Farmacie_3.2015:Farmacie 4-012 7.7.2015 8:44 Stránka 100
proLékaře.cz | 3.11.2025

SOUHRNY PŘEDNÁŠEK

XXXVII. pracovní dny Radiofarmaceutické sekce

České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP

Brno, 27. až 29. května 2015

Pracovní dny pořádala Radiofarmaceutická sekce České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP spolu s klinikou nukleární medicíny Fakultní nemocnice Brno. Jednání bylo zaměřeno na oblast radiofarmak pro diagnostiku a terapii z hlediska jejich výzkumu, vývoje, výroby, přípravy a klinického použití ve zdravotnických zařízeních. Odborný program zahrnoval i problematiku kontrolních metod radiofarmak a značených sloučenin a zabýval se i otázkami radiační ochrany pracovníků při přípravě radiofarmak a v nukleární medicíně.

Pracovních dnů se zúčastnilo 93 odborníků z České a Slovenské republiky z pracovišť nukleární medicíny zdravotnických zařízení zabývajících se přípravou, kontrolou a aplikací radiofarmak pro diagnostiku a terapii, dále z pracovišť výzkumu, vývoje, výroby a distribuce radioaktivních léčiv, z akademických pracovišť a z oblasti státní správy.

V průběhu pracovních dní odeznělo 25 přednášek zaměřených na uvedenou problematiku rozdělenou do devíti tematických bloků a šest odborných prezentací firem, které rovněž vystavovaly nabídku sortimentu jednotlivých radiofarmak, měřících přístrojů a zařízení pro manipulaci s radioaktivními látkami. Abstrakta přednášek, která zde zveřejňujeme, jsou rovněž dostupná na internetových stránkách www.csnm.cz

doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD.

RADIAČNÍ OCHRANA, REGULAČNÍ POŽADAVKY

ORGANIZACE RADIAČNÍ OCHRANY VE FN BRNO

ŠTĚPÁN J.
Klinika nukleární medicíny LF MU a FN, Brno
e-mail: jirs@sci.muni.cz

Radiační ochrana je systém technických a organizačních opatření k omezení ozáření fyzických osob (pacienti, zaměstnanci) a k ochraně životního prostředí. Od roku 2014 zajišťuje organizačně radiační ochranu ve FN Brno oddělení pro radiační dohled – ORD, které dbá na to, aby byl radiační dohled v rámci celé FN Brno v souladu se zákonem č. 18/1997 Sb., atomový zákon a vyhláškou SÚJB č. 307/2002 Sb., o radiační ochraně v platném znění. V příspěvku je popsána organizační struktura radiační ochrany ve FN Brno, schéma radiační ochrany ve FN Brno zahrnující jednotlivé útvary, které nakládají se zdroji ionizujícího záření, činnosti jednotlivých pracovníků ORD, evidenční činnost ORD a rozvoj radiační ochrany ve FN Brno. Radiační dohled ve FN Brno je z části zajišťován smluvní firmou VF, a.s. a z části zaměstnanci ORD. Zastřešující úlohu má vedoucí ORD, který je současně zmocněncem FN Brno pověřeným zastupováním FN Brno ve styku se SÚJB. Pod něj spadají z hlediska radiační ochrany jednotlivé dohlížející osoby nad radiační ochranou, osoby s přímou odpovědností za zajištění radiační ochrany na jednotlivých útvarech FN Brno, referent pro radiační ochranu a dohled (zástupce vedoucího ORD) a radiologický fyzik.

ORD se za dobu své činnosti osvědčilo a umožnilo, aby byl systém radiační ochrany ve svém rozhodování nezávislý na organizační struktuře medicínských útvarů FN Brno a aby byl centrálně plánován rozvoj radiační ochrany ve FN Brno.

Celý příspěvek bude dostupný na internetu: *www.sci.muni.cz/~jirs/technology/ORD.pdf*

MONITOROVÁNÍ VELIČIN DŮLEŽITÝCH Z HLEDISKA SPRÁVNÉ LÉKÁRENSKÉ PRAXE A RADIAČNÍ OCHRANY PŘI PŘÍPRAVĚ A POUŽÍVÁNÍ RADIOFARMAK

ŠTĚPÁN J.
Klinika nukleární medicíny LF MU a FN, Brno
e-mail: jirs@sci.muni.cz

V příspěvku je popsáno využití univerzálního monitorovacího systému UMS firmy CUTTER Systems spol. s r.o. pro kontinuální monitorování veličin pracovního prostředí především úseku přípravy radiofarmak KNM FN Brno. Z hlediska nakládání s léčivy je monitorována teplota (i v lednicích), z hlediska správné funkčnosti čistých prostor je monitorován přetlak mezi místnostmi, z hlediska radiační ochrany je monitorován příkon dávkového ekvivalentu, navíc je jako nepovinný parametr monitorována na několika místech relativní vlhkost vzduchu. Zaznamenávání uvedených veličin vychází

Farmacie_3.2015:Farmacie 4-012 7.7.2015 8:44 Stránka 101
proLékaře.cz | 3.11.2025

z vyhlášky č. 84/2008 Sb. o správné lékárenské praxi, pokynu SÚKL pro výrobu léčiv „VYR-36 Čisté prostory" aplikovaného v přiměřené míře na přípravu léčiv a vyhlášky č. 307/2002 Sb. o radiační ochraně v platném znění. Navíc je monitorována teplota ve skladu radioaktivních odpadů (vymírací místnosti), kde je uložen infekční odpad, který musí být skladován při teplotě maximálně 8 °C (vyhláška č. 306/2012 Sb. o podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče). Systém umožňuje sledování aktuálních hodnot všech monitorovaných veličin v reálném čase na všech 15 monitorovacích místech a teplot v pěti lednicích. Zobrazována jsou rovněž napětí baterií jednotlivých čidel a napětí na Geiger-Müllerových trubicích. Zobrazení je možné v tabulkové i v grafické podobě na okně s plánkem pracoviště. U každé veličiny příslušného čidla se dá nastavit provozní a tolerovaný rozsah a v případě překročení tolerovaného rozsahu nebo dlouhodobějšího překročení provozního rozsahu je spuštěn alarm, který se zobrazí graficky na obrazovce počítače, a je spuštěna zvuková signalizace na počítači. Systém umožňuje grafické výstupy veličin v rámci jednoho dne a tisk protokolů v rámci delšího časového období, např. 1 měsíce. Tyto protokoly mohou být zakládány a předkládány kontrolním orgánům (SÚKL, SÚJB). Výhodou systému je jeho flexibilita – všechna čidla jsou bezdrátová – nemusí se zavádět kabeláž a v případě potřeby rozšíření systému je možné přidat v podstatě libovolný počet dalších čidel bez nutnosti sekání do zdí nebo lištování. Systém se osvědčil a výstupy z něj jsou akceptovány kontrolními orgány v rámci pravidelných inspekcí. Celý příspěvek bude dostupný na internetu: *www.sci.muni.cz/~jirs/technology/UMS.pdf*

