



# Radyonüklid Tedavide Kullanılan Alfa Salıcı İzotopların Fiziksel ve Radyobiolojik Özellikleri

## Physical and Radiobiological Properties of Alpha Emitter Isotopes Used in Radionuclide Therapy

© Türkay Toklu

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

Alfa parçacık salıcı izotoplar ile hedefe yönelik radyonüklid tedavilerin, beta parçacıkları ile gerçekleştirilenlere göre fiziksel ve radyobiolojik üstünlükleri bulunmaktadır. Bu üstünlükler nedeniyle alfa radyonüklid tedaviler gelişen bir araştırma alanı bulmuştur. Bu derlemede, alfa parçacıklarının fiziksel özelliklerinin yanı sıra bazı radyobiolojik özellikleri incelenmiş ve rölatif biyolojik etkinlik kavramı üzerinde durulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Alfa radyonüklid tedaviler, radyobiyoloji, lineer enerji transferi, rölatif biyolojik

### Abstract

Targeted radionuclide treatments with alpha particle emitting isotopes have physical and radiobiological advantages over those with beta particles. Because of these advantages, alpha radionuclide treatments have found a developing research area. In this review, besides the physical properties of alpha particles, some radiobiological properties were examined, and the concept of relative biological effectiveness was emphasized.

**Keywords:** Alpha radionuclide therapies, radiobiology, linear energy transfer, relative biological effectiveness

### Giriş

Kanser tedavisi için alfa salıcı izotoplar yaygın bir şekilde araştırılmaktadır (1,2,3,4). Hedefe yönelik radyonüklid tedaviler kapsamında alfa parçacık salıcı izotoplar, yüksek etki ve özgüllük avantajlarına sahiptir. Bu avantajlar, dokuda salınan pozitif yüklü helyum çekirdeğinin yoğun iyonizasyon hattından ve kısa menzilden kaynaklanmaktadır. Bununla beraber birkaç MeV kinetik enerjili alfa parçacıklarının yüksek lineer enerji transferi (LET); hücre bölünme döngüsü ve oksijenasyon seviyesinden çoğunlukla bağımsız olarak DNA çift sarmal kırıkları oluşturmak suretiyle oldukça etkili hücre ölümüne yol açar. Bu sayede alfa radyasyonu, beta veya X/γ radyasyonu veya kemoterapötik ilaçlarla gerçekleştirilen tedaviye direnç gösteren hastalara bir tedavi seçeneği sunabilir (5).

Beta parçacıkları ile gerçekleştirilen tedavilere göre radyobiolojik üstünlükleri bulunan alfa radyonüklid

tedavilerinin bu üstünlükleri sıklıkla rölatif biyolojik etkinlik (RBE) kavramı ile ifade edilebilmektedir. Alfa radyonüklid tedavilerinden sağlanacak başarı ile sağlıklı dokularda oluşturulacak hasar değerlendirilirken, beta tedavilerinden farklı olarak sadece fiziksel soğurulmuş doz değeri değil aynı zamanda biyolojik etkilerin de dikkate alınması sağlanır.

Bu derlemede, internal radyonüklid tedavide alfa parçacıklarının fiziksel özelliklerinin yanı sıra, doz hızı etkisi, fraksiyonasyon ve oksijen etkisi gibi çeşitli radyobiolojik özellikleri incelenmiştir.

### Alfa Bozunması

Alfa ( $\alpha$ ) bozunması, 1890'larda tespit edilen ve araştırılan ilk radyoaktif bozunma şeklidir ve alfalar 1896'da Henri Becquerel tarafından doğal radyoaktivitenin keşfinden bu yana iyi bilinen bir parçacıktır (6). Alfa parçacıkları, günümüzde kabul edilen

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Türkay Toklu, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

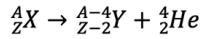
Tel.: +90 216 578 5283 E-posta: toklu@yeditepe.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5399-9394



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.  
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

Rutherford-Bohr atom modelinin ortaya konmasındaki modern fizik deneylerinde çok önemli bir rol oynamıştır.

