

107° Congresso Nazionale Società Italiana di Fisica



# Therapeutic application of a mixture of $^{64/67}\text{Cu}$ radioisotopes

Laura De Nardo



Dipartimento  
di Fisica  
e Astronomia  
Galileo Galilei

- Il rame è un **micronutriente essenziale** per tutti gli organismi.
- Il rame svolge anche un ruolo chiave nella replicazione e nella crescita cellulare ed è profondamente **coinvolto nello sviluppo e nella progressione del cancro**.
- La capacità degli **ioni  $\text{Cu}^{2+}$**  di accumularsi selettivamente nelle cellule cancerose è stata recentemente messa in evidenza.

A. Duatti et al. / Nuclear Medicine and Biology 42 (2015) 216–218

217

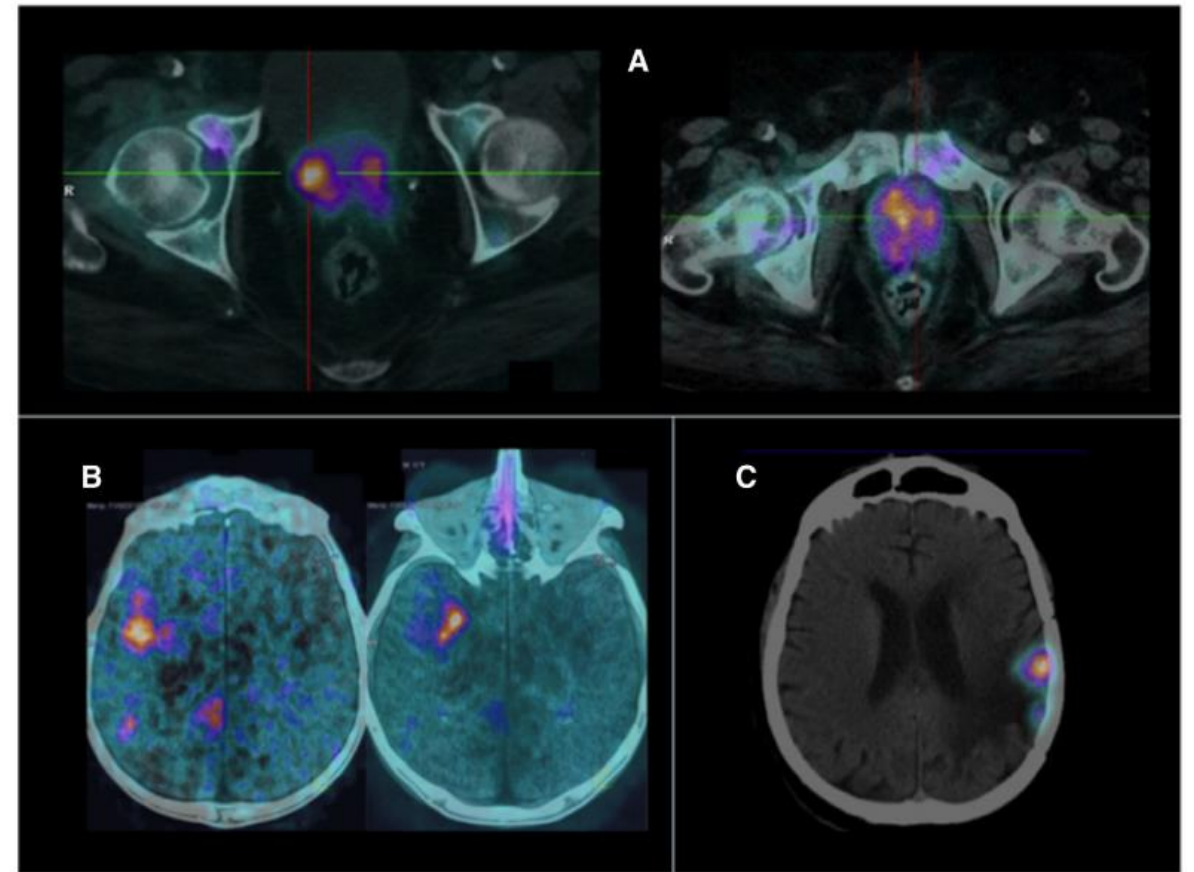
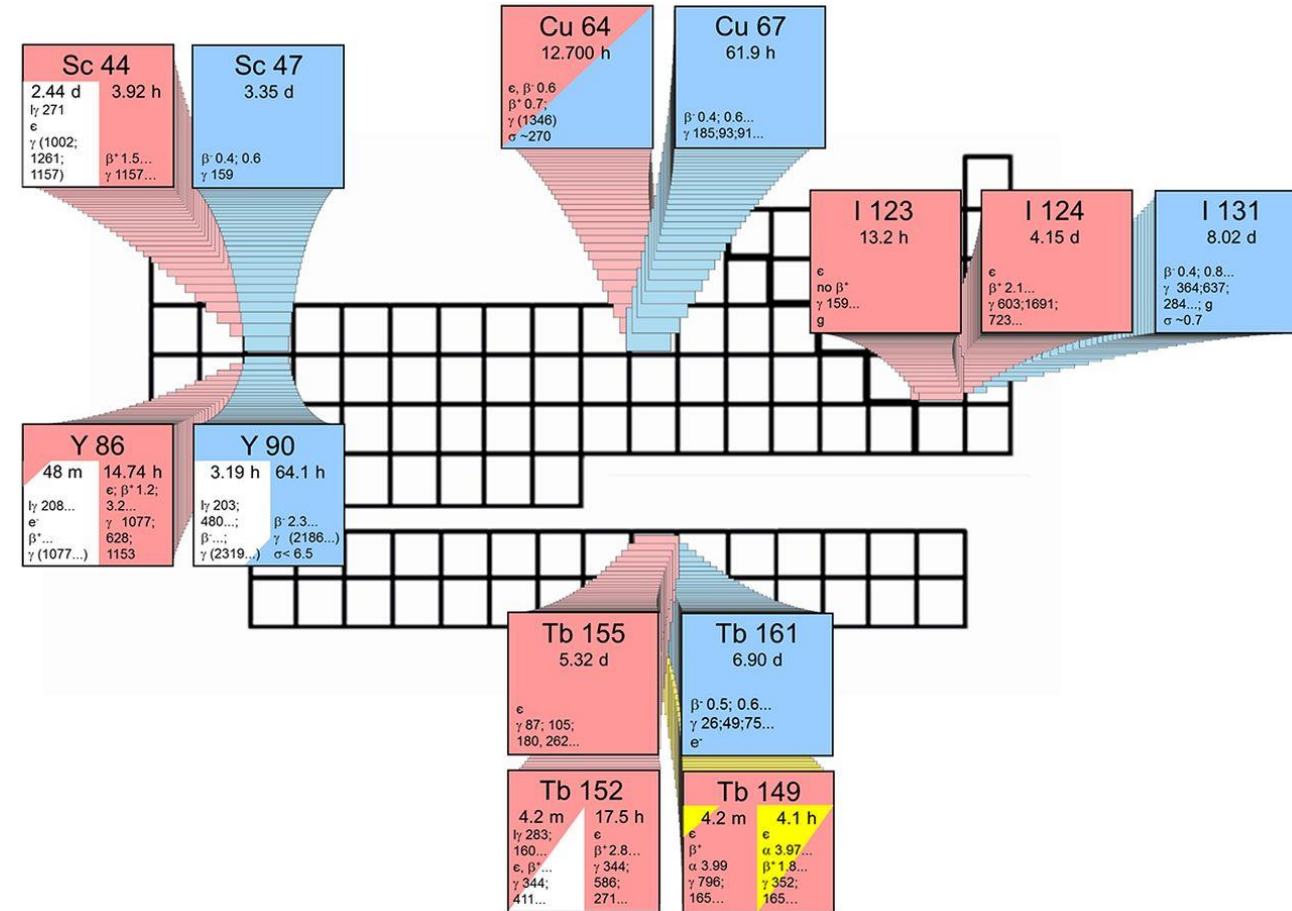