PŘÍPRAVA NOVÉHO ATOMOVÉHO ZÁKONA

PAŠKOVÁ Z.
Státní úřad pro jadernou bezpečnost
e-mail: zuzana.paskova@sujb.cz

Státní úřad pro jadernou bezpečnost připravuje od roku 2011 novelu „atomového" zákona. Důvodů ke změnám je několik: technologický vývoj, zkušenosti z předchozích úprav, nové doporučení ICRP a nová Direktiva EU v oblasti radiační ochrany, změna legislativně technických požadavků a příprava nového jaderného zdroje. V současné době se v oblasti ozáření uvažují dvě situace: činnost a zásah. Podle nového doporučení ICRP jsou uvažovány tři expoziční situace: plánovaná, existující a nehodová, k nim budou vztahovány legislativní požadavky na zajištění radiační ochrany. Novela atomového zákona připravuje některé procesní změny. Současně je třeba implementovat novou Direktivu EU, která sebou nese některé požadavky, které dosud nebyly v oblasti využívání zdrojů ošetřeny. V současné době je připraveno paragrafové znění, SÚJB připravuje prováděcí předpisy – vyhlášky. Předpokládá se účinnost nového zákona od poloviny roku 2016.

REGULAČNÍ POŽADAVKY

JONÁŠOVÁ A., HOVORKOVÁ A., NIKLÍČKOVÁ E., STEFFLOVÁ T.
Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha
e-mail: aneta.hovorkova@sukl.cz

Seznámení s novinkami a připomenutí současných platných legislativních požadavků: problematika SVP a přípravy v lékárnách; klinická hodnocení; specifické léčebné programy; lékopisné články; nové nařízení č. 536/2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES.

PRAKTICKÉ POZNATKY Z INSPEKCÍ SÚKL NA PRACOVIŠTÍCH PŘÍPRAVY A KONTROLY RADIOFARMAK

ZAHRÁDKA F.[1], MATĚJŮ M.[2], KOPECKÁ K.[1]
[1]Oddělení nukleární medicíny Oblastní nemocnice Příbram
[2]Klinika nukleární medicíny FN Královské Vinohrady, Praha
e-mail: fanda@kcsolid.cz

V našem sdělení bychom rádi předali naše zkušenosti z inspekcí Státního ústavu pro kontrolu léčiv, které byly v minulosti realizovány na uvedených pracovištích. Nejedná se o podrobný či zevrubný popis ani o plošný souhrn všech požadavků. Cílem je upozornit kolegy na možné problémové či zanedbávané body, přestože většina z požadavků je již dobře známa a řada z nich také závisí na konkrétním výkladu závazných právních norem konkrétními inspektory SÚKL.

Pro zajištění správné praxe při přípravě a kontrole radiofarmak, a tedy bezproblémového průběhu inspekcí je nutné zcela zásadně vycházet ze zdravotnické a lékové legislativy. Jedná se především o Zákon č. 378/2007 Sb. (o léčivech) a Vyhlášku č. 84/2008 Sb. (o správné lékárenské praxi), v platném znění.

V našem kontextu Zákon například uvádí potřebné definice pojmů, vymezuje výkon státní správy, určuje obecné požadavky na používání léčivých přípravků (registrace, podmínky použití neregistrovaných přípravků, výdej apod.) a jejich přípravu (mj. definice úpravy/přípravy), dále předepisuje požadavky na způsobilost osob zacházejících s léčivy, včetně kvalifikačních předpokladů odpovědné osoby pro přípravu radiofarmak. Vyhláška určuje podrobněji požadavky jednak specifické pro radiofarmaka („Část třetí" Vyhlášky: příprava, kontrola, označování připravených radiofarmak, dokumentace), jednak všeobecné pro přípravu léčivých přípravků (prostory, uchovávání léčivých přípravků, dokumentace). Tyto všeobecné zásady správné lékárenské praxe je nutné přiměřeně dodržovat i pro oblast přípravy a kontroly radiofarmak!

Předmětem inspekcí bývají dále i související činnosti (aspekty metrologické a částečně aspekty radiační ochrany – oboje předpokládá součinnost s dohlížející osobou a pravděpodobně též s radiologickým fyzikem pracoviště).

Farmacie_3.2015:Farmacie 4-012 7.7.2015 8:44 Stránka 102
proLékaře.cz | 3.11.2025

TERAPIE

RADIUM-223: PŘÍPRAVA, FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI A POUŽITÍ V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ K RADIOISOTOPOVÉ TERAPII

ULLMANN V., PEKÁREK J., KOLÁČEK M., KRAFT O.
Klinika nukleární medicíny FN Ostrava
e-mail: vojtech.ullmann@fno.cz

Radium je důležitý radioaktivní prvek, těsně související s historií objevování radioaktivity na počátku 20. století. V přírodě se ve stopovém množství vyskytují čtyři izotopy radia: ^{228}Ra ($T_{1/2}$ = 5,75 let) a ^{224}Ra ($T_{1/2}$ = 3,64 dne) z thoriové rozpadové řady, ^{223}Ra ($T_{1/2}$ = 11,4 dne) z uran-aktiniové řady a ^{226}Ra ($T_{1/2}$ = 1622 let) z uran-radiové rozpadové řady.