Alfa bozunmasında, 2 proton ve 2 nötrondan oluşan helyum çekirdeği ( $\alpha$  parçacığı) ana izotopun çekirdeğinde atılır ve atom numarası 2, kütle numarası 4 azalarak yeni bir kız izotop oluşur (6,7):



Ana izotoptan alfa parçacığı atıldığında oluşan kız izotopun en dış yörüngesindeki 2 elektron da atılarak kız izotop nötral hale gelir. Alfa parçacıkları da atıldıkları ortamdan 2 elektron yakalayarak nötral hale gelirler. Doğal izotoplardan atılan alfa parçacıklarının kinetik enerjileri 4 MeV ile 9 MeV aralığında olup, bunlara karşı gelen havadaki menzilleri yaklaşık 1 cm ile 10 cm arasında değişmektedir. Bu menzil doku içerisinde yaklaşık olarak 10  $\mu$ m ile 100  $\mu$ m arasındadır (6).

### Lineer Enerji Transferi

İyonize radyasyon çeşitli şekillerde sınıflandırılabilceği gibi radyasyonun LET değerine göre de sınıflandırmak mümkündür. LET, iyonlaştırıcı radyasyonun birim menzili başına ortama aktardığı enerji miktarı olarak tanımlanır ve genellikle keV/ $\mu$ m biriminde kullanılır. İyonlaştırıcı radyasyon düşük LET'li (seyrek iyonizan) ve yüksek LET'li (yoğun iyonizan) radyasyon şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bu ikisinin sınırı genel olarak 10 keV/ $\mu$ m olarak kabul görmektedir. Tablo 1'de düşük ve yüksek LET'li radyasyonlar sınıflandırılmıştır (6).

Çizelgeden de görülebildiği gibi alfa parçacıkları yüksek LET'li radyasyon, 1 MeV enerjili elektronlar (beta parçacıkları) düşük LET'li radyasyon sınıfına girmektedir. Bununla beraber, çok düşük enerjili elektronlar [örneğin; In-111 izotopunun Auger elektronları (8)] yüksek LET'li radyasyon sınıfındadır.

**Tablo 1. Çeşitli radyasyon demetlerinin ortalama LET değerleri**

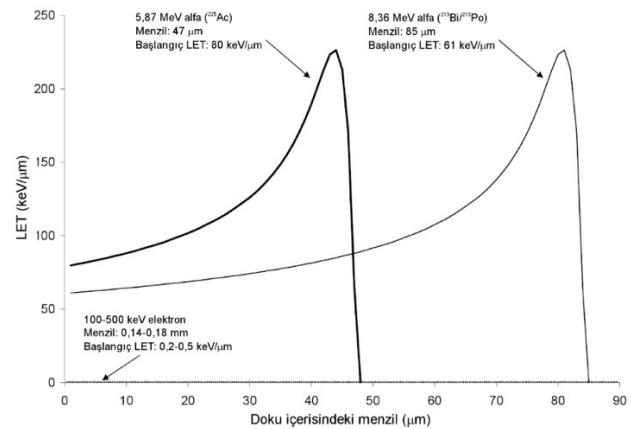
Düşük LET'li Radyasyonlar	LET (keV/ $\mu$ m)	Yüksek LET'li Radyasyonlar	LET (keV/ $\mu$ m)
X-ışınları: 250 kVp	2	Elektronlar: 1 keV	12,3
$\gamma$ -ışınları: Co-60	0,3	Nötronlar: 14 MeV	12
X-ışınları: 3 MeV	0,3	Protonlar: 2 MeV	17
Elektronlar: 10 keV	2,3	$\alpha$ -parçacıkları: 5 MeV	100
Elektronlar: 1 MeV	0,25	Ağır iyonlar	100-2000

LET: Lineer enerji transferi

Alfa parçacıklarının diğer önemli bir özelliği ise Bragg piki oluşturmalarıdır (Şekil 1) (9). Alfalar salındıkları noktadan neredeyse düz bir hatta ilerlerken iyonizasyonlar yaparak enerji kaybederler. Enerji kaybı LET'in yükselmesine neden olur (LET ağır yüklü parçacıklar için kinetik enerji ile ters orantılıdır) ve parçacıkların ortamda yapacağı iyonizasyon miktarı yükselir (10). Örneğin Ac-225 izotopundan salınan 5,87 MeV enerjili alfa parçacıkları dokuya en yüksek enerji aktarımını 40-50  $\mu$ m mesafede (ortalama 4-5 hücre genişliği) gerçekleştirirler (Şekil 1). Elektronlar ise benzer özellik sergilemezler.