Fig. 1. Hybrid PET/CT images collected after i.v. injection of  $^{64}\text{Cu}$   $\text{CuCl}_2$  in a patient with (A) prostate cancer, (B) cerebral tumor and (C) glioma (courtesy by P. Panichelli, Advanced Center Oncology Macerata, Italy). Selective uptake of  $^{64}\text{Cu}$   $\text{Cu}^{2+}$  ions is observed in all cancerous lesions.

Radioisotopo	Vita media	Decadimento (%)	Emissioni principali (%) [KeV]
<sup>60</sup> Cu	23.70 min	$\beta^+$ (93%)	$\beta^+$ 1980 (49%) $\gamma$ 511 (185%)
		EC (7%)	$\gamma$ 1333 (88%)
<sup>61</sup> Cu	3.333 h	$\beta^+$ (62%)	$\beta^+$ 1215 (51%) $\gamma$ 511 (121%)
		EC (38%)	$\gamma$ 283 (12%) $\gamma$ 656 (11%)
<sup>62</sup> Cu	9.673 min	$\beta^+$ (98%) EC (2%)	$\beta^+$ 2926 (97) $\gamma$ 511 (195%)
<sup>64</sup> Cu	12.72 h	$\beta^+$ (19%)	$\beta^+$ 653 (17%) $\gamma$ 511 (34%)
		EC (41%)	$\gamma$ 1346 (0.5%)
		$\beta^-$ (40%)	$\beta^-$ 579 (39%)
<sup>67</sup> Cu	2.57 d (61.83 h)	$\beta^-$ (100%)	$\beta^-$ 576 (20%) $\beta^-$ 483 (22%) $\beta^-$ 391 (57%)
			$\gamma$ 185 (49%)
			$\gamma$ 91-93 (23%)

### Coppie teranostiche *reali*



[Müller et al. J Nucl Med 2014, 55:1658-64]

## Premesse:

- La produzione di  $^{67}\text{Cu}$  in forma pura in quantità sufficienti per applicazioni terapeutiche è difficile.
- Studi in vitro ed in vivo hanno dimostrato un simile potenziale terapeutico di  $^{64}\text{Cu}$  e  $^{67}\text{Cu}$  (per-decay).

## Scopo:

- Valutare la possibilità di utilizzare una miscela di radioisotopi  $^{64/67}\text{Cu}$  per scopi terapeutici.

