

# Krebstherapie mit dem kurzlebigen $\alpha$ -Strahler Bi-213

J. Möllenbeck, H. Schweickert, HZY

## Einleitung

Ein vielversprechender Ansatz zur Krebstherapie ist die sog. Radioimmunotherapie. Dazu bindet man ein Radionuklid an einen Antikörper, der die Eigenschaft hat sich selektiv an den Oberflächen von Tumorzellen anzulagern (Abb. 1). Ein wesentlicher Vorteil dieser Technik besteht darin, dass auch kleinste Metastasen erfasst werden. Dabei ist der Trend von Beta-emittierenden Radioisotopen zu Alpha-Emittern in der Fachwelt deutlich. Der Grund liegt darin, dass  $\alpha$ -Teilchen eine wesentlich kürzere Reichweite als  $\beta$ -Teilchen besitzen. Die Reichweite von hochenergetischen  $\alpha$ -Teilchen beträgt nur 10 – 100  $\mu\text{m}$ , was einigen Zelldurchmessern entspricht. Dagegen haben  $\beta$ -Teilchen eine Reichweite von einigen Millimetern. Deshalb wird bei der Anwendung von  $\alpha$ -Strahlern bei der Radioimmunotherapie die Zerstörung von gesunden Zellen minimiert. Ein weiterer Vorteil von  $\alpha$ -Strahlern besteht darin, dass die in den Tumorzellen abgegebene hohe Strahlendosis diese mit Sicherheit abtötet. Aus diesen Gründen hat das Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York [1-3] in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Institut für Transurane, ITU, Studien mit dem  $\alpha$ -Strahler Bi-213 begonnen. Die

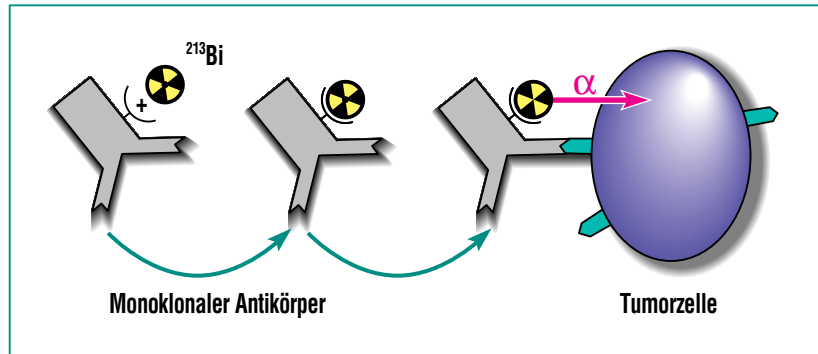


Abb. 1: Prinzip der Radioimmunotherapie mit  $\alpha$ -Emittern.

Studien konzentrieren sich zur Zeit auf eine noch nicht zu behandelnde Leukämieart. Nach erfolgreichen Tierversuchen liegen jetzt die ersten positiven Ergebnisse an einigen wenigen Probanden vor. Ein Problem besteht zur Zeit darin, dass die verfügbare Menge von Bi-213 für eine belastbare klinische Studie mit einigen 100 Patienten nicht ausreicht. Dies war der Ausgangspunkt für die im folgenden beschriebene Entwicklung, die das Ziel hat Bi-213 am Karlsruher Kompaktzyklotron herzustellen.

## Vorteile des $^{213}\text{Bi}$ im Vergleich zu anderen $\alpha$ -Strahlern

Für die Radioimmuntherapie werden verschiedene Alpha-Strahler vorgeschlagen. Viele haben einen oder mehrere Nachteile: Die mit den  $\alpha$ -Strahler markierten Antikörper werden in die Blutbahn

injiziert. Dabei kann es zu einer Abspaltung des Radionuklids kommen, welches sich dann in Abhängigkeit von seinen chemischen Eigenschaften in verschiedenen Organen anreichert und dort zu einer unerwünschten hohen Strahlenbelastung führt. Ein typisches Beispiel ist das At-211, das sich aufgrund seiner jodartigen Chemie in der Schilddrüse ansammelt. Bei Ra-223 führt der Ionenaustauscheffekt mit Ca zu ähnlichen Effekten. In anderen Fällen wie z.B. bei den Radioisotopen Ra-224 und Bi-212 entsteht Radongas bzw. andere Tochternuklide mit unerwünschter hochenergetischer  $\gamma$ -Strahlung. Bi-213 hat keine dieser negativen Eigenschaften.