### Alfa Parçacıklarının Radyobiyojisi

Kanser tedavisi için alfa parçacığı salınan radyonüklidlere olan ilgi, alfa parçacıklarının fotonlar ve elektronlarınkilerle karşılaştırıldığında fiziksel ve radyobiyojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Alfa parçacıklarının radyobiyojik etkileri üzerine yapılan ilk çalışmalardan biri 1932'de Raymond Zirkle tarafından gerçekleştirilmiştir. Zirkle, polonyum alfa parçacıklarının eğrelti otu sporlarında hücre bölünmesi üzerindeki etkisini incelemiş ve en yüksek radyobiyojik etkinin spor çekirdeklerinin alfaların Bragg piki bölgesine yerleştirildiğinde ortaya çıktığını ispatlamıştır (11). Alfa parçacıklarının radyobiyojik etkileri üzerine kapsamlı çalışmalar 1960'larda başlamış ve radyasyona bağlı hücre ölümü ile ilgili iki tip hasara dair teorik bulgular Goodhead ve ark. (12) tarafından derlenmiştir. İlk tip hasar, düşük dozlarda onarılabilen (sub-lethal hasar) ancak yüksek dozlarda hücre tamir mekanizmalarının satürasyonu nedeniyle onarılamayan hasardır. İkinci tip hasar ise yüksek LET'li radyasyon tarafından



**Şekil 1.** Alfa parçacıklarının ve elektronların doku içerisindeki LET değişimleri

LET: Lineer enerji transferi

oluşturulabilen ölümcül hasarlardır. Bu hasar tipleri hücre sağkalım eğrileri ile gösterilebilmektedir.

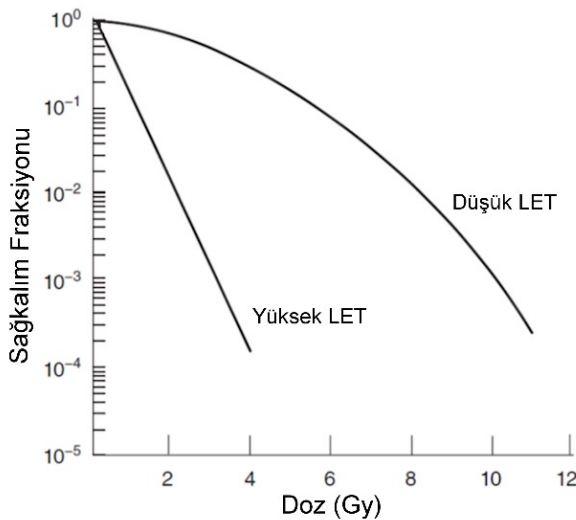
### Hücre Sağkalım Eğrisi

İyonizan radyasyonun oluşturduğu biyolojik hasarı hücre sağkalım eğrileri ile göstermek mümkündür. Beta parçacıkları gibi düşük LET'li radyasyon için hücre sağkalım eğrileri radyasyon hasarının tamirini gösteren bir omuz kısmı içermektedir (Şekil 2). Bu tip sağkalım eğrileri lineer-kuadratik bir denklem ile temsil edilir (13):

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1)$$

Sağkalım fraksiyonu (SF), radyasyon dozu (D) ile ilişkili bir komponent olan "α" ve dozun karesi ile ilişkili bir komponent olan "β" parametreleri ile ilişkilidir. Bu parametreler hücre ve radyasyon tipine göre değişiklik gösterir. Düşük LET'li radyasyon için dozun belirli bir değeri aşmasıyla, radyasyon hasarı hızı onarım hızını aşar ve eğri logaritmik skalada lineer bir hal alır. Alfa parçacıkları gibi yüksek LET'li radyasyonda is omuz kısmı bulunmaz, düşük doz bölgesinde de yüksek doz bölgesinde olduğu gibi logaritmik skalada lineer davranış gösterir (Şekil 2). Bu ise alfa parçacıkları tarafından hücrede oluşturulan hasarın onarım kapasitesinin sınırlı olduğunun göstergesidir. Yüksek LET'li radyasyon için SF:

$$SF = e^{-D/D_0} \quad (2)$$



Şekil 2. Düşük ve yüksek LET'li radyasyon tarafından oluşturulan sağkalım eğrileri

LET: Lineer enerji transferi

denklemleri ile ifade edilebilir. Burada  $D_0$ , SF'nin %37 olmasına neden olan doz değeridir.