## Modalità:

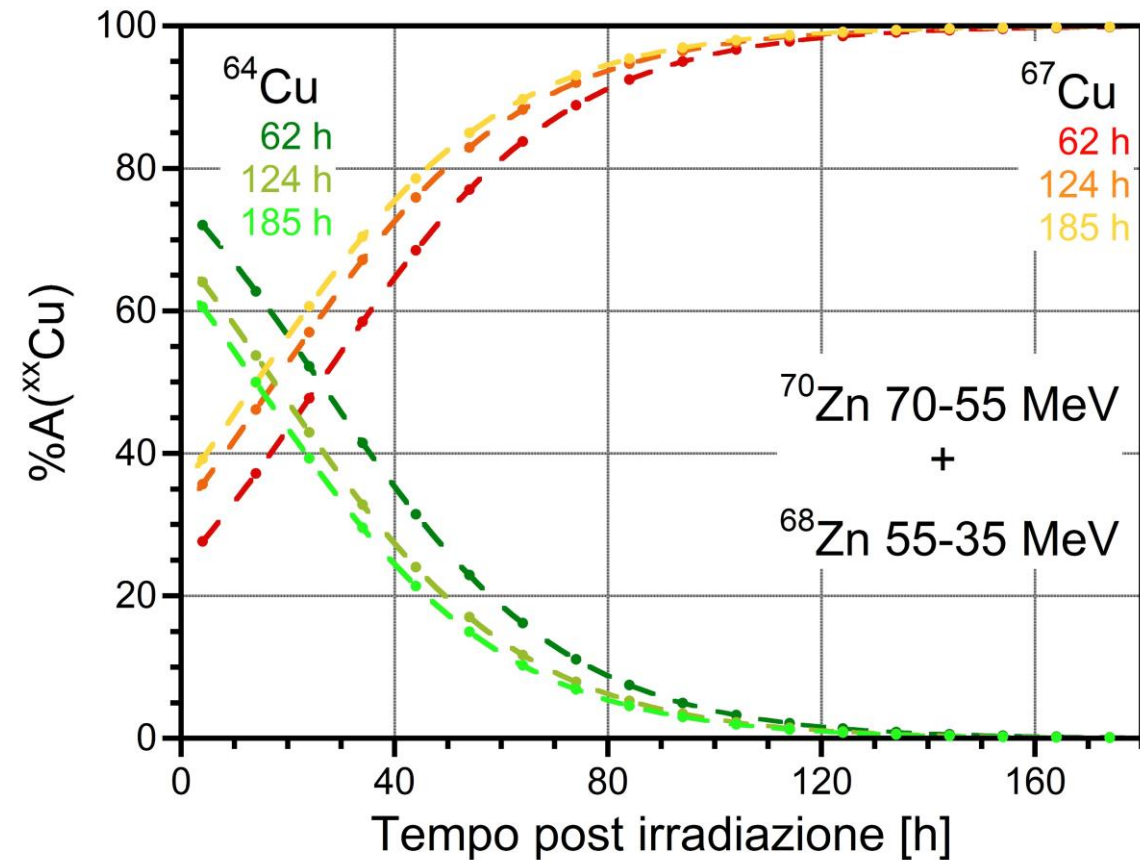
- Valutazione dei radioisotopi ottenuti con diversi metodi di produzione tramite ciclotrone.
- Valutazione del contributo di ciascun radioisotopo alla dose assorbita in seguito a somministrazione di  $^{xx}\text{CuCl}_2$ .
- Valutazione della dose totale in seguito a somministrazione di  $\text{CuCl}_2$  contenente un mix di  $^{64}\text{Cu}$  e  $^{67}\text{Cu}$ .
- Valutazione della dose in un semplice modello tumorale (sfera).

Irraggiamento con protoni di  $E < 70$  MeV di 3 diversi bersagli

IAEA tool ISOTOPIA

impurezze

Bersaglio ed energia dei protoni	T. irr. [h]	$^{67}\text{Cu}$ [MBq/ $\mu\text{A}$ ]	$^{64}\text{Cu}$ [MBq/ $\mu\text{A}$ ]	$^{61}\text{Cu}$ [MBq/ $\mu\text{A}$ ]	$^{60}\text{Cu}$ [MBq/ $\mu\text{A}$ ]
<b><math>^{68}\text{Zn}</math>: 70-35 MeV</b>	62	1240.1	6512.0	1140.1	26.5
	124	1859.4	6732.9	1140.1	26.5
	185	2165.2	6740.4	1140.1	26.5
<b><math>^{70}\text{Zn}</math>: 70-45 MeV</b>	62	1751.7	7506.7	11.7	-
	124	2626.5	7761.4	11.7	-
	185	3058.5	7770.0	11.7	-
<b><math>^{70}\text{Zn}</math>: 70-55 MeV + <math>^{68}\text{Zn}</math>: 55-35 MeV</b>	62	1881.3	5825.0	40.0	0.0012
	124	2820.9	6022.6	40.0	0.0012
	185	3284.9	6029.3	40.0	0.0012



## Modello biocinetico del $\text{CuCl}_2$ [ICRP 53]

$$\frac{A_S(t)}{A_0} = F_S \sum_{i=1}^m a_i e^{\left(-\frac{\ln(2)}{T_{i,eff}} t\right)}$$

$$\frac{1}{T_{i,eff}} = \frac{1}{T_p} + \frac{1}{T_i}$$

$T_p$ : vita media fisica  
 $T_i$ : vita media biologica

Organo	$F_s$	$T_i$ [giorni]	$a_i$
Cervello	0.1	10	1.0
Fegato	0.65	0.5	0.15
		1.5	0.33
		10	0.52
Reni	0.01	10	1.0
Pancreas	0.002	10	1.0
Tutto il corpo	1.0	10	1.0

## Attività cumulata normalizzata dei radioisotopi del Cu

$$\frac{\tilde{A}_S}{A_0} = F_S \sum_{i=1}^m a_i \frac{T_{i,eff}}{\ln(2)}$$

Organo	$\frac{\tilde{A}_S}{A_0}$ [MBq-h/MBq]			
	$^{67}\text{Cu}$	$^{64}\text{Cu}$	$^{61}\text{Cu}$	$^{60}\text{Cu}$
Cervello	7.10	1.74	0.47	0.06
Fegato	32.4	9.65	2.91	0.37
Reni	0.71	0.17	0.05	<0.01
Pancreas	0.14	0.03	0.01	<0.01
Resto del corpo	30.60	5.80	1.30	0.14

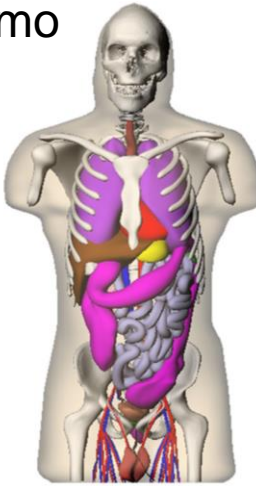


# Calcoli dosimetrici per $^{XX}\text{CuCl}_2$

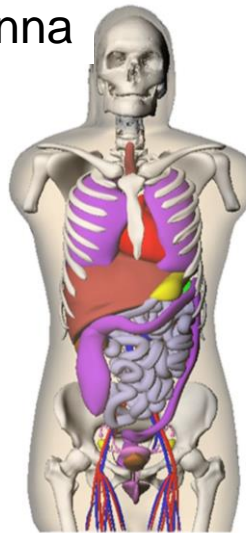
$^{64/67}\text{Cu}$  Mixture Therapeutic Application

OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment) software (Dosi assorbite agli organi in mGy/MBq) uomo

Radioisotopo	$^{67}\text{Cu}$		$^{64}\text{Cu}$		$^{61}\text{Cu}$		$^{60}\text{Cu}$	
	Vita media		12.72 h		3.333 h		23.7 min	
Organo bersaglio	Uomo	Donna	Uomo	Donna	Uomo	Donna	Uomo	Donna
Surrenali	0.148	0.171	0.0522	0.0581	0.0665	0.0729	0.0355	0.0394
Cervello	0.483	0.537	0.108	0.12	0.0840	0.0931	0.0327	0.0362
Parete Cistifellea	0.195	0.157	0.0731	0.0514	0.0949	0.0620	0.0499	0.0309
Reni	0.263	0.301	0.0659	0.077	0.0598	0.0714	0.0261	0.0316
Fegato	1.780	2.270	0.482	0.612	0.415	0.523	0.168	0.211
Pancreas	0.149	0.206	0.0413	0.0624	0.0420	0.0689	0.0194	0.0332
Ghiandole salivari	0.061	0.070	0.0141	0.0162	0.0128	0.01450	0.00585	0.00662
Midollo rosso	0.053	0.062	0.0143	0.0166	0.0145	0.0168	0.00701	0.00805
Cellule osteogeniche	0.080	0.084	0.0137	0.015	0.0125	0.0145	0.00549	0.00648
Tutto il corpo	0.101	0.134	0.0231	0.0327	0.0185	0.0286	0.00757	0.0124
<b>ED (ICRP103) (mSv/MBq)</b>	<b>0.131</b>	<b>0.168</b>	<b>0.0351</b>	<b>0.0444</b>	<b>0.0329</b>	<b>0.0410</b>	<b>0.0146</b>	<b>0.0180</b>



donna

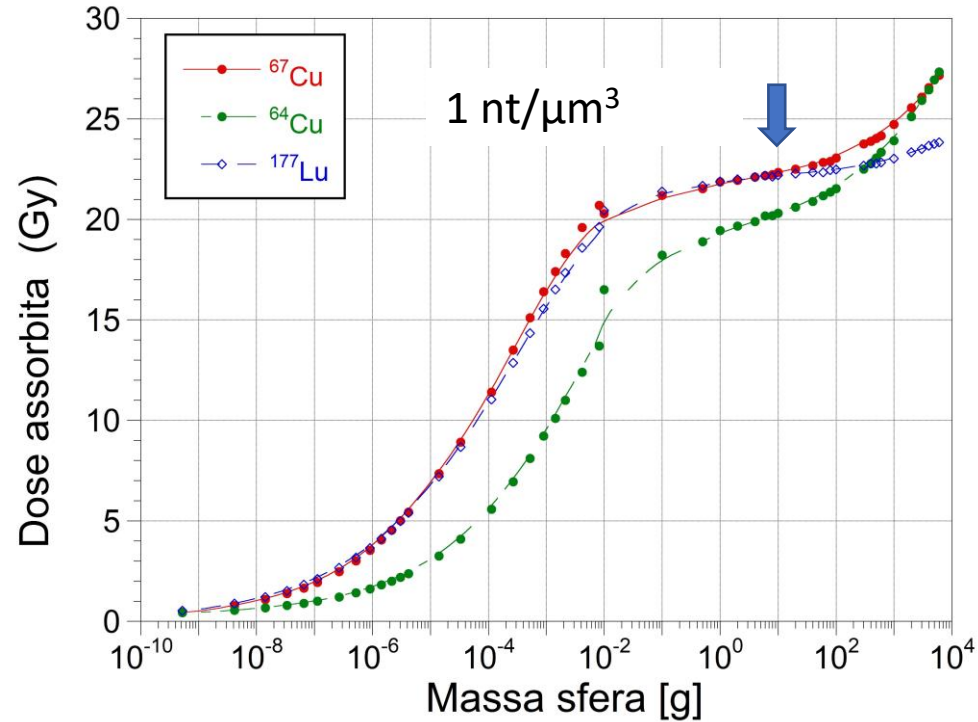


# Calcoli dosimetrici per un modello tumorale

<sup>64/67</sup>Cu Mixture Therapeutic Application

MIRDcell

OLINDA  
(modulo sfere)



Massa [g]	>10 <sup>3</sup> g	10 g	0.01 g	4·10 <sup>-6</sup> g
$\frac{D_{67Cu}}{D_{64Cu}}$	1	1.1	1.2	2.3