Nejznámějším a nejdůležitějším isotopem radia je ^{226}Ra. Jeden gram tohoto radia dlouhou dobu sloužil jako etalon dřívější jednotky aktivity 1 Ci. Radiofory ^{226}Ra se mnoho let používaly v brachyradioterapii s ručním zaváděním, což bylo spojeno s vysokou radiační zátěží aplikujících pracovníků. Nyní je radium v brachyterapii nahrazeno především iridiem ^{192}Ir s automatickým zaváděním systémem afterloading.

Pro biologicky cílenou radionuklidovou terapii našel uplatnění isotop radia ^{223}Ra. Připravuje se uměle ozařováním radia-226 neutrony za vzniku radia-227: ^{226}Ra(n, γ)^{227}Ra, s následnou přeměnou beta$^-$-radioaktivitou ^{227}Ra(β^-, $T_{1/2}$ = 41 min) $\rightarrow^{227}$Ac na aktinium-227, které se s poločasem 21,8 let přes thorium-227 přeměňuje na výsledné radium-223: ^{227}Ac(β^-, $T_{1/2}$ = 21,8 let) $\rightarrow^{227}$Th(α, $T_{1/2}$= 18,7 dne) $\rightarrow^{223}$Ra. Vzhledem k dlouhému poločasu aktinia-227 lze ^{223}Ra průběžně získávat elucí z ^{227}Ac/^{223}Ra generátoru.

Jak je typické pro těžké nuklidy uranové skupiny (a vyšší), ^{223}Ra se přeměňuje celou rozpadovou řadou**:** ^{223}Ra(11,4 d; α) $\rightarrow^{219}$Rn(4 s; α) $\rightarrow^{215}$Po(1,8 ms; α) $\rightarrow^{211}$Pb(36,1 min; β^-) $\rightarrow^{211}$Bi(2,2 min; α) $\rightarrow^{207}$Tl (4,8 min; β^-) $\rightarrow^{207}$Pb(stab.). Při jedné úplné radioaktivní přeměně jádra ^{223}Ra v celé rozpadové řadě až na stabilní ^{207}Pb se uvolní celková jaderná energie Q = 29,986 MeV, která je z asi 95 % odnášena čtyřmi α-částicemi, z 3 % elektrony beta + neutriny a z asi 1 % fotony gama a X-záření.

U radia ^{223}Ra a dceřiných produktů rozpadové řady je využíváno především emitované α-záření o energiích 5,4–7,4 MeV (celkem 4 α-částice/1 přeměnu ^{223}Ra) v nukleární medicíně pro radioisotopovou terapii kostních metastáz, které se často vyskytují u karcinomu prsu a prostaty. Elektrony β mají jen zanedbatelný význam. Radium má chemické a biologické chování podobné vápníku, takže se ^{223}Ra akumuluje v metabolicky aktivní kostní tkáni v krystalcích hydroxyapatitu. Vychytává se proto v kostních metastázách se zvýšenou osteoblastickou aktivitou.

Záření ^{223}Ra a jeho dceřiných nuklidů se při terapii prakticky neuplatňuje, ale může být využito pro gamagrafické monitorování distribuce radiofarmaka v organismu. Pozitivní význam poměrně značného zastoupení záření γ spočívá rovněž v možnosti snadného měření aktivity preparátů ^{223}Ra v běžných měřičích aktivity s ionizační komorou, za použití příslušné kalibrace γ-konstanty.

Provedli jsme podrobná spektrometrická měření záření γ pomocí scintilačního NaI(Tl) a polovodičového HPGE detektoru, spojeného s mnohokanálovým analyzátorem (Canberra Packard Genie2000). V přednášce jsou demonstrována naměřená spektra ^{226}Ra a ^{223}Ra. Dále diskutujeme fyzikální a radiobiologické faktory při biologicky cílené radionuklidové terapii.

Více informací na:
http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika4.htm
http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#RadionuklTerapie

---

PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI S APLIKACÍ ^{223}Ra-XOFIGO

HOLÍKOVÁ H.
KNM LF MU a FN, Brno
e-mail: hanaholik@seznam.cz

Přípravek Xofigo je indikován k léčbě dospělých mužů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.

Aplikovaná aktivita je 50 kBq na kilogram tělesné hmotnosti ve 4 týdenních intervalech. Je podáváno 6 injekcí přípravku Xofigo.

Aplikujeme přísně intravenózně přes i.v. kanylu, a to velmi pomalu. V současné době máme čtyři pacienty k aplikacím, z čehož u jednoho z nich již byla léčebná aplikace ukončena.

Karcinom prostaty je nejčastějším onkologickým onemocněním mužů u nás. Přestože nárůst úmrtnosti na toto onemocnění není zdaleka tak rychlý – spíše je v posledních letech neměnný, v porovnání s jeho incidencí, je třetí nejčastější příčinnou úmrtí na zhoubný nádor u mužů v České republice.

ZNAČENÉ NANO-HYDROXYAPATITY DOPOVANÉ FOSFONOVÝMI LIGANDY ^{223}Ra A ^{99m}Tc

MIČOLOVÁ P., SAKMÁR M., MÁLKOVÁ E., VLK M., KOZEMPEL J.
ČVUT, FJFI, Katedra jaderné chemie, Praha
e-mail: petra.micolova@fjfi.cvut.cz

Cíl: Cílem studie byla syntéza bis-fosfonových ligandů vhodných k přípravě konjugátů s nano-hydroxyapatitem (nHAp) a jejich následné značení pomocí ^{223}Ra a ^{99m}Tc potenciálně využitelných pro lepší cílení v terapii a diagnostice kostních metastáz.