Das Zerfallsschema von Bi-213 ist in Abb. 2 dargestellt. Es wird erzeugt durch den Zerfall von Ac-225, 10d. ITU hat eine Methode entwickelt mit der Bi-213 einfach

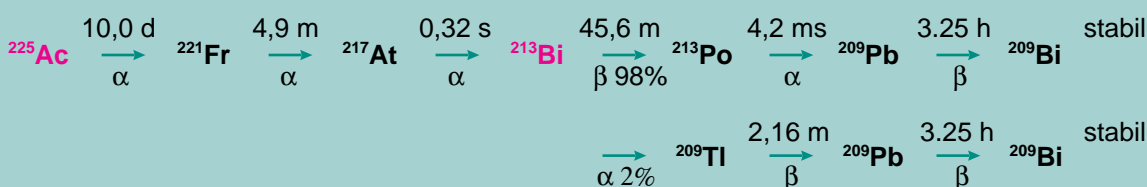


Abb. 2:  $^{213}\text{Bi}$  als Zerfallsprodukt von  $^{225}\text{Ac}$ .

von Ac-225 abgetrennt werden kann. Dies kann aufgrund des Halbwertszeitverhältnisses mehrfach während der Lebensdauer von Ac-225 erfolgen. Damit wird das kurzlebige Bi-213 in der Klinik verfügbar. Ein derartiges System bei dem ein kurzlebiges „Tochter“ Radionuklid von einem längerlebigen „Mutter“ Radionuklid abgemolken werden kann, nennt man ein Generatorsystem.

### Gewinnung von Ac-225

Bisher war die einzige Möglichkeit Ac-225 zu erhalten der Zerfall von Th-229 entsprechend dem unten dargestellten Zerfallsschema (Abb.3). Dieses Thoriumisotop stammt aus dem Zerfall von U-233. U-233 zerfällt mit der ex-

trem langen Halbwertszeit von 159200 Jahren in das Th-229. Daraus ergibt sich, dass die Konzentration des Th-229 im U-233 extrem klein ist. Deshalb und weil bei der Abtrennung des Th-229 aus dem U-233 berücksichtigt werden muss, das U-233 spaltbar ist, entstehen bei der Abtrennung erhebliche Kosten.

Das ITU verfügt nur über eine geringe Menge dieses Thoriums. In einem Rhythmus von rund 2 Monaten können ca.  $1,3 \cdot 10^9$  Bq Ac-225 vom Th-229 abgetrennt werden. Die relativ kurze Halbwertszeit des Ac-225, 10 Tage, und die kurze Halbwertszeit des Bi-213, 45m, bestimmen die Anzahl der damit behandelbaren Patienten. Mit einem Generator der oben genannten Aktivität können nur

maximal 10 Patienten behandelt werden.

Um die Verfügbarkeit dieses wichtigen Radioisotopes zu verbessern wurde nach einem besseren Herstellungsverfahren für Ac-225 gesucht. Aus unserer Sicht ist die einzige sinnvolle Alternative die Reaktion  $\text{Ra-226}(p,2n)\text{Ac-225}$ . Theoretische Abschätzungen zeigen, dass man durch eine Bestrahlung von 1g Radium ( $3,7 \cdot 10^{10}$  Bq) mit 100µA Protonen bei ca.15-20 MeV nach einer Bestrahlungszeit von 10d ca.  $3,7 \cdot 10^{10}$  Bq Ac-225 erzeugen kann. Um die Produktivität für Ac-225 zu ermitteln, wurden mehrere Targets mit  $4,5 \cdot 10^5$  Bq Radium-226 gefüllt. Aus mehreren Messreihen mit verschiedenen Teilchenenergien konnte die Energie für die maximale Ac-225 Produktionsrate ermittelt werden; sie liegt bei 16,8 MeV (Abb.4). Die theoretischen Abschätzungen konnten damit bestätigt werden.