Radioisotopo	<sup>64</sup> Cu			<sup>67</sup> Cu			<sup>177</sup> Lu		
Vita media	12.700 h			61.83 h			159.528 h		
Tipo decad.	EC, β <sup>+</sup> , β <sup>-</sup>			β <sup>-</sup>			β <sup>-</sup>		
Radiazioni	Yield (/nt)	Energy (MeV/nt)	Mean energy (MeV)	Yield (/nt)	Energy (MeV/nt)	Mean energy (MeV)	Yield (/nt)	Energy (MeV/nt)	Mean energy (MeV)
Gamma	4.734·10 <sup>-3</sup>	6.37·10 <sup>-3</sup>	1.346	7.293·10 <sup>-1</sup>	1.148·10 <sup>-1</sup>	1.574·10 <sup>-1</sup>	0.1803	3.156·10 <sup>-2</sup>	1.750·10 <sup>-1</sup>
X	2.403	1.202·10 <sup>-3</sup>	5.001·10 <sup>-4</sup>	7.759·10 <sup>-1</sup>	5.553·10 <sup>-4</sup>	7.157·10 <sup>-4</sup>	1.374	3.540·10 <sup>-3</sup>	2.576·10 <sup>-3</sup>
Fotoni annichilazione	3.482·10 <sup>-1</sup>	1.779·10 <sup>-1</sup>	5.11·10 <sup>-1</sup>	-	-	-	-	-	-
<b>Tot fotoni</b>		<b>0.1855</b>			<b>0.1154</b>			<b>0.0351</b>	
β <sup>+</sup>	1.741·10 <sup>-1</sup>	4.843·10 <sup>-2</sup>	0.2782	-	-	-	-	-	-
β <sup>-</sup>	3.900·10 <sup>-1</sup>	7.427·10 <sup>-2</sup>	<b>0.1904</b>	1.00	0.1359	<b>0.1359</b>	1.00	0.1333	<b>0.1333</b>
IC e <sup>-</sup>	5.777·10 <sup>-7</sup>	7.73·10 <sup>-7</sup>	1.338	1.528·10 <sup>-1</sup>	1.374·10 <sup>-2</sup>	8.995·10 <sup>-2</sup>	0.1548	1.352·10 <sup>-2</sup>	8.737·10 <sup>-2</sup>
Auger e <sup>-</sup>	1.807	2.05·10 <sup>-3</sup>	1.134·10 <sup>-3</sup>	5.588·10 <sup>-1</sup>	7.510·10 <sup>-4</sup>	1.344·10 <sup>-3</sup>	1.117	1.132·10 <sup>-3</sup>	1.014·10 <sup>-3</sup>
<b>Tot elettroni</b>		<b>0.1248</b>			<b>0.1504</b>			<b>0.1479</b>	
<b>TOT</b>		<b>0.3102</b>			<b>0.2657</b>			<b>0.183</b>	



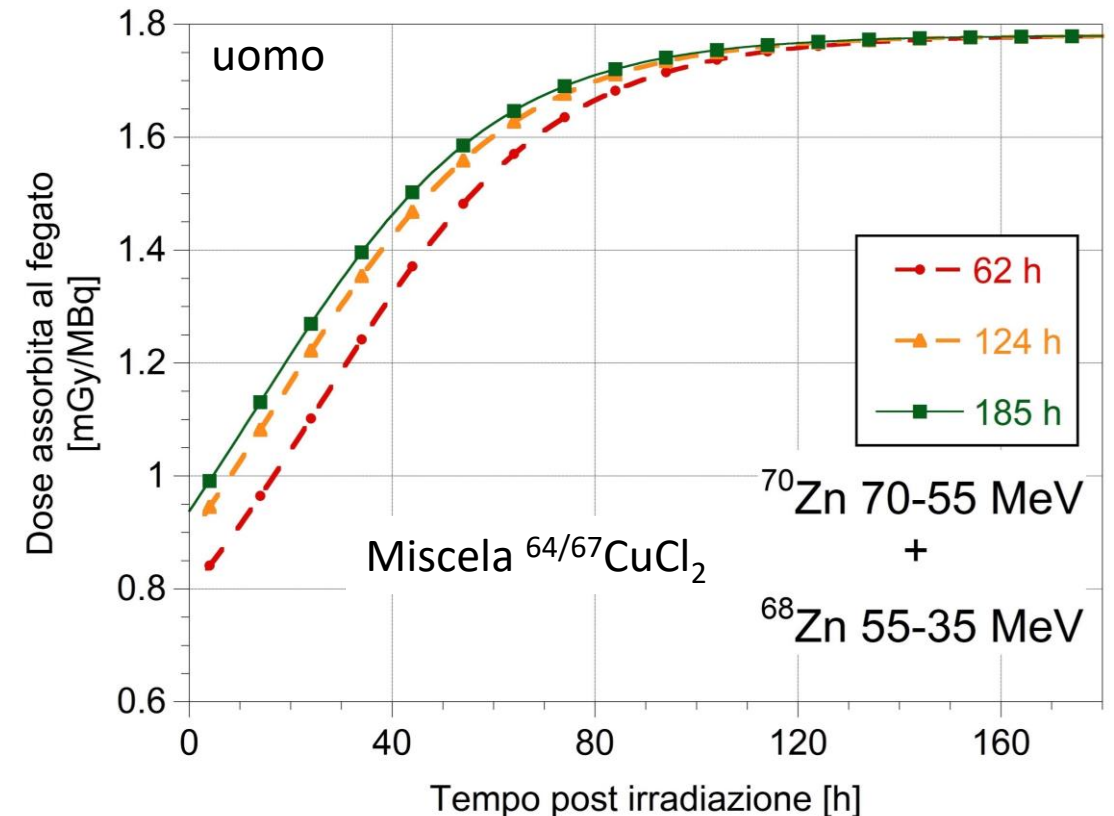
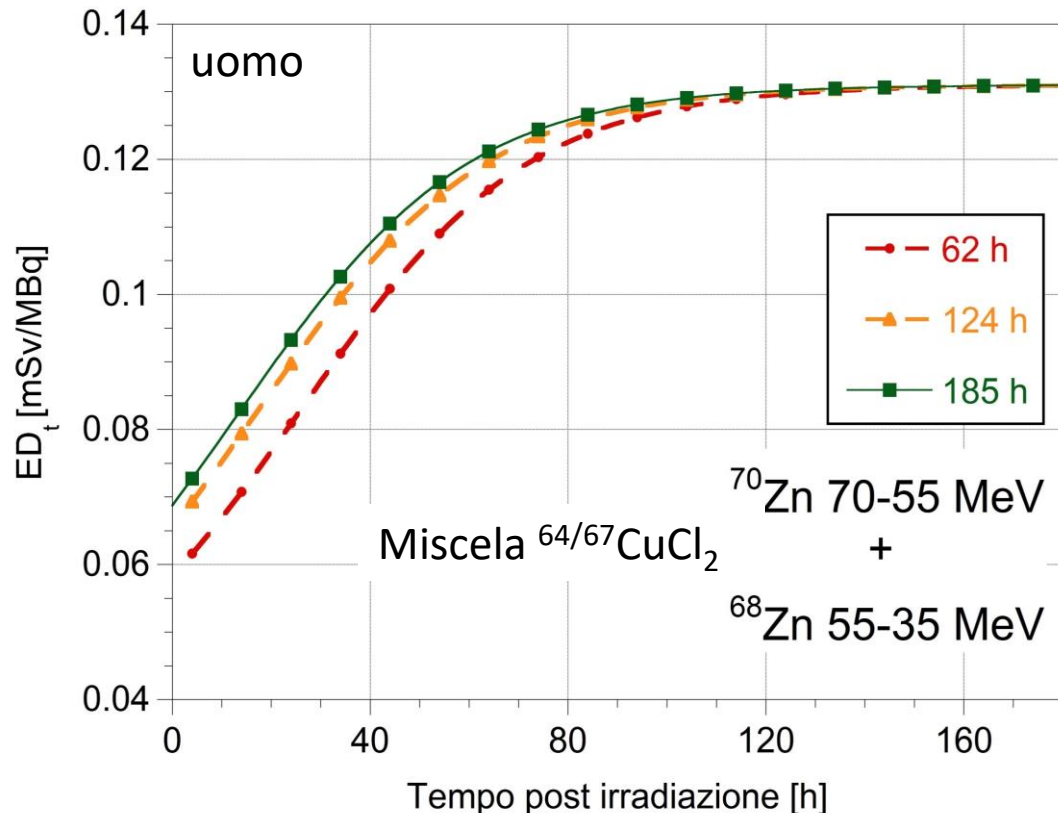
$$ED_t(t) = \sum_{XX} f_{XXCu}(t) ED_{XXCu}$$