Materiál a metoda: Použití bis-fosfonových ligandů jako např. methylendifosfonové kyseliny (MDP) je na klinikách nukleární medicíny již běžnou praxí. Ligandy značené ^{99m}Tc našly své využití při scintigrafickém zobrazení skeletu. Hydroxyapatit je využíván v řadě medicínských aplikací, např. pro regeneraci kostí, či k jejich náhradám. Kondenzační reakcí odpovídající alkyl-diamino sloučeniny s kyselinou fosforitou a formaldehydem byly získány kyseliny ethylendiamintetramethylenfosfonová (EDTMP), propylendiamin-tet-

Farmacie_3.2015:Farmacie 4-012 7.7.2015 8:44 Stránka 103
proLékaře.cz | 3.11.2025

ramethylenfosfonová (PDTMP), cyklohex-1,2-diyldiamin-tetramethylenfosfonová (CDTMP) a fenylen-1,2--diyldiamin-tetramethylenfosfonová (PhDTMP). Konjugáty nHAp s bis-fosfonovými ligandy byly připraveny spolusrážením roztoků $(NH_4)_2HPO_4$ s ligandem (v poměru 10 : 1) a $Ca(NO_3).2H_2O$ při pH 10–11 za laboratorní teploty. Byly studovány podmínky jejich přípravy a rovněž podmínky přípravy značených konjugátů. Jako zdroj ^{223}Ra byl používán generátor ^{227}Ac/^{227}Th/^{223}Ra, připravený na FJFI ČVUT. Jako zdroj ^{99m}Tc byl používán generátor DRYTEC™ (GE Healthcare Ltd.). Připravené konjugáty byly dispergovány ve fyziologickém roztoku a následně inkubovány s eluátem z generátorů ^{223}Ra nebo ^{99m}Tc. K reakční směsi značené ^{99m}Tc byl před přídavkem eluátu přidán roztok $SnCl_2$.

Výsledky: Bis-fosfonové ligandy byly získány s výtěžky 60–70 % a byly charakterizovány pomocí spektrálních dat. Výtěžky značení konjugátů nHAp s bis-fosfonovými ligandy s ^{99m}Tc se pohybovaly v rozmezí od 40 do 90 % v závislosti na typu daného ligandu. U sérií ^{223}Ra-nHAp-lingandu probíhaly studie přípravy a optimalizace reakčních podmínek, kdy bylo dosaženo srovnatelných výsledků jako v předchozím případě.

Závěr: Byla připravena a charakterizována série bis-fosfonových ligandů. Získané ligandy byly dále použity pro studium přípravy ^{99m}Tc a ^{223}Ra značených konjugátů s nHAp, které byly získány s výtěžky značení v rozmezí 40–90 %.

AKTUÁLNÍ TÉMA – RAKOVINA PRSU

MOŠA M.[1], KOCUROVÁ V.[2]
[1]Ústav nukleární medicíny, VFN v Praze
[2]Ústav jaderné fyziky AVČR, Husinec-Řež
e-mail: mosa@mbph.cz

Karcinom prsu (mammakarcinom) je maligní nádorové onemocnění prsu, postihující v naprosté většině případů ženy. Muži tvoří cca 1 % postižených.

Největší incidence karcinomu prsu je zaznamenávána ve vyspělých zemích. Za rostoucím počtem případů však může být i zlepšená diagnostika a zvýšené obavy. V roce 2013 byla rakovina prsu nově diagnostikována u 57 mužů a u 5991 žen, počet zemřelých mužů na rakovinu prsu pro rok 2013 nebyl konkretizován, počet takto zemřelých žen činil 1607 (tzn. asi 15 % tímto karcinomem trpících).

Podezření na rakovinu prsu je možné získat při samovyšetření, vyšetření lékařem či screeningovém mamografickém vyšetření. Pokud lékař uvažuje o možnosti nádorového onemocnění prsu, zvolí obvykle k vyloučení či potvrzení předpokladu kombinaci několika metod: diagnostické mamografické vyšetření, ultrazvukové vyšetření prsu, magnetickou rezonanci prsu nebo cílenou biopsii z hmatné léze, případně vyšetření sentinelových uzlin.

Pro zvolení dalšího vhodného postupu léčby je nutné znát i rozsah nádorového onemocnění. V případě maligního druhu onemocnění je žádoucí diagnostické metody doplnit o zobrazení pomocí nástrojů nukleární medicíny jako je SPECT (^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-MAA a ^{99m}Tc-MDP v případě kostních metastáz) a PET ([^{18}F]FDG, [^{18}F]FES a Na[^{18}F] v případě kostních metastáz). Dojde tak ke zpřesnění diagnózy potažmo i odhalení lézí, které nemohly být odhaleny jinými metodami (např. nádor v jizvě).

Primární klasifikace karcinomu je velmi důležitá pro volbu nejvhodnější terapie:

- primární onemocnění, původem a rozsahem omezené na jeden prs případně uzliny
- lokální recidiva v dříve postižené oblasti včetně uzlin
- sekundární tumor původem z jiného orgánu zasahující prs – metastázy i přímé prorůstání do prsu jsou vzácné
- metastatický rozsev nádoru mimo primárně postiženou oblast (metastázy do kostí a metastázy v jiných orgánech)

Klasifikace tumorů podle biologických vlastností:

- histologický původ – lobulární, duktální, bazální
- výskyt receptorů ER (estrogen), PR (progesteron), AR (androgen), HER2neu, KI67: ER+ (> 80 %). PR+, AR+ mají nejlepší prognózu, velmi často stačí operace a antihormonální léčba, ER+, PR– a/nebo ER+ (< 60 %), resp. KI67 (> 20 %) mají dobrou prognózu, ale vyžadují agresivnější terapii.
- HER2neu tumory vyžadují terapii monoklonální protilátkou herceptinem a další terapii podle kombinace ostatních receptorů.
- ER–, PR–, HER2neu – jsou tzv. triple negative tumory, dále rozdělené podle přítomnosti či nepřítomnosti dalších markerů, jako např. cytokeratiny 5 a 6 (CK5, CK6), androgen receptor (AR) nebo nukleárních receptorů GATA3 či FOXa1.
- bazální (CK5+, CK6+) versus ne-bazální (CK5-, CK6-, často AR+, GATA3+) – dobře reagují na chemoterapii a neoadjuvantní terapii taxany, resp. platinovými deriváty (např. cisplatina).

Nejdůležitější část úspěšné terapie po diagnostice a klasifikaci nádoru je včasná operace, kterou se odstraní tumor a všechny napadnuté uzliny. Podle velikosti, typu a rozšíření nádoru lze přistoupit k jedné ze tří operací, které odebírají různé množství tkáně prsu (mastektomie, kvadrantektomie, tumorektomie kombinována s biopsií, tzv. sentinelové uzliny z podpaží).