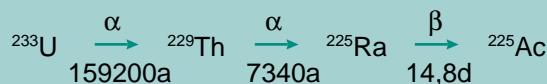


Abb. 3: Bildung des  ${}^{225}\text{Ac}$  aus  ${}^{233}\text{U}$ .

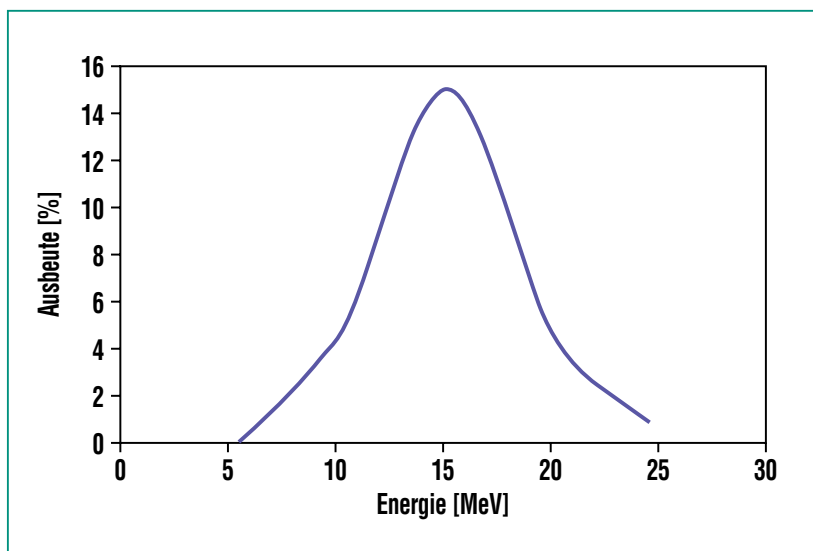


Abb. 4:  ${}^{225}\text{Ac}$ - Ausbeute in % der vorgelegten Radiumaktivität in Abhängigkeit der Protonenenergie.

Die technische Realisierung ist schwierig, weil in diesem Falle das Targetmaterial selbst radioaktiv ist. Zur Realisierung waren folgende Aufgaben zu lösen:

- Das radioaktive Ra-226 muss in einer absolut dichten Umhüllung bestrahlt werden. Als Material für diese Umhüllung wurde Silber gewählt. Es ist bezüglich der notwendigen Wärmeleitfähigkeit und der nach der Bestrahlung notwendigen chemischen Abtrennung des erzeugten Ac-225 am besten geeignet. Bei den Bestrahlungen müssen Leistungen von  $\geq 3,5$  kW/cm<sup>2</sup> Targetfläche sicher abgeleitet werden.

b) Die Herstellung der Targethülle und das Einbetten des Ra-226 stellte sich als schwierig heraus, weil der gesamte Prozess in einer  $\alpha$ -dichten heißen Zelle durchgeführt werden muss. Zu diesem Zweck wurde ein spezielles fernbedienbares Schutzgasschweißverfahren in einer heißen Zelle installiert. Vor einer Bestrahlung im Teilchenstrahl des Kompaktzyklotrons wird die Dichtigkeit dieser Targets überprüft. Man macht sich dabei das durch den Zerfall des Ra-226 gebildete Radongas, das sich innerhalb der Targetkapsel ansammelt, zu Nutze. Eventuell austretendes Radon lässt sich nämlich sehr empfindlich über seine Strahlung nachweisen.

