

SOUHRNÝ PŘEDNÁŠEK

XLII. pracovní den Radiofarmaceutické sekce ČSNM*Konferenční centrum ÚJV, Husinec-Řež*

Dne 22. září 2021 proběhla tradiční odborná akce Radiofarmaceutické sekce České společnosti nukleární medicíny (ČSNM). Po dvou neúspěšných pokusech v loňském roce, způsobenými protiepidemickými opatřeními, se letos podařilo setkání uspořádat, byť pouze v redukovaném, jednodenním formátu.

Konference se konala v prostorách Konferenčního centra ÚJV v Husinci-Řeži. Bohatý odborný program, který přinesl celkem 13 odborných sdělení, si vyslechlo na 55 odborníků z celé republiky.

Během dopoledního bloku jsme se seznámili s padesátiletou historií ONM v Jilemnici očima radiofarmaceuta (Červená L.). Nahlédli jsme do činnosti Centra pokročilého preklinického zobrazování (CAPI) 1. LF UK, kde probíhá preklinický výzkum na malých laboratorních zvířatech s využitím mnoha moderních metod, včetně nukleárně medicínských (Herynek V.). Bc. E. Vysekalová ze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) nás seznámila s procesem stanovení výše a podmínek úhrady individuálně připravovaných radiofarmak a metodiku stanovení přežívání trombocytů pomocí ^{111}In -oxinu přiblížil dr. R. Navrátil z KNM FN Olomouc.

Po obědové pauze jsme měli možnost vyslechnout novinky z výzkumu nových RF. Kolegové z Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Ústavu molekulární a translační medicíny LF UP v Olomouci nás seznámili s přípravou ^{68}Ga -značených peptidů cílených na vaskulární endoteliální růstový faktor (Bárta P.) a s preklinickým hodnocením monoklonální protilátky ^{89}Zr -DFO-ramucirumab pro zobrazení VEGFR2 pozitivních tumorů (Nový Z.). Velmi přínosná byla přehledná pre-

zentace radiofarmak pro zobrazování prostaty z pohledu klinika (Ptáčník V.).

Druhou část odpoledního bloku přednášek zahájil Mgr. F. Zahrádka, který pohovořil o distribuci a přepravě radiofarmak. S nově registrovaným radiofarmakem (Methionin (^{11}C) methyl UJV) nás seznámil Ing. V. Zápotocký z PET centra ÚJV v Řeži. Následovala sdělení týkající se využití specifických léčebných programů v nukleární medicíně (Tichý I.) a praktických zkušeností s přípravou kitového radiofarmaka DMSA (Žilková K.). Velmi pěknou přednášku věnovanou použití radiofarmak s obsahem aktinia (^{225}Ac) a bismuthu (^{213}Bi) pro alfa částicovou terapii si připravili kolegové z fakulty jaderné a fyzikálně inženýrské ČVUT v Praze (Vlk M.). Program byl zakončen sdělením týkajícím se novinek ve vzdělávání farmaceutů a jiných odborných pracovníků v přípravě RF (Žilková K.).

V rámci konference proběhla i plenární schůze RF sekce, na které bylo shrnuta činnost Rady RF sekce v uplynulém tříletém období. Účastníci byli rovněž seznámeni s plány na zbývající část funkčního období, včetně organizace příštích Pracovních dnů RF sekce. Pokud epidemická situace v republice dovolí, těšíme se opět na viděnou koncem května roku 2022 ve Strážnici, tentokrát už v tradičním třídením pojetí.

Děkujeme všem účastníkům za účast a spolupráci. Velký dík patří společnosti ÚJV za poskytnutí krásných prostor a technického zabezpečení Konferenčního centra v Řeži a v neposlední řadě děkujeme i dalším sponzorujícím firmám, bez jejichž finanční podpory by nebylo možné akci uskutečnit.