Dříve běžná totální resekce všech axialních uzlin byla postupně nahrazena méně radikálními zákroky (tj. analyzovat tzv. sentinelovou uzlinu a podle výsledku případně odebrat další uzliny). Zde napomáhá přesněji diagnostikovat i jedna z metod nukleární medicíny, a to sice pomocí radiačně navigované chirurgie s operační gamasondou a především aplikací ^{99m}Tc-MIBI.

Chemoterapie se většinou provádí po operaci a před ozařováním (tzv. adjuvantní chemoterapie), v některých případech (speciálně u „triple negative"/BRCA1 nádorů) v kombinaci s ozařováním před operací (neoadjuvantní). Chemoterapie bývá kombinovaná, obvykle obsahuje antracykliny a taxany, ve stadiu experimentů jsou terapeutické protokoly bez antracyklinů. Tumory s vysokým procentem KI67 častěji reagují na taxany, luminální tumory spíše na antracykliny. BRCA1 tumory a jim podobné reagují na kombinace karboplatiny a taxanů. Pro tumory s vysokým procentem HER2neu lze

Farmacie_3.2015:Farmacie 4-012 7.7.2015 8:44 Stránka 104
proLékaře.cz | 3.11.2025

v některých případech použít poněkud šetrnější vinorelbin v kombinaci s herceptinem. Herceptin blokuje HER2neu receptory, které jsou v některých typech nádorů zodpovědné za růst. Terapie zpravidla začíná co nejdříve po operaci, probíhá paralelně s případnou chemoterapií a ozařováním.

Hormonální terapie připadá v úvahu u nádorů, které pro svůj růst potřebují ženské pohlavní hormony (medikamentózní hormonální terapie – tamoxifen) nebo tzv. inhibitory aromatáz, např. exemestan – tedy léky, které tělu zabraňují vytvářet vlastní pohlavní hormony.

Radioterapie se provádí zpravidla po operaci a případné chemoterapii, snižuje riziko lokálních recidiv.

Při brachyterapii se do prsu implantují tenké trubičky s obsahem zářiče, které se po několika dnech opět vyjmou. Nově se vyvíjí intraoperativní brachyterapie – během resekce tumoru se vloží silný zářič do prsu a nechá krátkou dobu působit.

Biologická terapie v širším slova smyslu zastřešuje všechny cílené zásahy do biologických procesů v organismu.

Cílem imunoterapie je stimulovat přirozenou protinádorovou imunitu, popř. stimulovat imunitní systém tak, aby byl proti nádoru imunní. Ve stádiu testování je např. vakcína NeuVax, která by měla imunizovat proti Her2neu receptoru. Imunoterapie je často spojována s biologickou terapií.

BIOLOGICKÁ LÉČIVA, NOVÉ RADIONUKLIDY

POTENCIÁL BIOLOGICKÝCH LÉČIV V RADIOFARMACII

ČEPA A.[1,2,3], KOMÁREK P.[1], LEBEDA O.[3], LÁZNÍČEK M.[2], BUNCOVÁ M.[1]
[1]Radioizotopové pracoviště, IKEM, Praha
[2]Pracoviště radioizotopové laboratoře, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové
[3]Oddělení radiofarmak, ÚJF AVČR, Řež-Husinec
e-mail: cepa@ujf.cas.cz

Cíl: Informace o potenciálu značených biologických léčiv jako diagnostik a terapeutik v moderní nukleární medicíně.

Úvod: V souvislosti s prudkým vývojem biologických léčiv pro cílenou terapii širokého množství onemocnění došlo k rozvoji nových potenciálních radiofarmak pro teranostické aplikace v nukleární medicíně.

Metody: Od osmdesátých let 20. století dochází téměř k exponenciálnímu nárůstu vývoje biologických léčiv. Na rozdíl od ubývajícího počtu nových syntetických léčiv zájem o ně stále roste. V roce 2012 tvořil podíl biologických léčiv v prodeji téměř 20 % všech léků a je předpoklad, že se bude v následujících letech nadále zvyšovat. Díky tomuto nárůstu vývoje a použití biologických léčiv došlo k využití těchto léčivých přípravků také k zobrazování a terapii metodami nukleární medicíny. V současné době jsou k dispozici především různé typy značených protilátek, jak pro terapii, tak pro diagnostiku. Jedním z nejznámějších a v současné době nejpoužívanějších klinických radiofarmak tohoto typu je Leuko-Scan® (sulesomab) značený [^{99m}Tc], který se využívá k lokalizaci infekcí a zánětů v kostech. Týmž radionuklidem a k týmž diagnostickým účelům slouží Scintimun® (besilesomab). Nejznámějším terapeutikem je Zevalin® (Ibritumomab tiuxetan) značený [^{90}Y], cílící CD-20 receptory, který se používá k léčbě non-Hodgkinských lymfomů. Globálně je k dispozici mnohem větší množství podobných přípravků. V současné době jsou ve vývoji nové typy radiofarmak, u nichž je zvolený nosič právě biologické léčivo, které je specificky zacíleno na určitý typ patologického procesu nebo tkáně. Značená biologická léčiva, která bychom mohli využít v radiofarmacii, mají jako základní nosič rekombinantní hormony, různé typy cytokinů, intra a extrabuněčné enzymy, specializované fragmenty protilátek (triabodies, tetrabodies, intrabodies), affibody, targetující proteiny, specifické peptidy, atypické značené krevní deriváty (dendritické buňky) apod. Velmi zajímavou skupinou jsou aptamery, které mohou být tvořeny pomocí DNA, RNA, oligopeptidů a proteinů. Aptamery lze vytvořit specificky proti určitému typu molekul, buněk, ale také tkáním. Jsou velkými konkurenty protilátek a lze je využít jako teranostická radiofarmaka, na něž lze vázat kromě radionuklidů i různé typy cytostatik nebo fotodynamicky aktivní molekuly. Poslední skupinou značených biologických léčiv jsou oligonukleotidy, které jsou součástí reportérových genů, a lze jimi sledovat molekulární průběh genové terapie.