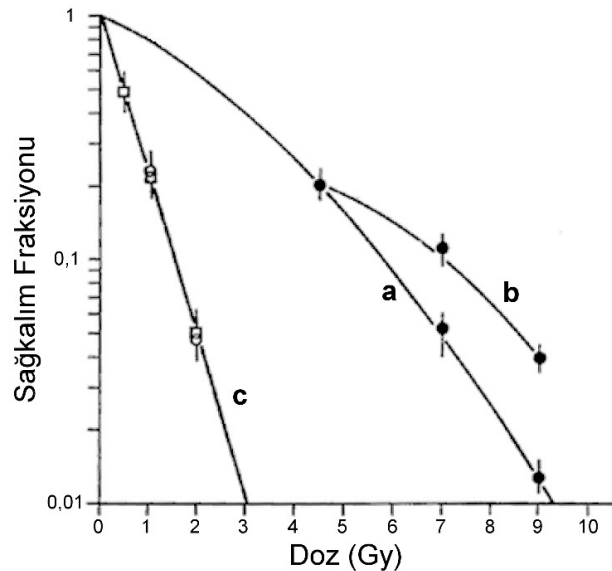
Sağkalım eğrisindeki omuz kısmındaki farklılığın yanı sıra, yüksek LET'li radyasyon ile aynı sayıda hücre ölümü sağlayabilmek için düşük LET'li radyasyona göre daha düşük bir soğurulmuş doz yeterli olabilmektedir.

### Doz Hızı Etkisi

Beta parçacıkları gibi düşük LET'li radyasyon için, doz hızının düşmesi ve ışınlama zamanının artmasıyla biyolojik etkinin genel olarak azaldığı bilinmektedir (14). Bu etkinin temel nedeni, daha düşük doz hızlarında DNA hasar onarımı için daha uzun bir zaman aralığı bulunmasıdır. Yüksek LET hasarı kolayca tamir edilemediğinden doz hızının hücre sağkalımı üzerinde etkisi olmayacağı beklenmektedir. Barendsen, 0,5 ila 100 rad/dk (5-1000 mGy/dk) doz hızı aralığında alfa parçacıkları ışınlamasının hücre sağkalımı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını gözlemlemiştir (15).

### Fraksiyonasyon

Elektron ve X/γ-ışınları kullanılarak gerçekleştirilen eksternal demet radyoterapisinde (*external beam radiation therapy* - EBRT) fraksiyonasyonun temeli, çoğu tümörle karşılaştırıldığında çoğu normal organın yüksek

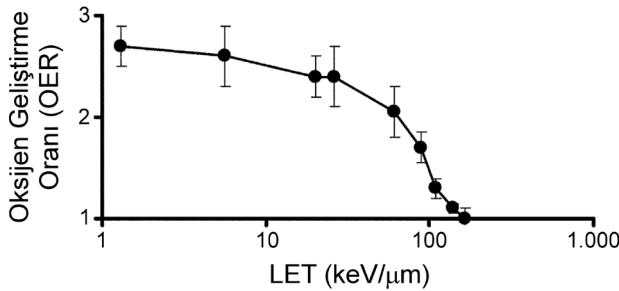


Şekil 3. Fraksiyonasyonun hücre sağkalım eğrisi üzerindeki etkisi. a) 200 kV x-ışınları ile tek dozda elde edilen sağkalım eğrisi. b) 200 kV x-ışınları ile önce 4,5 Gy, daha sonra 2,5 Gy veya 4,5 Gy'lik ışınlama ile elde edilen sağkalım eğrisi. c) Daireler 3,4 MeV enerjili alfa parçacıkları ile tek ışınlamada, kareler aynı alfa ile 12 saat aralıklı iki ışınlama ile elde edilen sağkalım eğrilerini göstermektedir (15)