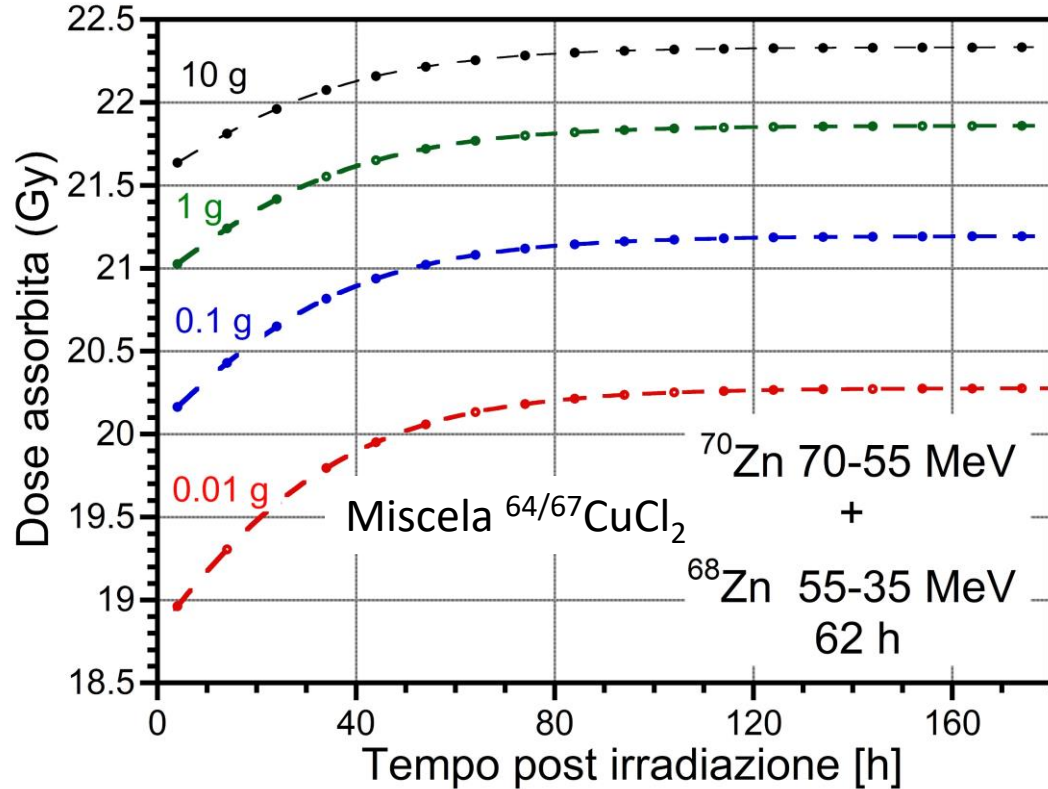
$ED_{XXCu}$ : dose efficace/MBq di  $^{XX}\text{CuCl}_2$

$f_{XXCu}(t)$ : frazione di attività del radioisotopo  $^{XX}\text{Cu}$  al tempo  $t$  rispetto all'attività totale