*Mgr. Igor Tichý
předseda RF sekce ČSNM*

PADESÁTILETÁ HISTORIE ONM V JILEMNICI OČIMA RADIOFARMACEUTA**Hanza J., Červená L., Vodičková J.**

Masarykova městská nemocnice Jilemnice, Oddělení nukleární medicíny
e-mail: lenka.cervena@nemjil.cz

Provoz jilemnického oddělení byl slavnostně zahájen 25. února 1970 přednáškou prof. MUDr. Zdeňka Dienstbiera, DrSc. na téma současného stavu a perspektiv nukleární medicíny. Oddělení bylo založeno jako oddělné pracoviště Ústavu biofyziky a nukleární medicíny FVL UK v Praze a i po osamostatnění řadu let s Ústavem úzce spolupracovalo. Podílelo se i na řadě

výzkumných úkolů, na vývoji nových radiofarmak a jejich zavádění do praxe, např. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dimerkaptosukcinát ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA) tu byl pokusně připraven na základě údajů ze zahraniční literatury, testován, následně v naší republice patentován a prvně použit (1978). Na laboratorních zvířatech tu byly testovány i jiné vyvíjené přípravky jako Tc-DTPA, Tc-S-koloid, Tc-glukonát, In-EDTA apod., byly prováděny srovnávací studie radiofarmak k zobrazení kosterního systému (Tc-PYP, preparáty fy Amersham, MDP z PLR, Rotop z NDR, Diagos).

Složitá byla zpočátku situace se získáváním Mo-Tc generátorů. Pro malé oddělení nebyly poskytovány žádné devizové prostředky, za které by se nakupovaly. Vzhledem k porozumění ÚBNM FVL UK Praha nám byla na-

bídnuta výpomoc formou dovozu jejich použitých čas-
tečně vyzářených generátorů. Tento způsob získávání
radioaktivity jsme praktikovali až do konce sedmdesá-
tých let 20. století. Tehdy i my jsme dostali omezené
devizové prostředky k nákupu generátorů, eventuálně
i jiných zahraničních přípravků.

Velkým impulzem pro zavádění nových radiofarmak
a vyšetřovacích metod na našem ONM byl rok 1975,
kdy byl dán do provozu pohybový gamagraf, který
umožnil zobrazovat rozložení radiofarmak ve sledova-
ném orgánu, a dále pak v roce 1982 pořízení planární
gamakamery maďarské výroby a v roce 1997 dvoude-
tektorové SPECT kamery firmy Picker.

Koncem devadesátých let 20. století nastal postup-
ně rozvoj kitů, což přípravu vyšetřovacích látek značně

zjednodušilo. Rozvoj tohoto způsobu přípravy radio-
farmak postupně vytlačil jejich magistraliter přípravu,
která v posledních 20 letech zcela vymizela.

V roce 2011 se oddělení přestěhovalo do nových,
stávajícím normám uzpůsobených prostor, byla zříze-
na sterilní laboratoř pro přípravu radiofarmak, poříze-
na nová SPECT kamera Symbia Siemens, ergometrické
pracoviště a nové počítačové vybavení.

Rok 2020, pro nás rok padesátiletého výročí, začal v du-
chu plánování oslav, které nám pandemie COVID-19 zne-
možnila, oddělení bylo dokonce téměř 3 měsíce uzavřeno.

Velice si vážíme našich předchůdců, kteří pod vede-
ním prim. MUDr. Karla Kupky dokázali prakticky z niče-
ho vybudovat špičkové výzkumné pracoviště a položit
základy dnešního ONM v Jilemnici.

STANOVENÍ PŘEŽÍVÁNÍ TROMBOCYTŮ POMOCÍ

¹¹¹In-OXINU

Navrátil R., Drymlová J.

Fakultní nemocnice Olomouc, Klinika nukleární
medicíny

e-mail: radek.navratil@fnol.cz

Úvod: Po ukončení dodávek ⁵¹Cr bylo nutné najít ná-
hradní řešení požadavků na stanovení doby přežívání
trombocytů ze strany lékařů.

Metody a materiál: Na KNM Fakultní nemocnice Olo-
mouc je ke značení trombocytů od 04/2019 využíván
¹¹¹In-oxin. Metodika byla převzata ze značení trom-

bocytů pomocí ⁵¹Cr a doplněna dle SPC přípravku
INDIUM(111IN) OXINATE 37MBQ/ML. Pro značení je po-
užíván dárcovský trombokoncentrát připravený Trans-
fuzním oddělením FNOL. Bylo rovněž nutné upravit
metodiku a postup měření krevních vzorků odebra-
ných vyšetřovaným pacientům s ohledem na fyzikální
vlastnosti ¹¹¹In.