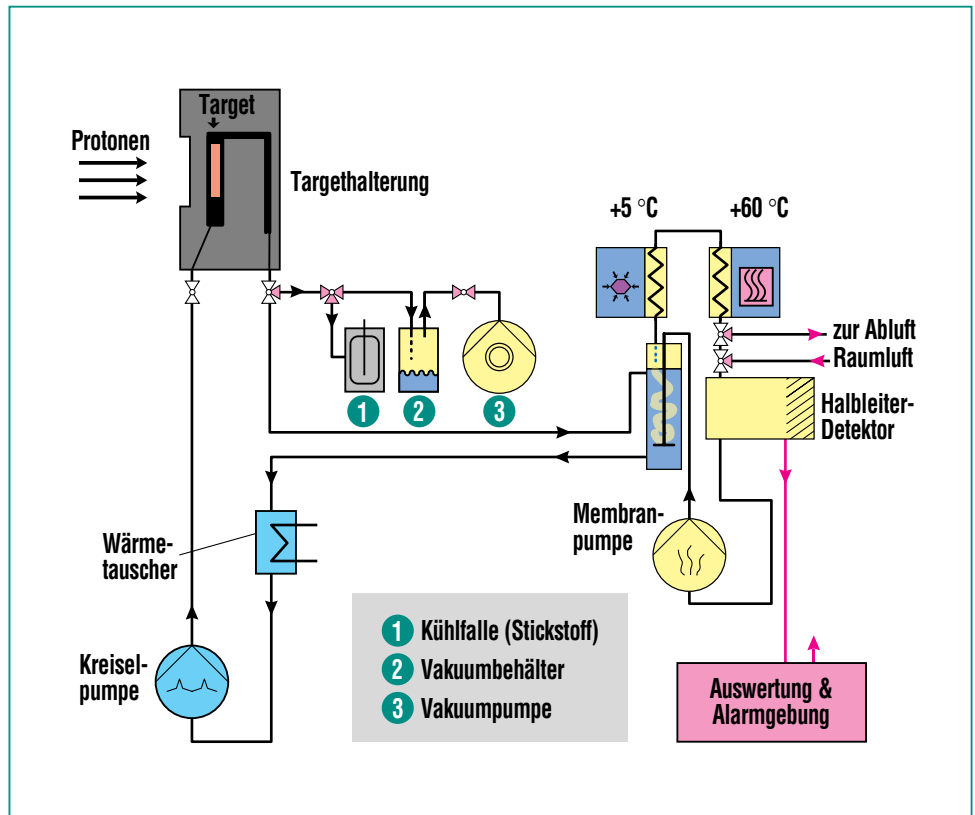


Abb. 5: Schema der Kühlwasserüberwachung nach Radon.

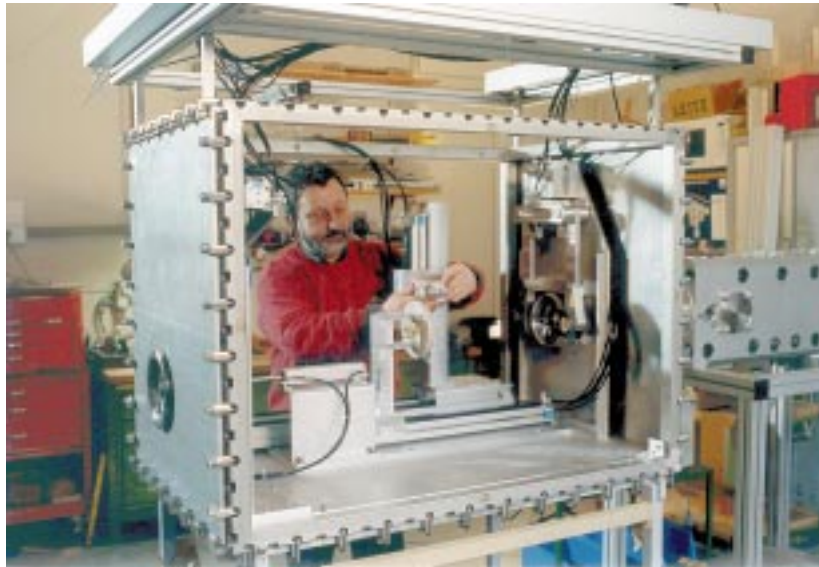
c) Zur optimalen Kühlung befindet sich diese Targetkapsel bei der Bestrahlung am Kompaktzyklotron direkt im Kühlwasser (Abb. 5). Obwohl es sich bei dem Kühlwasserkreislauf um einen geschlossenen Kreislauf für dieses Target handelt, ist eine Leckage von größeren Mengen an Ra-226 nicht erwünscht. Deshalb hat man ein spezielles ON-LINE Messsystem zum Nachweis auch kleinster Leckagen entwickelt. Ein Nachweis des Radons im Kühlwasser scheiterte zunächst an der hohen Aktivität des Kühlwassers. Der Teilchenstrahl läuft bevor er das Target trifft durch eine Kühlwasserschicht und erzeugt dort eine Vielzahl kurzlebiger  $\beta$ -Strahler. Deshalb wird wie in Abb. 5 gezeigt das Radon, das auch hier als Indika-

