

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 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}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 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 částečně vyzářených generátorů. Tento způsob získávání radioaktivity jsme praktikovali až do konce sedmdesátých 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 sledovaném orgánu, a dále pak v roce 1982 pořízení planární gamakamery maďarské výroby a v roce 1997 dvoudektorové SPECT kamery firmy Picker.

Koncem devadesátých let 20. století nastal postupně rozvoj kitů, což přípravu vyšetřovacích látek značně

zjednodušilo. Rozvoj tohoto způsobu přípravy radiofarmak 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 zřízena sterilní laboratoř pro přípravu radiofarmak, pořízena nová SPECT kamera Symbia Siemens, ergometrické pracoviště a nové počítačové vybavení.

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

Velice si vážíme našich předchůdců, kteří pod vedením prim. MUDr. Karla Kupky dokázali prakticky z ničeho vybudovat špičkové výzkumné pracoviště a položili 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 náhradní řešení požadavků na stanovení doby přežívání trombocytů ze strany lékařů.

Metody a materiál: Na KNM Fakultní nemocnice Olomouc 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 používán dárcovský trombokoncentrát připravený Transfuzním oddělením FNOL. Bylo rovněž nutné upravit metodiku a postup měření krevních vzorků odebraných vyšetřovaným pacientům s ohledem na fyzikální vlastnosti ¹¹¹In.

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

Diskuze: Účinnost značení trombocytů ¹¹¹In a výsledky vyšetření se shodují s výsledky, kterých bylo dosaženo 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 přispívající i k jeho šíření v organismu se stala cílem mnoha vědeckých týmů ve snaze potlačit nádorové bujení a také diagnostikovat samotný nádorový proces. Na angiogenezi se podílí rodina endoteliálních růstových faktorů (VEGF) a jejich tyrosinkinázových receptorů VEGFR1 and VEGFR2. VEGF jsou tak jedním z cílů terapie, stejně tak jako jejich receptory, které navíc vzhledem ke své stálé expresi na příslušných buňkách mohou sloužit jako diagnostický nástroj při lokalizaci nádorů. Cílení 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) aminokyselin 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 konjugovány s NODAGA-tris(t-Bu ester) s následným radioaktivním značením pomocí [⁶⁸Ga]Ga-chloridu. Připravené radioligandy [⁶⁸Ga]GaNODAGA15mer a [⁶⁸Ga]GaNODAGA23mer byly testovány na radiochemickou čistotu a stabilitu pomocí HPLC s radiometrickou detekcí. Vazebná afinita k VEGFR obou radioligandů byla testována *in vitro* na nádorových buňkách lidského glioblastomu (U-87 MG) a buňkách lidského ledvinného nádoru (A-498). Biodistribuční studie obou peptidů v nenádorových myších byla provedena technikou PET/CT.

In vitro testování afinity pro radioligand [⁶⁸Ga]GaNODAGA23mer bylo charakterizováno celkem silnou vazbou k VEGFR, kdy hodnoty rovnovážné disociační konstanty (K_D) byly kolem 100 nM. Nicméně, pro radioligand [⁶⁸Ga]GaNODAGA15mer byly zjištěny hodnoty K_D více než 400 nM poukazující na nižší, ale stále dostatečnou 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

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}Tc značené difosfonáty **při scintigrafii skeletu. Ta je doporučována při iniciálním 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 lékárenské 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}Tc -DMSA pro statickou scintigrafií 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 článkách.

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 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 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 osmítýdenních 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.