Výsledky: Do konce 07/2020 byly ¹¹¹In-trombocyty při-
praveny pro čtyři pacienty. Účinnost značení se pohy-
bovala v rozmezí 83,2–53,26 %.

Diskuze: Účinnost značení trombocytů ¹¹¹In a výsledky
vyšetření se shodují s výsledky, kterých bylo dosahová-
no při použití ⁵¹Cr.

PŘÍPRAVA ⁶⁸Ga-ZNAČENÝCH PEPTIDŮ CÍLENÝCH NA RECEPTOR PRO VASKULÁRNÍ ENDOTELIÁLNÍ RŮSTOVÝ FAKTOR

Bárta P.¹, Kuchařová M.¹, Nový Z.², Petřík M.²,
Bendová K.², Hajdúch M.², Trejtnar F.³

¹Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci
Králové, Katedra biofyziky a fyzikální chemie

²Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta,
Ústav molekulární a translační medicíny

³Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci
Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

e-mail: pavel.barta@faf.cuni.cz

Angiogeneze jako klíčový proces nádorového růstu při-
spívající i k jeho šíření v organismu se stala cílem mnoha
vědeckých týmů ve snaze potlačit nádorové bujení a také
diagnostikovat samotný nádorový proces. Na angioge-
nezi se podílí rodina endoteliálních růstových faktorů
(VEGF) a jejich tyrosinkinázových receptorů VEGFR1
and VEGFR2. VEGF jsou tak jedním z cílů terapie, stej-
ně tak jako jejich receptory, které navíc vzhledem ke
své stálé expresi na příslušných buňkách mohou slou-
žit jako diagnostický nástroj při lokalizaci nádorů. Cíle-
ní VEGFR může být jednak pomocí tyrosinkinázových
inhibitorů, nebo monoklonálních protilátek a v ne-

poslední řadě i pomocí peptidů. Předkládaná studie
se zabývala možností využití dvou VEGF-odvozených
peptidů obsahujících 15 (15mer) a 23 (23mer) amino-
kyselin pro vizualizaci VEGFR-pozitivních nádorů. Oba
peptidy byly značeny pozitronovým zářičem galiem-68
s navazujícím *in vitro* a *in vivo* testováním.

Peptidy 15mer a 23mer byly syntetizovány a konju-
govány s NODAGA-tris(t-Bu ester) s následným radioak-
tivním značením pomocí [⁶⁸Ga]Ga-chloridu. Připravené
radioligandy [⁶⁸Ga]GaNODAGA15mer a [⁶⁸Ga]GaNODA-
GA23mer byly testovány na radiochemickou čistotu
a stabilitu pomocí HPLC s radiometrickou detekcí. Va-
zebná afinita k VEGFR obou radioligandů byla testová-
na *in vitro* na nádorových buňkách lidského glioblasto-
mu (U-87 MG) a buňkách lidského ledvinného nádoru
(A-498). Biodistribuční studie obou peptidů v nenádo-
rových myších byla provedena technikou PET/CT.

In vitro testování afinity pro radioligand [⁶⁸Ga]Ga-
NODAGA23mer bylo charakterizováno celkem silnou
vazbou k VEGFR, kdy hodnoty rovnovážné disociační
konstanty (K_D) byly kolem 100 nM. Nicméně, pro radio-
ligand [⁶⁸Ga]GaNODAGA15mer byly zjištěny hodnoty
 K_D více než 400 nM poukazující na nižší, ale stále dosta-
čující afinitu k receptoru. Biodistribuční studie *in vivo*
zjistila u testovaných myší významnou akumulaci obou

peptidů v ledvinách a močovém měchýři v krátkém čase po jejich aplikaci.