$$D_t(t) = \sum_{XX} f_{XXCu}(t) D_{XXCu}$$

$D_{XXCu}$ : dose assorbita /MBq di  $^{XX}\text{CuCl}_2$



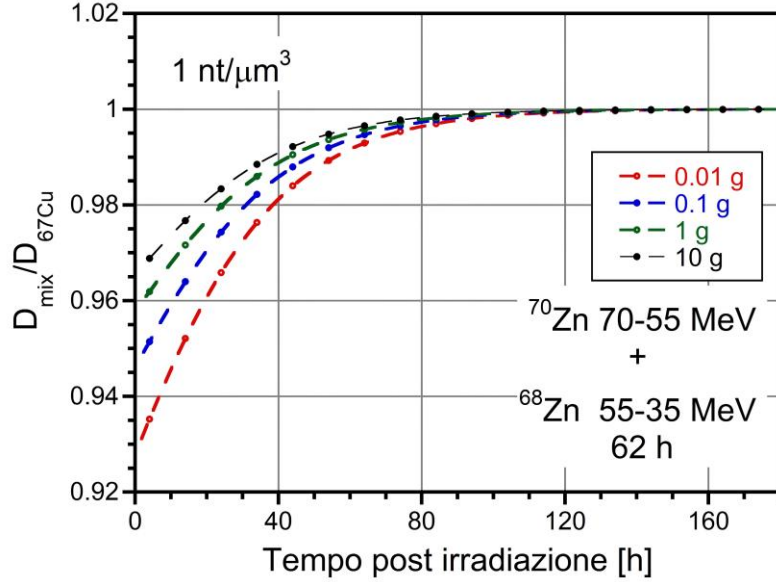


$1 \text{ nt}/\mu\text{m}^3$

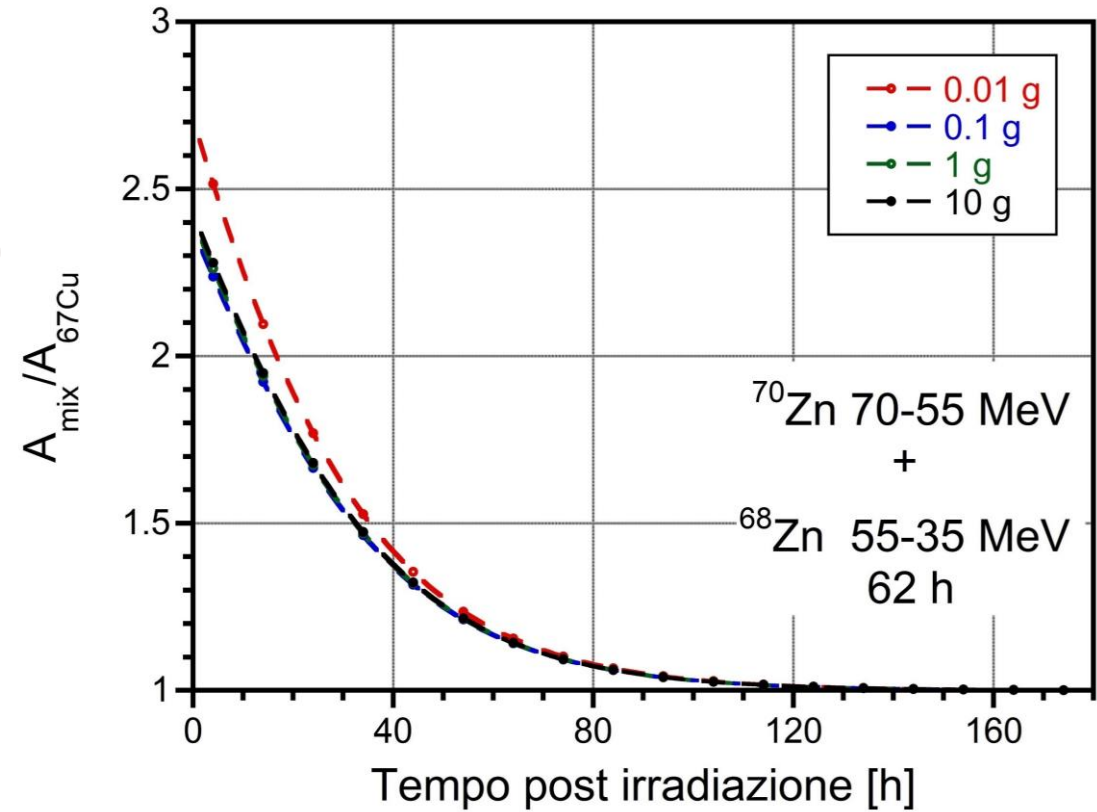
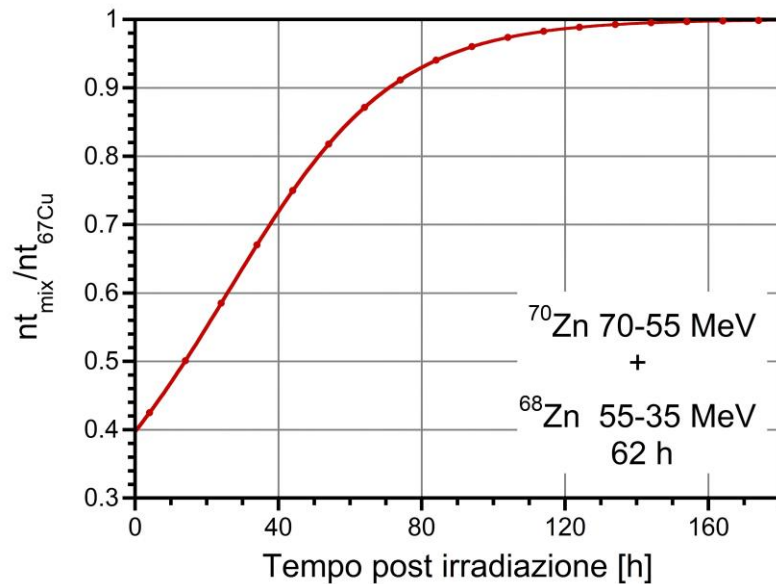
$$\%nt_{xxCu}(t) = 100 \cdot \frac{\%A_{xxCu}(t) \cdot T_{p,xxCu}}{\sum_{xx} \%A_{xxCu}(t) \cdot T_{p,xxCu}}$$