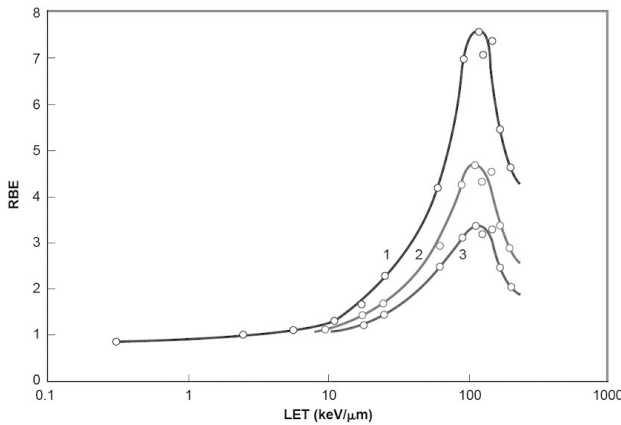
onarım kapasitesine dayanmaktadır. Fraksiyonasyon, tümörlere karşı azaltılmış bir etkinlik olmaksızın normal organları koruma eğilimindedir. Yüksek LET'li radyasyon için ise durum böyle değildir (Şekil 3) (15). Şekilden de anlaşılacağı üzere düşük LET'li radyasyonun fraksiyone uygulanması hücre sağkalımını artırırken, yüksek LET'li radyasyonun fraksiyone uygulanması hücre sağkalımı üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Doz hızı etkisi ile beraber düşünüldüğünde, doz hızının eksponansiyel olarak azaldığı internal radyonüklid tedavide, alfa salıcı izotopların kullanılması teorik olarak doku koruyucu etki gösterme olasılığı bulunmamaktadır (9,16).

### Oksijen Etkisi

Oksijen konsantrasyonunun hücrelerin radyasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğu uzun zamandır bilinmektedir (17,18). Oksijen geliştirme oranı (*oxygen enhancement ratio* - OER), oksijen yokluğunda hücrelerde belirli bir radyasyon hasarı oluşturmak için



**Şekil 4.** LET'in fonksiyonu olarak OER. OER ölçümleri insan böbrek hücrelerinin hava veya azot ortamında inkübasyonu ile gerçekleştirilmiştir (20)  
LET: Lineer enerji transferi



**Şekil 5.** RBE-LET ilişkisi. 1, 2 ve 3 ile işaretli eğriler sırasıyla sağkalım fraksiyonu 0,8; 0,1 ve 0,01'e karşı gelmektedir (14)  
LET: Lineer enerji transferi, RBE: Rölatif biyolojik etkinlik

gereken dozun, oksijen varlığında aynı hasarı oluşturmak için gerekene oranı olarak tanımlanmaktadır (19). OER, LET'in bir fonksiyonu olarak değişkenlik gösterir (Şekil 4) (20). Enerjileri 4 ila 8 MeV aralığındaki alfa parçacıklarının başlangıç LET değerleri 110 ila 61 keV/μm aralığındadır ki buna karşı gelen OER değerleri 1,3 ila 2,1 aralığındadır. Bununla beraber alfaların LET değerleri Bragg pikine yaklaştıkça arttığından (Şekil 1) OER değer 1'e yaklaşır. Bundan dolayı, hipoksi nedeniyle oluşan radyorezistansın üstesinden gelme olasılığı, alfa salıcı izotopun hipoksik alana göre konumuna bağlı olacaktır.

Klasik OER etkisi, oksijen varlığında serbest radikallerin oluşturdukları hasarların oksijen tarafından sabitlendiği ve böylece hasar onarımının daha zor olduğu şeklinde tanımlanmaktadır (21). Alfa parçacıkları gibi yüksek LET'li radyasyonun biyolojik hasarının çoğunlukla oksijenden bağımsız direkt etki şeklinde oluşturması, azalmış OER etkisini açıklamaktadır.

