU

Mentor:

prof. dr Jovana Nikolov

MN

Naslov rada:

Primena radioizotopa ^{90}Y u medicini

NR

<i>Jezik publikacije:</i> JP	srpski
<i>Jezik izvoda:</i> JI	srpski/engleski
<i>Zemlja publikovanja:</i> ZP	Srbija
<i>Uže geografsko područje:</i> UGP	Vojvodina
<i>Godina:</i> GO	2025.
<i>Izdavač:</i> IZ	Autorski reprint
<i>Mesto i adresa:</i> MA	Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad
<i>Fizički opis rada:</i> FO	9 poglavlja/97 stranica/10 tabela/20 grafika/20 slika
<i>Naučna oblast:</i> NO	Fizika
<i>Naučna disciplina:</i> ND	Nuklearna fizika

Predmetna odrednica/ ključne reči:

PO

UDK

radioizotopi, dozimetrija, biokinetika, PRRT terapija, ^{90}Y -DOTATOC, Monte Karlo simulacije, radiofarmaceutici

Čuva se:

ČU

Biblioteka departmana za fiziku, PMF-a u Novom Sadu

Važna napomena:

VN

nema

Izvod:

IZ

U ovom radu prikazan je biokinetički model sa pet odeljaka, razvijen radi analize kinetike raspodele i eliminacije u okviru PRRT terapije ^{90}Y -DOTATOC. Rezultati Monte Karlo simulacija korišćeni su za procenu apsorbovane doze u kritičnim organima i tumorskom tkivu, čime je omogućena validacija modela i optimizacija terapijskog plana.

Datum prihvatanja teme od NN veća:

DP

20.10.2025.

Datum odbrane:

DO

05.11.2025.

Članovi komisije:

KO

Predsednik:

član:

član:

prof. dr Nataša Todorović

prof. dr Maja Stojanović

prof. dr Jovana Nikolov

UNIVERSITY OF NOVI SADA
FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS
KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Document type:

Monographic documentation

DT

Type of record:

Textual printed material

TR

Content code:

MSc thesis

CC

Author:

Dunja Igrutinović

AU

Mentor/comentor:

prof. dr Jovana Nikolov

MN

Title:

The use of radioisotope ^{90}Y in medicine

TI

Language of text:

Serbian

LT

Language of abstract: LA	English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2025.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Faculty of Science and Mathematics, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad
Physical description: PD	9 chapters / 97 pages / 10 tables / 20 graphs / 20 figures
Scientific field: SF	Physics
Scientific discipline: SD	Nuclear physics
Subject/ Key words: SKW	radioisotopes, dosimetry, biokinetics, PRRT therapy, ⁹⁰ Y-DOTATOC, Monte Carlo simulations, radiopharmaceuticals

Holding data: HD	Library of Department of Physics, Trg Dositeja Obradovića 4
Note: N	none
Abstract: AB	This thesis presents a biokinetic model with five compartments, developed to analyze the kinetics of distribution and elimination within PRRT therapy using ^{90}Y -DOTATOC. The results of Monte Carlo simulations were used to estimate absorbed doses in critical organs and tumor tissue, enabling model validation and optimization of the therapeutic plan.
Accepted by the Scientific Board: ASB	October 20, 2025
Defended on: DE	November 5, 2025
Thesis defend board: DB	
President:	Prof. Dr Nataša Todorović
Member:	Prof. Dr Maja Stojanović
Member:	Prof. Dr Jovana Nikolov