

## SOUHRNY 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 vyleschlo 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  $^{111}\text{In}$ -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  $^{68}\text{Ga}$ -značených peptidů cílených na vaskulární endoteliální růstový faktor (Bárta P.) a s preklinickým hodnocením monoklonální protilátky  $^{89}\text{Zr}$ -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 ( $^{11}\text{C}$ ) 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 ( $^{225}\text{Ac}$ ) a bismuthu ( $^{213}\text{Bi}$ ) 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 třídenním 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 sedmdes-  
átých 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

### <sup>111</sup>In-OXINU

Navrátil R., Drymlová J.

Fakultní nemocnice Olomouc, Klinika nukleární  
medicíny

e-mail: radek.navratil@fnol.cz

**Úvod:** Po ukončení dodávek <sup>51</sup>Cr 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  
<sup>111</sup>In-oxin. Metodika byla převzata ze značení trom-

bocytů pomocí <sup>51</sup>Cr 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  
metodikou a postup měření krevních vzorků odebra-  
ných vyšetřovaným pacientům s ohledem na fyzikální  
vlastnosti <sup>111</sup>In.

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

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

## PŘÍPRAVA <sup>68</sup>Ga-ZNAČENÝCH PEPTIDŮ CÍLENÝCH NA RECEPTOR PRO VASKULÁRNÍ ENDOTELIÁLNÍ RŮSTOVÝ FAKTOR

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

<sup>1</sup>Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci  
Králové, Katedra biofyziky a fyzikální chemie

<sup>2</sup>Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta,  
Ústav molekulární a translační medicíny

<sup>3</sup>Univerzita 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 [<sup>68</sup>Ga]Ga-chloridu. Připravené  
radioligandy [<sup>68</sup>Ga]GaNODAGA15mer a [<sup>68</sup>Ga]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 [<sup>68</sup>Ga]Ga-  
NODAGA23mer bylo charakterizováno celkem silnou  
vazbou k VEGFR, kdy hodnoty rovnovážné disociační  
konstanty ( $K_D$ ) byly kolem 100 nM. Nicméně, pro radio-  
ligand [<sup>68</sup>Ga]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  $^{68}\text{Ga}$ -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  $^{68}\text{Ga}$ -značené anti-VEGFR peptidy by tak mohly sloužit pro následnou studii na nádorových myších pro přípravu potenciálních radiodiagnostických látek.

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

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

<sup>1</sup>Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, Ústav molekulární a translační medicíny

<sup>2</sup>Univerzita 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  $^{89}\text{Zr}$  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  $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-oxalátu. Vazebná afinita  $^{89}\text{Zr}$ ]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  $^{89}\text{Zr}$ ]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  $^{89}\text{Zr}$  v nádorech již 24 hodin po aplikaci  $^{89}\text{Zr}$ -protilátky.

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

## RADIOFARMAKA PRO ZOBRAZOVÁNÍ KARCINOMU PROSTATY – POHLED KLINIKA

Ptáčnick 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  $^{99m}\text{Tc}$  značené difosfonáty **při scintigrafii skeletu. Ta je doporučována při iniciálním stadiu** u pacientů s vysokým rizikem vzdálených metastáz. Alternativou je PET skeletu s  $\text{Na}^{18}\text{F}$ .

Druhou, novější skupinou radiofarmak jsou látky akumulující se v buňkách karcinomu prostaty. Jedná se o  $^{18}\text{F}$ -cholin, ( $^{11}\text{C}$ )cholin,  $^{18}\text{F}$ ]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  $^{18}\text{F}$ -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, vyplývajících 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  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA pro statickou scintigrafií ledvin výjimečně dochází u některých pacientů k alteraci biodistribuce  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA.

**Cíl:** Zhodnotit vliv filtrace  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA připravené z kitu TechneScan DMSA<sup>TM</sup> na RChČ a na výsledné zobrazení.

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

**Metodika:** Kit TechneScan DMSA<sup>TM</sup> jsme rekonstituovali dle pokynů výrobce a následně jsme veškerý obsah filtrovali pomocí 0,22  $\mu\text{m}$  mikrobiálního filtru s polyethylensulfonovou membránou. Stanovili jsme výtěžnost filtrace, RChČ původní a filtrované  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA (ITLC-SG, MEK) a následně hodnotili kvalitu scintigrafických snímků. Hledali jsme také lékové interakce v odborných publikacích a článkách.

**Výsledky:** Provedli jsme celkem jedenáct příprav kitu TechneScan DMSA<sup>TM</sup> s následnou filtrací rekonstituované  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA, s průměrným výtěžkem 29,64 % původní aktivity. Filtrovaná  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA se svojí RChČ téměř neliší od původní  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA u některých pacientů jsou nejčastěji spojeny s poruchou ledvinné 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  $\alpha$ - a  $\beta$ -částic, např.  $^{223}\text{Ra}$  nebo  $^{225}\text{Ac}$ . 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  $\alpha$ -částic asi 7000krát větší než  $\beta$ -částic. Zároveň je energie  $\alpha$ -částic 10–30krát větší než  $\beta$ -částic:  $\alpha$  typicky 4–8 MeV a  $\beta$  cca 0,2–2,25 MeV. Lineární přenos energie LET  $\alpha$ -částic je cca 100krát větší než  $\beta$ -částic. U  $\alpha$ -částic o energiích 4–8 MeV činí LET v tkáni cca 100 keV/ $\mu\text{m}$ , ke konci dráhy v Braggově maximu se může lokálně zvyšovat až na 300 keV/ $\mu\text{m}$ . U  $\beta$ -částic typických energií stovky keV je LET jen cca 0,2 keV/ $\mu\text{m}$ . Nicméně efektivní dosah  $\alpha$ -částic v tkáni je podstatně kratší než  $\beta$ -částic. U  $\alpha$  dolet činí cca dva až pět buněčných průměrů, u  $\beta$  stovky buněčných průměrů.

Aktinium-225 ( $T_{1/2}$  10 dní,  $\alpha$  5,8 MeV) a jeho dceřiný radionuklid  $^{213}\text{Bi}$  ( $T_{1/2}$  45 min,  $\alpha$  5,8 MeV (2,1 %),  $\beta$  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  $^{213}\text{Bi}$  76 % s kontaminací  $^{225}\text{Ac}$  menší než 0,2 ppm. Řada protilátek značených  $^{213}\text{Bi}$ , 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  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE podáván v osmítýdenních cyklech, kdy bylo pacientům podáváno 100 kBq/kg tělesné váhy, přičemž byla podána kumulativní dávka 55,500 kBq. Před každým cyklem terapie  $^{225}\text{Ac}$ -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  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. V terapii mCRP byl využíván  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA, který byl podáván ve třech až čtyřech cyklech, vždy s aktivitou 8–10 MBq. Zároveň byla studována i kombinovaná terapie využívající  $^{225}\text{Ac}$  a  $^{177}\text{Lu}$ , kdy bylo podáváno  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 o aktivitě 4,4 MBq (58 kBq/kg tělesné váhy) a  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 o aktivitě 6,0 GBq, přičemž tandemová terapie byla podána po terapii  $^{177}\text{Lu}$ .

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