Závěr: Moderní trendy v cílené terapii onemocnění pomocí biologických léčiv se staly impulsem pro intenzivní výzkum v oblasti značení takovýchto přípravků lékařskými radionuklidy a jejich využití jednak pro v diagnostice etablovanými zobrazovacími metodami PET, SPECT, jednak v cílené individualizované terapii.

Podpořeno GA UK, projektem č. 1752314.

Literatura

Xiang D., Shigdar S., Qiuo G., et al. Nucleic Acids Aptamer – Guided Cancer Therapeutics and Diagnostics: the Next Generation of Cancer Medicine. Theranostics 2015; 5, 1.

Wu X., Chen J., Wu M., Zhao J. X. Aptamers: Active Targeting Ligands for Cancer Diagnosis and Therapy. Theranostics 2015; 5, 4.

Cornelissen B. Imaging the inside of a tumor: a review of radionuclide imaging and theranostics targeting intracellular epitopes. J Label Compd Radioparm 2014; 57.

Klener, P. jr., Klener P. Principy systémové protinádorové léčby. Praha: Grada Publishing 2013.

Fusek M., Vítek L., Blahoš J., Hajdúch M., Ruml T. a kol. Biologická léčiva. Grada Publishing 2012.

Phelps M. E. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. Mol Imag PET 200; 41, 4.

Farmacie_3.2015:Farmacie 4-012 7.7.2015 8:44 Stránka 105
proLékaře.cz | 3.11.2025

PŘÍPRAVA RADIOIMUNOKONJUGÁTŮ S NIMOTUZUMABEM

TOMEŠ M., KROPÁČEK M., ZIMOVÁ J., MELICHAR F.
RadioMedic, s.r.o., ÚJF AV ČR Řež v.v.i., Řež
e-mail: tomes@radiomedic.cz

Cíl: Nimotuzumab (h-R3) je monoklonální protilátkou s afinitou k EFGR receptorům, která je využívána v pro terapii celé řady karcinomů, především hlavy a krku. Terapeutický efekt této protilátky může být výrazně posílen navázáním vhodného radionuklidu. Takovým radionuklidem je například lutecium-177, které má navíc schopnost tvořit cheláty s celou řadou ligandů. Cílem této práce je příprava konjugátu h-R3 s ligandem obsahujícím DOTA-skupinu a jeho následné značení luteciem-177.

Metoda a výsledky: V první fázi je připraven konjugát protilátky s ligandem p-SCN-Bz-DOTA inkubací reakční směsi 2 h při laboratorní teplotě. Vzniklý konjugát je přečištěn ultrafiltrací od zbytků nezreagovaného ligandu. Následně je vyčištěný imunokonjugát označen beznosičovým luteciem-177 inkubací 1 h při teplotě 42 °C.

Závěr: Byla vyvinuta a optimalizována metoda přípravy značeného konjugátu pro účely rutinních výrob. Veškeré operace vedoucí ke vzniku žádaného produktu byly rovněž navrženy tak, aby byly v souladu s pravidly GMP.

PRÍPRAVA RÁDIONUKLIDOV S VYUŽITÍM V NUKLEÁRNEJ MEDICÍNE, JEJ SÚČASNÝ STAV A VYHLIADKY

ČERVENÁK J., ČEPA A.
RadioMedic, s.r.o., Husinec-Řež
e-mail: yaro.cervenak@gmail.com

Cieľ: Informácie o možnostiach prípravy konvenčných aj nekonvenčných rádionuklidov využívaných v nukleárnej medicíne a preklinickom výskume v oblasti rádiofarmakológie.

Úvod: V prezentácii sú predstavené rôzne spôsoby prípravy rádionuklidov – v reaktore, na cyklotrone či rádionuklidové generátory a parametre potrebné na jej zvládnutie (účinné prierezy, resp. excitačné funkcie reakcií vedúcich k požadovaným rádionuklidom, z nich vypočítané výťažky atď.). Následne sa prezentácia venuje konvenčným rádioizotopom používaným na pracoviskách nukleárnej medicíny – SPECT, PET a terapeutickým rádioizotopom. Ďalej sú rozobraté alternatívne spôsoby prípravy rutinne vyrábaných rádionuklidov. Zvláštna pozornosť je venovaná metódam výroby Mo-99, resp. Tc-99m, ktoré by v budúcnosti mohli nahradiť prípravu Mo-99 štepením vysoko obohateného U-235 v reaktore. Prezentácia sa venuje aj novým rádionuklidom pre PET vyšetrenia či novým žiaričom s využitím v terapii (α, β či Augerovské žiariče).

Záver: Výskum na poli prípravy nových nekonvenčných rádionuklidov využívaných pre nukleárno-medicínske zobrazovanie otvára cestu ku skvalitneniu niektorých typov vyšetrení. Dôležitým medzníkom je tiež vývoj nových rádioizotopov, ktoré bude možné využiť na zobrazovanie pomocou PET a súčasne bude slúžiť ako kontrastné agens pre MRI, čo bude možné využiť pri fúznych vyšetreniach pomocou PET/MRI.

PŘÍPRAVA A VÝROBA RADIOFARMAK

POVINNOSTI, STRASTI A RADOSTI RADIOLÉKÁRNÍKA

PEKÁREK J., ULLMANN V., KOLÁČEK M.
Klinika nukleární medicíny FN Ostrava
e-mail: jan.pekarek@fno.cz

BEZ SOUHRNU

^{99m}Tc-RADIOFARMAKA: ANALÝZA SORTIMENTU, SPOTŘEBY A POČTU VYŠETŘENÍ V RIP IKEM 2009–2014

KOMÁREK P., FOUSKOVÁ L., ČEPA A., KUPCOVÁ B.
Radioizotopové pracoviště IKEM, Praha
e-mail: komarek@ipvz.cz

Cíl: Sdělení je analýzou sortimentu a spotřeby jednotlivých ^{99m}Tc-radiofarmak za období posledních 6 let s ohledem na celkový počet vyšetřovaných pacientů, spotřeby příslušných radiofarmak a souvisejících finančních výdajů.