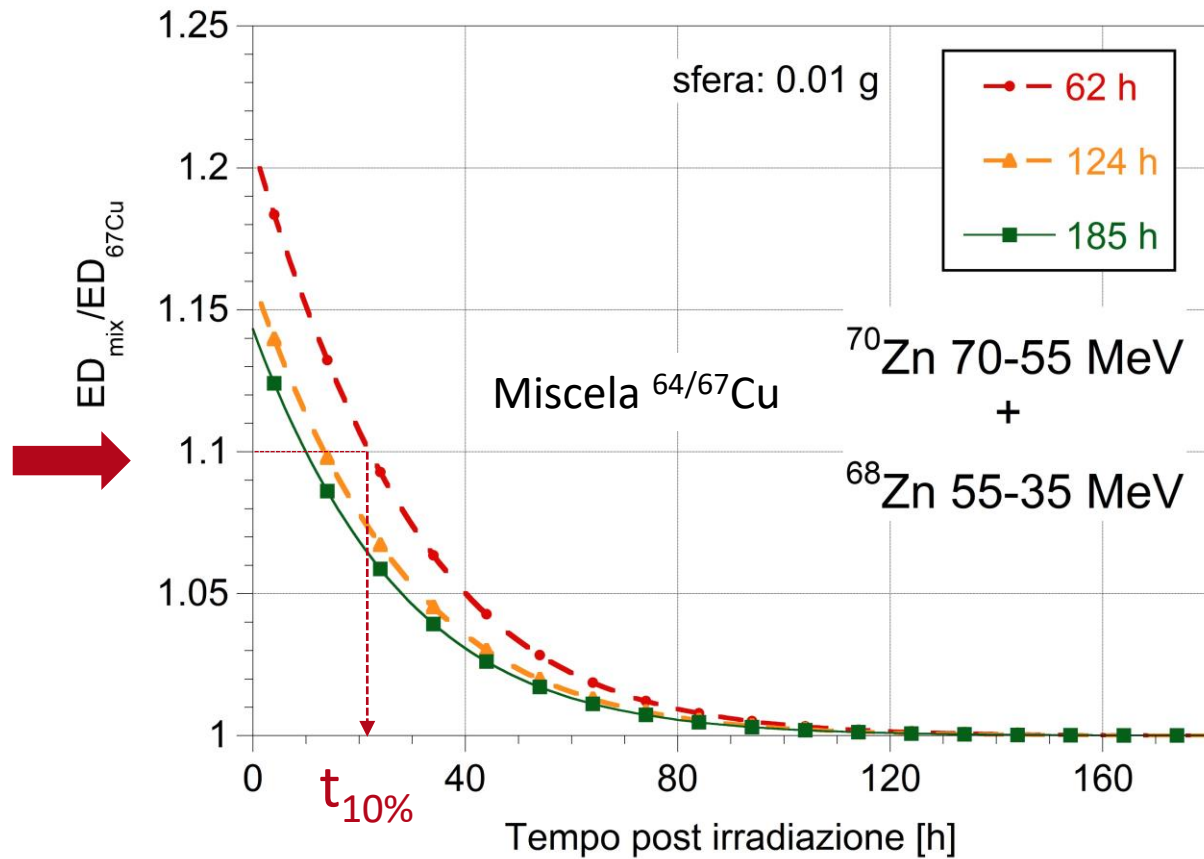
$T_{p,xxCu}$ : vita media fisica del radioisotopo  $^{xx}\text{Cu}$

(nell'ipotesi di uptake immediato e di trascurare l'eliminazione biologica)



$$\frac{A_{\text{mix}}(t)}{A_{^{67}\text{Cu}}} = \left( \frac{nt_{^{67}\text{Cu}}}{nt_{\text{mix}}(t)} \right) / \left( \frac{D_{\text{mix}}(t)}{D_{^{67}\text{Cu}}} \right)$$





	Irr. Time [h]	<sup>67</sup> Cu+ <sup>64</sup> Cu [MBq/μA]	$t_{10\%}$ [h]
<b><sup>68</sup>Zn 70-35 MeV</b>	62	1801.8	35
	124	3018.5	26
	185	3594.2	23
<b><sup>70</sup>Zn 70-45 MeV</b>	62	2711.6	30
	124	4542.8	21
	185	5409.0	18
<b><sup>70</sup>Zn 70-55 MeV + <sup>68</sup>Zn 55-35 MeV</b>	62	3223.4	22
	124	5400.9	13
	185	6430.0	10

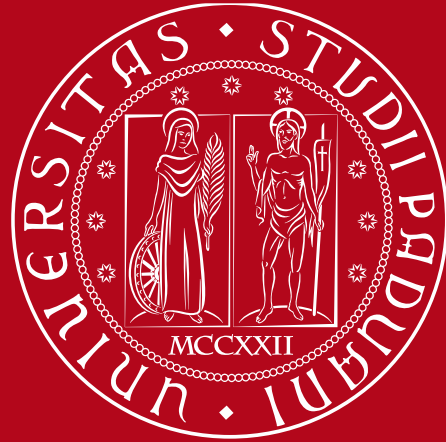
$$\frac{A_{mix}(t = t_{10\%})}{A_{67Cu}} \cong 1.8$$

$$\%A^{67}Cu(t = t_{10\%}) \cong 45\%$$

- Il contributo del  $^{67}\text{Cu}$  all'attività totale prodotta è <35% al termine dell'irraggiamento, ma aumenta col tempo.
- A parità di attività somministrata, le dosi assorbite agli organi sani dovute a  $^{67}\text{CuCl}_2$  sono superiori di un fattore compreso tra 3 e 6 rispetto a quelle attribuibili a  $^{64}\text{CuCl}_2$ , determinando una ED 3.8 volte superiore.
- Al fine di ottenere la stessa dose al tumore, il supplemento di attività di  $^{64/67}\text{CuCl}_2$  è quasi 3 volte rispetto all'impiego di  $^{67}\text{CuCl}_2$  supponendo di iniettare la miscela subito al termine dell'irraggiamento, ma diminuisce col tempo.
- A parità di dose al tumore, l'incremento della dose agli organi sani risultante dalla somministrazione della miscela di  $^{64/67}\text{CuCl}_2$  anziché di  $^{67}\text{CuCl}_2$  diminuisce con il tempo.
- Il tempo di attesa richiesto per ridurre questo incremento al di sotto del 10% ( $t_{10\%}$ ) dipende dalla scelta del bersaglio e delle condizioni di irraggiamento.
- L'irradiazione di un bersaglio multistrato composto da  $^{70}\text{Zn}+^{68}\text{Zn}$  per 185 h sembra essere l'opzione migliore per la somministrazione di  $^{64/67}\text{CuCl}_2$ , poiché la massima attività è stata ottenuta in questa condizione con il  $t_{10\%}$  più breve (10 h) e percentuali calcolate inferiori all'1% di impurezze  $^{61}\text{Cu}$  e  $^{60}\text{Cu}$ .



1222 \* 2022  
**800**  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

# Acknowledgments

G. Pupillo, L. Mou, J. Esposito

A. Rosato, L. Meléndez-Alafort