Výsledky ^{68}Ga -značených VEGFR-specifických peptidů 15mer a 23mer demonstrovaly vysoký výtěžek radioaktivního značení bez nutnosti dalšího přečištění radiopreparátů a zároveň potvrdily zachování dostatečné míry vazby na cílový receptor VEGFR *in*

vitro. Rychlý nárůst radioaktivity v ledvinách a močovém měchýři po aplikaci poukazuje na rychlou renální eliminaci a potenciální rychlá clearance z ne-cílových tkání. Oba ^{68}Ga -značené anti-VEGFR peptidy by tak mohly sloužit pro následnou studii na nádorových myších pro přípravu potenciálních radiodiagnostických látek.

PREKLINICKÉ HODNOCENÍ MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY ^{89}Zr -DFO-RAMUCIRUMAB PRO ZOBRAZOVÁNÍ VEGFR2 POZITIVNÍCH TUMORŮ

Nový Z.¹, Janoušek J.², Bárta P.², Petřík M.¹, Bendová K.¹, Hajdúch M.¹, Trejtnar F.²

¹Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, Ústav molekulární a translační medicíny

²Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie
e-mail: novy.zbynek@gmail.com

Úvod: Klíčovým faktorem pro rozvoj všech nádorů je tvorba nových cév – angiogeneze. Tento proces je regulován zejména pomocí vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a jeho cílovými receptory (VEGFR1–4), zvláště pak VEGFR2. Angiogenezi lze blokovat pomocí monoklonální protilátky ramucirumab (RAM), specifické právě pro tento receptor. Naše studie se zaměřila na značení zmíněné protilátky pomocí ^{89}Zr a následné *in vitro/in vivo* testy takto označené protilátky jako potencionálního zobrazovacího agens pro VEGFR2 pozitivní nádory.

Metody: Ramucirumab byl konjugován s bifunkčním chelátorem p-SCN-Bn-deferoxaminem (DFO) a následně označen pomocí ^{89}Zr -Zr-oxalátu. Vazebná afinita ^{89}Zr -Zr-DFO-RAM k VEGFR2 byla zkoumána *in vitro* na prostatické buněčné linii PC-3 a buněčné linii adenokarcinomu vaječníků SK-OV-3. Biodistribuce testované protilátky v myších nádorových modelech (PC-3/SK-OV-3) byla ověřena nejprve pomocí klasické *ex vivo* studie a následně také na základně PET/CT zobrazování.

Výsledky: *In vitro* experimenty prokázaly zachovanou vazebnou afinitu ^{89}Zr -Zr-DFO-RAM k cílovému VEGFR2. *Ex vivo* biodistribuční studie ukázaly akumulaci zkoumané protilátky v nádorech PC-3 a SK-OV-3 v hodnotách $8,7 \pm 0,2$, resp. $12,1 \pm 1,6$ % ID/g. Poměry nádor/krev pro časové body 1, 3 a 6 d p.i. byly 3,9, 5,5 a 5,1 pro PC-3 model, resp. 6,0, 8,0 a 8,8 pro SK-OV-3 model. PET/CT zobrazování potvrdilo vysokou akumulaci ^{89}Zr v nádorech již 24 hodin po aplikaci ^{89}Zr -protilátky.

Závěr: Získané výsledky prokazují, že zkoumaná protilátka ^{89}Zr -Zr-DFO-RAM má potenciál zobrazit VEGFR2 pozitivní nádory *in vivo*.

RADIOFARMAKA PRO ZOBRAZOVÁNÍ KARCINOMU PROSTATY – POHLED KLINIKA

Ptáček V.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav nukleární medicíny
e-mail: vaclav.ptacnik@vfn.cz

V rámci diagnostických algoritmů u pacientů trpících karcinomem prostaty mají v současné klinické praxi scintigrafické metody nezastupitelné místo. V České republice je dnes dostupná široká škála radiofarmak použitelných pro zobrazování karcinomu prostaty.

Rutině jsou využívány ^{99m}Tc značené difosfonáty při scintigrafii skeletu. Ta je doporučována při iniciačním stadiu u pacientů s vysokým rizikem vzdálených metastáz. Alternativou je PET skeletu s Na^{18}F .