Úvod: Technecium-99m je dosud nejčastěji používaným radionuklidem v nukleární medicíně. Celosvětově se odhaduje za rok asi 30 milionů diagnostických vyšetření s tímto radionuklidem. Jeho zdrojem jsou ^{99}Mo/^{99m}Tc generátory, může být získáváno i z cyklotronu. V České republice je registrováno celkem 93 radiofarmak (61 diagnostických + 32 terapeutických). Pro individuální přípravu radiofarmak s techneciem-99m jsou v České republice dispozici čtyři generátory třech zahraničních výrobců poskytující k době kalibrace 4–100 GBq ^{99m}Tc. Z celkového počtu 55 individuálně připravovaných radiofarmak je pro značení ^{99m}Tc určeno 30 registrovaných kitů, jeden přípravek plně magistraliter a pět přípravků značených krevních buněk.

Použitá radiofarmaka: Klinicky se až na výjimky používají radiofarmaka se stanovenou výší úhrady zdravotních pojišťoven. Výběr radiofarmak pro rutinní používání se řídí potřebou pracoviště nukleární medicíny se zřetelem na frekvenci vyšetřování a počet pacientů indikovaných pro použití jednotlivých radiofarmak. Dále se přihlíží na dobu použitelnosti kitu a připraveného radiofarmaka, náročnost jeho přípravy a způsobu kontroly, cenu radiofarmaka, jeho dostupnost a frekvenci dodávek. Na Radioizotopovém pracovišti IKEM je ze sortimentu radiofarmak značených techneciem-99m s úhradou pojišťoven využíváno průměrně 15 přípravků. Nejvyšší procento představují radiofarmaka s techneciem-99m pro nukleární osteologii (27 %), plicní perfuzi (22 %), kardiologii (19 %), nefrologii (12 %) a neurologii (8 %), které tvoří 88 % celkového množství použitých kitů. Počet pacientů vyšetřených techneciem-99m se ve sledovaném období zvyšuje, v posledních 2 letech na 97 % celkového počtu izotopových vyšetření. Počet kitů použitých pro přípravu ^{99m}Tc-radiofarmak se od roku 2009 snižuje. V průměru poklesl za posledních 6 let o 30 %. Průměr pacientů vyšetřených z jednoho kitu (včetně statimových vyšetření) vzrostl ve sledovaném období v průměru o 40 %. Ve sdělení se uvádějí i náklady na použitá radiofarmaka, ve kterých nejsou zahrnuty

Farmacie_3.2015:Farmacie 4-012 7.7.2015 8:44 Stránka 106
proLékaře.cz | 3.11.2025

finanční prostředky související s celkovým provozem laboratoře radiofarmak, např. kontrolou, radiační ochranou, zabezpečením čistých prostor, administrativou a dalšími povinnostmi v přísném legislativním rámci léčivých přípravků.

Závěr: Na základě šestileté analýzy oblasti radiofarmak prezentované v jejich sortimentu, počtu příprav, cenové dostupnosti a počtu vyšetřených pacientů na Radioizotopovém pracovišti IKEM lze konstatovat, že vzhledem k růstu nákladů na ^{99m}Tc-radiofarmaka využívá pracoviště menší množství značených kitů pro vyšší počet vyšetřených pacientů.

VÝROBA RADIOFARMAK V ÚJV ŘEŽ, a. s.

MACHÁČKOVÁ J., ROZENOVÁ J., CHYBA V., PAVELKA A.
ÚJV Řež, a. s., Husinec-Řež
e-mail: jana.machackova1@ujv.cz

Společnost ÚJV Řež, a. s. se již přes 35 let věnuje výrobě, kontrole, výzkumu a vývoji radiofarmak. Divize Radiofarmaka je kromě výroby kitů pro SPECT diagnostiku zaměřena především na dodávky PET radiofarmak pro pracoviště nukleární medicíny na celém území České republiky.

Výroba a dodávky radiofarmak s krátkým poločasem přeměny, mezi které patří nejpoužívanější PET radiofarmakum 2-[^{18}F]fluor-2-deoxy-D-glukosa (FDG), musí být natolik harmonizována, aby nedocházelo ke zbytečným časovým prodlevám jak v samotné výrobě, tak i při přepravě radiofarmaka na jednotlivá oddělení nukleární medicíny. Vzhledem k tomu, že FDG obsahuje radioaktivní izotop ^{18}F, jež má poločas přeměny 110 minut, má i zdržení v řádu desítek minut za následek citelné snížení obsahu účinné látky. V současnosti jsou dodávky ÚJV Řež, a. s., realizovány ze tří pracovišť (Praha, Brno, Řež), čímž lze lépe reagovat na potřeby zákazníků a minimalizovat ztráty aktivity způsobené dobou přepravy. V závislosti na obdržených objednávkách FDG pro jednotlivá pracoviště nukleární medicíny a jejich vzdálenosti od výrobního místa (PET centra) se plánuje množství aktivity, které je potřeba vyrobit a počet a časové rozvržení denních výrob.

Samotná výroba FDG se skládá ze tří základních kroků s různou časovou náročností, které na sebe musí plynule navazovat. Prvním z nich je příprava radionuklidu ^{18}F v cyklotronu. Následuje vlastní syntéza FDG a rozplnění přípravku do transportních obalů. Třetím krokem je kontrola kvality vyrobeného přípravku. Laboratorní analýza se ve většině dodávek časově překrývá s dopravou FDG na místo určení (oddělení NM). Přípravek může být aplikován až po uvolnění do distribuce kvalifikovanou osobou, které je oznámeno zasláním certifikátu jakosti z PET centra na příslušné pracoviště. Zvláštní kapitolou je plánování dodávek při nenadálých změnách (výpadek výroby, změna objednávky ze strany odběratele, dopravní situace), kdy je nutné rychle reagovat na vzniklou situaci a pokusit se najít optimální řešení. Zde je důležitá kvůli minimalizaci možných škod nejen fundovanost a flexibilita výrobce ale i informovanost zákazníků o reálných možnostech a časovém harmonogramu výroby.

Jedině díky logickému plánování harmonogramu výroby FDG s respektováním časové náročnosti jednotlivých kroků celého procesu lze dosáhnout vysoké spolehlivosti dodávek.