### Rölatif Biyolojik Etkinlik

İyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik etkisi, soğurulan doz, doz hızı ve radyasyonun kalitesinden etkilenir. Radyasyon kalitesi, ortama verilen enerjinin uzaysal dağılımı ve yüklü bir parçacığın LET'i ile karakterize edilir. Ele alınan etkiye bağlı olarak, bir yol boyunca daha fazla iyonlaşma yoğunluğu biyolojik bir etkiyi ortaya çıkarma olasılığını artıracaktır. Belirli bir doku tarafından alfa parçacıklarından kaynaklanan soğurulan dozun, beta parçacıklarından kaynaklanan aynı soğurulan dozdan önemli ölçüde daha büyük biyolojik etkiler ortaya çıkarması muhtemeldir. Farklı kalitede radyasyonlar tarafından sergilenen enerji soğurma modelindeki farklılıkları hesaba katmak için, RBE kavramı oluşturulmuştur (9). RBE, referans radyasyonun belirli bir biyolojik etkiyi (x) oluşturan dozunun,  $D_r(x)$ , aynı biyolojik etkiyi oluşturabilecek test radyasyon dozuna,  $D_t(x)$ , oranı olarak tanımlanır:

$$RBE(x) = \frac{D_r(x)}{D_t(x)} \quad (3)$$

RBE, belirli bir biyolojik etki ve belirli bir biyolojik sistem için deneysel olarak belirlenen bir niceliktir. Bu nicelik, biyolojik sistemlerdeki farklılıklar, soğurulan dozun hesaplanma yöntemi, test radyasyonunun başlangıç enerjisi, doz hızı ve biyolojik sonlanım noktası gibi bazı parametrelerden etkilenmektedir.

1996'da Amerikan Enerji Bakanlığı tarafından toplanan bir panelde deneysel literatürün gözden geçirilmesine dayanarak, alfa parçacıkları ile hücre

öldürme sonlanım noktası için 3 ile 5 arasında bir RBE değeri önerilmiştir (22). Alfa parçacığı salıcı izotoplar kullanılarak gerçekleştirilen insan çalışmaları deterministik etkiler açısından henüz analiz edilmediğinden, Tıbbi İnternal Radyasyon Dozimetrisi Komitesi tarafından bir alfa parçacığından kaynaklı soğurulan dozla ilişkili olası deterministik biyolojik etkileri yansıtmak için 5 değerinde bir RBE önerilmektedir (9). Literatürde alfa tedaviler için gerçekleştirilmiş dozimetrik çalışmalarda da organ ve dokular için Gray (Gy) biriminde soğurulmuş doz yerine RBE=5 kullanılarak Sievert (Sv) biriminde eşdeğer doz değerleri raporlanmıştır (23,24).

#### RBE-LET ilişkisi

Hücre ölümü için klasik RBE-LET ilişkisi Şekil 5'te verilmektedir (14). Şekilden, RBE'nin 110 keV/μm LET değerinde bir maksimum oluşturduğu görülmektedir. Bu ise alfa salıcı izotoplardan salınan parçacıkların LET değerlerindedir. Daha yüksek LET değerlerinde ise RBE'de düşüş gözlenir. Bu ise fazla öldürme (overkill) olarak adlandırılmaktadır.

#### RBE, Q ve $w_R$

RBE bazen radyasyon kalite faktörü (Q) ve radyasyon ağırlık faktörü ( $w_R$ ) ile karıştırılmaktadır. RBE'nin ilk tanımlanmasında hem radyobiyoji (deterministik etkiler) hem de radyasyondan korunma (stokastik etkiler) için kullanılması düşünülmüştür. Ancak günümüzde Uluslararası Radyolojik Korunma Komisyonu (*International Commission on Radiological Protection - ICRP*) tarafından RBE'nin, radyasyon ağırlık faktörlerini ( $w_R$ ) türetmede başlangıç niceliği olarak kullanılması önerilmektedir. Radyasyon kalite faktörü (Q) ise ICRP tarafından radyasyon ağırlık faktörü ( $w_R$ ) ile değiştirilmiştir (25,26). Radyasyon ağırlık faktörlerini ( $w_R$ ) türetmede kullanılan RBE değerleri, kanser gelişimi gibi sonlanım noktası olan stokastik etkiler içindir. Kanser tedavisi alan hastalarda tümör kontrolü veya sağlıklı doku toksisitesi gibi deterministik etkiler için olan RBE değerleri kullanılmaz. Alfa parçacıkları için ICRP radyasyon ağırlık faktörü 20'dir. Yalnızca alfa parçacığı ışınlamasının neden olduğu stokastik etkiler için amaçlanan bu değer, hayvan deneylerine ve geçmişteki alfa yayıcı maruziyetlerinin analizine dayanmaktadır. RBE değerlerinin aksine, ağırlık faktörleri doğrudan ölçülen değerler değil, ICRP'nin uzlaşma tavsiyeleridir (27). Yukarıda da bahsedildiği gibi radyonüklid tedavilerde ise RBE'nin 5 alınması önerilmektedir.