Druhou, novější skupinou radiofarmak jsou látky akumulující se v buňkách karcinomu prostaty. Jedná se o ^{18}F -cholin, (^{11}C) cholin, ^{18}F fluciklovin a $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA. Jejich klinické využití je obdobné. Hlavní indikací pro využití všech tří zmíněných radiofarmak je biochemický relaps karcinomu prostaty. Vyšetření se provádí za

účelem lokalizace a zhodnocení charakteru recidivy. Pro optimální nastavení terapie je důležité zejména odlišení lokální recidivy či infiltrace regionálních uzlin od přítomnosti vzdálených metastáz. V případě lokoregionálního postižení je často prováděna záchranná radio-terapie. Pro její plánování jsou následně scintigrafické snímky využívány. Další, méně častou indikací, je staging karcinomu prostaty u pacientů s vysokým rizikem přítomnosti vzdálených metastáz, pokud zvažujeme radikální operaci. V této indikaci je v podmínkách České republiky z formálních důvodů využitelný zejména ^{18}F -cholin.

Z klinického hlediska je významné především, zda má výsledek vyšetření (v případě nukleární medicíny scintigrafie s daným radiofarmakem) dopad na léčebnou strategii, případně, zda přináší prognostické údaje. Tento potenciál mají všechna zmiňovaná radiofarmaka. Z výše zmiňovaných mají nejvyšší senzitivitu a specifitu nízkomolekulární ligandy PSMA. Je tedy u nich nejvyšší pravděpodobnost, že ovlivní další terapeutický postup. Z tohoto důvodu by mělo být jejich užití v závislosti na dostupnosti upřednostňováno.

DISTRIBUCE A PŘEPRAVA RADIOFARMAK V KONTEXTU DISTRIBUCE LÉČIV

Zahrádka F.

KC SOLID, spol. s r.o., Rokycany

e-mail: fanda@kcsolid.cz

Sdělení se věnuje přehledu specifik u distribuce radiofarmak, sestavené na základě mnohaletých zkušeností distributora. Sortiment radiofarmak vyžaduje nejen povinnost splňovat pravidla pro distribuci léčiv (tj. správnou distribuční praxi, v gesci SÚKL), ale také i požadavky vyplývající pro radioaktivní materiál. Jsou to tedy navíc pravidla radiační ochrany a nakládání se zdroji ionizujícího záření (v gesci SÚJB) a dále požadavky pro silniční přepravu nebezpečných věcí (Dohoda ADR).

Léčivé přípravky v podobě radiofarmak mají zpravidla velmi omezenou dobu použitelnosti, což zvyšuje

je nároky na organizaci celého distribučního řetězce, včetně objednávání a průběžných kontrol a spolehlivosti přepravních společností. Samostatným bodem pak je odběr využitých radionuklidových generátorů a jejich předávání zahraničnímu dodavateli.

V případě radiofarmak zpravidla distributor zajišťuje i registrační agendu. Týká se nás tedy komplexní požadavky lékové legislativy (flexibilní dostupnost propouštěcí dokumentace, konkrétní projekty týkající se bezpečnosti – prokázání bezpečnosti kapslí z pohledu BSE-TSE, hodnocení přítomnosti nitrosaminů a samozřejmě rozsáhlá agenda farmakovigilance), z nichž některé jsou pro radiofarmaka neaktuální (označování Braillovým písmem, ochranné prvky), jiné naopak platí také (zvláštní procedura propouštění krevních derivátů).

Ve sdělení jsou prezentovány i konkrétní příklady průvodní dokumentace, značení vozidel i specifické činnosti skladových prostor.

SPECIFICKÝ LÉČEBNÝ PROGRAM A JEHO VYUŽITÍ V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

Tichý I.

Nemocnice Kyjov, Oddělení nukleární medicíny

e-mail: tichy.igor@nemkyj.cz

Úvod: Specifický léčebný program (SpLP) je jedním z nástrojů k zajištění dovozu a použití v ČR neregistrovaného léčivého přípravku. Využívá se v případech mimořádné potřeby, kdy není pro účinnou léčbu pacientů, profylaxi a prevenci nebo stanovení diagnózy dostupný humánní léčivý přípravek registrovaný v ČR.