tor für eine Leckage genutzt wird, aus dem Kühlwasser mit einem forcierten Luftstrom ausgetrieben und der getrocknet wird, einem  $\alpha$ -Detektor zugeführt. In einer Simulation konnten 10 kBq Radon nachgewiesen werden. Falls während einer Bestrahlung kleinste Mengen an Radon im Kühlkreislauf nachgewiesen werden, wird die Bestrahlung unterbrochen und der Kühlkreislauf gestoppt. Außerdem wird die geringe Wassermenge, die sich im Targetbereich befindet unverzüglich in einen permanent unter Vakuum stehenden Behälter abgesaugt. Hierdurch wird gewährleistet, dass sich das Radium in Form von Radiumchlorid vor-

liegt nicht im Kühlwasser gelöst wird und damit das gesamte Kühlsystem kontaminiert.

### Stand der Entwicklung

Eine Bestrahlungsanordnung für bis zu 100 mg Ra-226 auf der Basis der Standardbestrahlungsstelle am Kompaktzyklotron steht zur Verfügung. Belastungstests bei 100  $\mu$ A-Protonen verliefen erfolgreich, so dass noch in diesem Jahr mit dem Beginn der Produktion von bis zu  $3.7 \cdot 10^9$  Bq pro Batch und Monat an Ac-225 gerechnet werden kann. Die Verfügbarkeit von Ac-225 würde damit im Vergleich zu der aktuellen Situation um einen Faktor 10 gesteigert werden.



**Abb. 6:** Installation der neuen  $\alpha$ -Zelle mit integrierter Beladungs- und Bestrahlungseinrichtung.

### Zukünftige Entwicklung

Für das „Handling“ einer Ra-226 Menge von bis zu 1g wird derzeit eine spezielle Bestrahlungsanordnung (Abb. 6) aufgebaut. Dabei wird das von ITU gefertigte

Target in einem speziellen Abschirmbehälter, der an die Bestrahlungskammer angekoppelt werden kann, angeliefert. Das Target wird über eine Schleuse in Bestrahlposition und nach der Bestrahlung ebenfalls automa-

tisch in den Transportbehälter zurück gebracht. Die chemische Abtrennung des Ac-225 erfolgt wie bisher bei ITU. Die Bestrahlstelle wird in der Experimentierhalle der HZY errichtet.

### Danksagung

Für Ihren großen persönlichen Einsatz beim Aufbau der Anlage und die Beiträge bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der HZY und Herrn M. Oepping, FH Gießen, recht herzlich. Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des ITU für die gute Zusammenarbeit.

*Das Projekt wird von der Commission of the European Communities Directorate-General XIII Luxembourg gefördert.*

### Literatur

- [1] Veröffentlichung der EUROPÄISCHEN KOMMISSION Europäisch-amerikanisches Präparat zur Leukämie-Behandlung in klinischer Erprobung.  
Korrespondenzadresse:  
Rue de la Loi, 200,  
B-1049 Brüssel, Belgien
- [2]  $\alpha$ -Immuno '97  
Symposium organized by the European Commission Institute for Transuranium Elements;  
27. and 28. October 1997, Karlsruhe
- [3] PERGAMON  
Applied Radiation and Isotopes  
50 (1999) 895-904