#### Sonuç

Alfa parçacıklarının beta parçacıkları veya X/γ ışınlarına göre yüksek LET gibi fiziksel üstünlüklerinin

yanı sıra; doz hızı, fraksiyonasyon ve oksijen varlığından bağımsız hücre tahrip güçleri nedeniyle radyonüklid tedavide gelişen bir kullanım alanı bulması sürpriz olmamıştır. Yeni farmasötikler ve alfa salıcı izotop üretiminin genişlemesi ile alfa radyasyonunun kullanımı da genişleyecektir.

#### Kaynaklar

1. McDevitt MR, Sgouros G, Finn RD, et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1341-1351.
2. Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with 225Actinium and 213Bismuth. *Curr Radiopharm* 2018;11:200-208.
3. Parida GK, Panda RA, Bishnoi K, Agrawal K. Efficacy and Safety of Ac-225 PSMA Radio Ligand Therapy in Metastatic Prostate Cancer. A Systematic Review and Metanalysis. *Med Princ Pract* 2023.
4. Lee DY, Kim YI. Effects of 225Ac-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2022;63:840-846.
5. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. <sup>213</sup>Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2106-2119.
6. Podgorsak EB. *Radiation Physics for Medical Physicists*. 2nd Edition. Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
7. Knoll GF. *Radiation Detection and Measurement*. 4th Edition. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2010.
8. Piroozfar B, Raisali G, Alirezapour B, et al. The effect of 111In radionuclide distance and auger electron energy on indirect induction of DNA double-strand breaks: a Monte Carlo study using Geant4 toolkit. *Int J Radiat Biol* 2018;94:385-393.
9. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, et al. MIRD Pamphlet No. 22 (Abridged): Radiobiology and Dosimetry of α-Particle Emitters for Targeted Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2010;51:311-328.
10. Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM, et al. *The Essential Physics of Medical Imaging*. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
11. Zirkle RE. Some effects of alpha radiation upon plant cells. *J Cell Comp Physiol*. 1932;2:251-274.
12. Goodhead DT, Munson RJ, Thacker J, Cox R. Mutation and inactivation of cultured mammalian cells exposed to beams of accelerated heavy ions. IV. Biophysical interpretation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1980;37:135-167.
13. Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 1985;58:515-528.

14. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. 7th Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
15. Barendsen GW. Modification of radiation damage by fractionation of dose anoxia and chemical protectors in relation to LET. *Ann N Y Acad Sci* 1964;114:96-114.
16. Dale RG, Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:639-645.
17. Holthusen H. Articles on the biology of radiation effects: analysis on nematode eggs. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere.* 1921;187:1-24.
18. Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955;9:539-549.
19. Saha GB. Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine. 4th Edition. New York: Springer; 2013.
20. Barendsen GW, Koot CJ, Van Kersen GR, Bewley DK, Field SB, Parnell CJ. The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1966;10:317-327.
21. Ewing D, Powers EL. Oxygen-dependent sensitization of irradiated cells. In: Meyn RE, Withers HR, editors. *Radiation Biology in Cancer Research.* New York, NY: Raven Press; 1979.
22. Feinendegen LE, McClure JJ. Meeting report: Alpha-emitters for medical therapy Workshop of the United States Department of Energy, Denver, Colorado, May 30-31, 1996. *Radiat Res* 1997;148:195-201.
23. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted  $\alpha$ -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1941-1944.
24. Kratochwil C, Schmidt K, Afshar-Oromieh A, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC: Dosimetry estimate of 213Bismuth-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:31-37.
25. ICRP Publication 60: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*; 1991.
26. ICRP Publication 105: Radiological Protection in Medicine. *Ann ICRP*; 2008.
27. ICRP Publication 92: Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (WR), *Ann ICRP*; 2003.