Metodika: Právní podklad využití vychází z platných znění zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, vyhlášky č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi a vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků. SpLP lze uskutečnit pouze na základě písemného rozhodnutí o udělení souhlasu, který vydává Ministerstvo

zdravotnictví ČR s přihlédnutím ke stanovisku Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Podmínky a náležitosti podání žádosti, včetně potřebných příloh, lze nalézt na webových stránkách zmíněných institucí. Použití SpLP v nukleární medicíně je umocněno nejednoznačným výkladem možnosti použití neregistrovaných radiofarmak, vyplývajícího ze zákona o léčivech. K aktuálnímu datu je v ČR ve skupině diagnostických radiofarmak (V09) schváleno k použití v režimu SpLP pět různých preparátů (vlastních RF nebo neaktivních kitů) a další dva jsou v procesu schvalování.

Závěr: Využití SpLP v případě radiofarmak (vč. radionuklidových generátorů, prekurzorů nebo kitů) neregistrovaných v ČR je po právní stránce nezpochybnitelnou cestou k zajištění jejich dovozu a použití. Nespornou výhodou je také možnost stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady v systému veřejného zdravotního pojištění na základě žádosti po vydání souhlasu s uskutečněním SpLP.

DMSA A FILTRACE

Žilková K., Vicherek P.

Fakultní nemocnice Hradec Králové, Oddělení nukleární medicíny

e-mail: katerina.zilkova@fnhk.cz

Úvod: Přes rutinní používání ^{99m}Tc -DMSA pro statickou scintigrafii ledvin výjimečně dochází u některých pacientů k alteraci biodistribuce ^{99m}Tc -DMSA navzdory vyhovující hodnotám radiochemické čistoty (RChČ). V úvahu přichází přeměna žádoucího $^{99m}\text{Tc(III)}$ -DMSA komplexu na $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA v důsledku alkalizace pH, pravděpodobnější příčinou ale mohou být i interakce *in vivo*. Některá pracoviště mají pozitivní zkušenost s použitím filtrované ^{99m}Tc -DMSA.

Cíl: Zhodnotit vliv filtrace ^{99m}Tc -DMSA připravené z kitu TechneScan DMSATM na RChČ a na výsledné zobrazení.

Diskutovat možné příčiny změny v biodistribuci ^{99m}Tc -DMSA.

Metodika: Kit TechneScan DMSATM jsme rekonstituovali dle pokynů výrobce a následně jsme veškerý obsah filtrovali pomocí 0,22 μm mikrobiálního filtru s polyethylensulfonovou membránou. Stanovili jsme výtěžnost filtrace, RChČ původní a filtrované ^{99m}Tc -DMSA (ITLC-SG, MEK) a následně hodnotili kvalitu scintigrafických snímků. Hledali jsme také lékové interakce v odborných publikacích a článcích.

Výsledky: Provedli jsme celkem jedenáct příprav kitu TechneScan DMSATM s následnou filtrací rekonstituované ^{99m}Tc -DMSA, s průměrným výtěžkem 29,64 % původní aktivity. Filtrovaná ^{99m}Tc -DMSA se svojí RChČ téměř neliší od původní ^{99m}Tc -DMSA (99,00 % vs. 98,48 %), nebyl ale zaznamenán jediný případ alterované biodistribuce.

Z řady interakcí popsaných v literatuře stojí za pozornost možnost ovlivnění acidobazické rovnováhy (uhlíčan sodný, chlorid amonný), dehydratace (mannitol) či snížení filtračního tlaku v ledvinách (ACE inhibitory). Z těch méně známých pak vzbuzují pozornost interakce s doplňky stravy.

Závěr: Přes absenci problémů se zobrazením při použití filtrované ^{99m}Tc -DMSA není zřejmé, zda a jaký je konkrétní přínos filtrace oproti standardnímu postupu

s ohledem na obtíže spojené s touto úpravou (značná ztráta aktivity, vyšší radiační zátěž). Příčiny změn ve vychytávání ^{99m}Tc -DMSA u některých pacientů jsou nejčastěji spojeny s poruchou ledvinové funkce (známá spojitost s vysokým kreatininem). Z těch dalších se poté nabízejí lékové interakce. Vzhledem k tomu, že změny v biodistribuci nebyly nikdy pozorovány plošně, nabízí se jako možné vysvětlení *in vivo* interakce u konkrétních pacientů.

AKTINIUM-225 A BISMUTH-213 V SOUČASNÉ KLINICKÉ PRAXI

Vlk M., Kozempel J.

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská

e-mail: martin.vlk@jfifi.cvut.cz

V poslední dekádě pronikají do klinické praxe radionuklidy přeměňující se několika emisemi α - a β -částic, např. ^{223}Ra nebo ^{225}Ac . Takovéto radionuklidy označujeme jako tzv. *in vivo* generátory. Rozpadový řetězec by neměl obsahovat dceřiné radionuklidy s delším poločasem rozpadu, aby nedocházelo ke zbytečné radiační zátěži. V porovnání s beta zářiči, jež jsou v terapii využívány podstatně delší dobu, je hmotnost emitovaných α -částic asi 7000krát větší než β -částic. Zároveň je energie α -částic 10–30krát větší než β -částic: α typicky 4–8 MeV a β cca 0,2–2,25 MeV. Lineární přenos energie LET α -částic je cca 100krát větší než β -částic. U α -částic o energiích 4–8 MeV činí LET v tkáni cca 100 keV/ μm , ke konci dráhy v Braggově maximu se může lokálně zvyšovat až na 300 keV/ μm . U β -částic typických energií stovky keV je LET jen cca 0,2 keV/ μm . Nicméně efektivní dosah α -částic v tkáni je podstatně kratší než β -částic. U α dolet činí cca dva až pět buněčných průměrů, u β stovky buněčných průměrů.

Aktinium-225 ($T_{1/2}$ 10 dní, α 5,8 MeV) a jeho dceřiný radionuklid ^{213}Bi ($T_{1/2}$ 45 min, α 5,8 MeV (2,1 %), β 1,4 MeV (98 %)) jsou studovány v rámci několika klinických studií i preklinického výzkumu. Součástí řady studií je i využití $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ generátoru, který je eluován smě-

sí 0,1 M HCl/0,1 M NaI s elučnicí výtěžkem ^{213}Bi 76 % s kontaminací ^{225}Ac menší než 0,2 ppm. Řada protilátek značených ^{213}Bi , např. rituximab, HuM195mAb, Substance P, 9.2.27mAb, postoupila do fáze 1. a 2. klinického hodnocení vůči leukemii, melanomu, gliomu. Cílem 1. fáze je stanovení a ověření maximální tolerované dávky MTD a určení parametrů podstatných pro aplikaci, zejména sledování hladiny hemoglobinu, leukocytů, PLT, bilirubinu, albuminu a hodnoty GFR. V klinické studii zaměřené na terapii neuroendokrinních tumorů (SSTR) byl ^{225}Ac -DOTATATE podáván v osmitýdenních cyklech, kdy bylo pacientům podáváno 100 kBq/kg tělesné váhy, přičemž byla podána kumulativní dávka 55,500 kBq. Před každým cyklem terapie ^{225}Ac -DOTATATE byly dokumentovány kompletní krevní obraz (CBC), testy funkce ledvin (KFT), rychlost glomerulární filtrace (GFR), jaterní testy (LFT) a nádorový marker plazmatického chromograninu A (CgA). Během terapie byla podávána směs aminokyselin lysinu a argininu jako v případě terapie ^{177}Lu -DOTATATE. V terapii mCRP byl využíván ^{225}Ac -PSMA, který byl podáván ve třech až čtyřech cyklech, vždy s aktivitou 8–10 MBq. Zároveň byla studována i kombinovaná terapie využívající ^{225}Ac a ^{177}Lu , kdy bylo podáváno ^{225}Ac -PSMA-617 o aktivitě 4,4 MBq (58 kBq/kg tělesné váhy) a ^{177}Lu -PSMA-617 o aktivitě 6,0 GBq, přičemž tandemová terapie byla podána po terapii ^{177}Lu .

Studie a výpočty *in vitro* demonstrují základní principy alfa terapie, kdy α -částice mají vysokou specifickou energii a krátký dosah, což znamená, že pro účinné zabíjení rakovinných buněk musí být správně vektorizovány.