STANOVENÍ DOBY PŘEŽÍVÁNÍ TROMBOCYTŮ POMOCÍ ^{51}Cr

DRYMLOVÁ J., KORANDA P.
Klinika nukleární medicíny LF UP a FN, Olomouc
e-mail: jarmila.drymlova@fnol.cz

Sdělení se zabývá přípravou injekce trombocytů značených pomocí [^{51}Cr]chromanu sodného pro stanovení doby přežívání trombocytů a místa jejich destrukce. Tato metoda značení se používá na KNM FN Olomouc již dlouhá léta. Je stále žádaná i na jiných pracovištích nukleární medicíny. Pro stálé dotazy k jejímu provádění ji uvádíme na těchto pracovních dnech sekce radiofarmacie.

Přednáška je zaměřená především na praktické provedení metody.

Na tomto vyšetření se podílí kromě naší kliniky i klinika hematoonkologická a transfuzní oddělení. Jsou zde popsány jednotlivé kroky od izolace dárcovských trombocytů, jejich značení ^{51}Cr a měření, aplikace pacientovi, odběry krevních vzorků a jejich zpracování v laboratoři, měření orgánové aktivity scintilační sondou až k vyhodnocení celé metody. Na grafech je dokumentováno přežívání trombocytů ve vzorcích krve a měření orgánové aktivity nad slezinou a játry.

Využití metody: Idiopatická trombocytopenická purpura.

Vyšetření doby přežívání trombocytů a místa jejich destrukce je důležitou informací před rozhodnutím o eventuální splenektomii.

DIAGNOSTIKA NÁDORŮ

KLINICKÉ VYUŽITÍ [^{18}F]FMISO PRO ZOBRAZENÍ NÁDOROVÉ HYPOXIE

KUBINYI J, PTÁČNÍK V., ZOGALA D.
Ústav nukleární medicíny, VFN, Praha
e-mail: jozef.kubinyi@vfn.cz

Okrsky hypoxie jsou častým nálezem u pokročilých solidních tumorů různého původu. Tyto okrsky jsou v tumoru distribuovány nehomogenně a představují oblasti se zvýšenou rezistencí na terapii. Obecně nádory vykazující hypoxii jsou agresivní (hypoxie signalizuje metabolické změny vyplývající z biologické povahy tumoru a jeho fenotypu), mají špatnou odpověď na chemoterapii a radioterapii a častěji metastazují – tudíž jejich prognóza je výrazně horší oproti nádorům bez hypoxie.

[^{18}F]FMISO (fluormisonidazol) se zapojuje do metabolismu buňky a váže se na intracelulární proteiny. Tato vazba je přímo úměrná hypoxii živých hypoxických buněk. PET s FMISO tak podává obrazovou informaci o stupni hypoxie nádorových buněk a její distribuci v nádoru.

Farmacie_3.2015:Farmacie 4-012 7.7.2015 8:44 Stránka 107
proLékaře.cz | 3.11.2025

FMISO zatím není v České republice registrován (registrace se připravuje), na pracovišti autorů probíhalo klinické zkoušení tohoto radiofarmaka. Cílem prezentace je podat přehled možností FMISO v nádorové diagnostice (dle literatury) a prezentovat kasuistiky z klinického zkoušení.

META-JODBENZYLGUANIDIN (MIBG) – HISTORIE A SOUČASNÉ POSTAVENÍ V DIAGNOSTICE I TERAPII V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ČERNÝ I.
Klinika nukleární medicíny LF MU a FN, Brno
e-mail: igicerny@gmail.com

Meta-jodbenzylguanidin (MIBG) se používá v nukleární medicíně od roku 1980. Původně byl vyvinut k scintigrafické detekci nádorů dřeně nadledvin. Svojí biochemickou strukturou je podobný norepinefrinu a je aktivně vychytáván neuroendokrinními buňkami do neurosekrečních granulí. To umožnuje detekci a vizualizaci neuroendokrinních tkání oproti ostatním tkáním. Pro diagnostiku se využívá značení [^{123}I] díky jeho vhodnějším vlastnostem a nižší radiační zátěži oproti [^{131}I]. V dnešní době není indikační omezení jen na nádory dřeně nadledvin. Dalšími onkologickými indikacemi jsou neuroblastom, medulární karcinom štítné žlázy, nádor z Merkelových buněk a široká skupina neuroendokrinních nádorů. U neuroblastomu je vyšetření pomocí [^{123}I]MIBG zcela zásadní jak pro staging, tak pro monitorování efektu terapie a odhadu prognózy úspěšnosti léčby. Méně časté, ale stejně významné, jsou neonkologické indikace: vyšetření sympatické inervace myokardu u pacientů s chronickým srdečním selháváním. Redukce inervace u těchto pacientů může být i první známkou Parkinsonovy choroby, i když z této indikace není zatím vyšetření běžně prováděno. Díky značení MIBG pomocí [^{131}I] se otvírá možnost radioterapie pro výše uvedené nádory. Tato léčba je většinou nezbytným doplňkem chemoterapie, v pokročilých stadiích může být provedena i jen jako paliativní. Velmi dobře známá je léčba pomocí [^{131}I]MIBG u dětí postižených diseminovaným neuroblastomem, uplatnění má ale i v případě diseminovaných neuroendokrinních nádorů, zejména karcinoidu, a u terapie feochromocytomu a paragangliomu.

ČISTÉ PROSTORY

REVALIDACE ČISTÉHO PROSTORU RADIOFARMACEUTICKÉ LABORATOŘE FN MOTOL, PRAHA

KRAJÍČKOVÁ M.
KNME 2. LF UK a FN Motol, Praha
e-mail: krajickovamiloslava@seznam.cz

Protože jsou přesně definovány požadavky pro provozování a práce v čistých prostorách, musí jednou za rok proběhnout pravidelná plánovaná revalidace čistého prostoru v rozsahu operační kvalifikace (OQ „za klidu”). Jedná-li se o pravidelnou revalidaci, lze některé testy při ní zjednodušit a tato nemusí být prováděna v plném rozsahu.

Revalidace musí být doložena protokolem kvalifikace a validační zprávou, ve které má být revalidace vyhodnocena, zda kvalifikované zařízení požadovaným hodnotám uvedeným v protokolu vyhovuje, nebo ne, a může být srovnána s předchozí operační kvalifikací čistého prostoru.

Zpráva z měření čistého prostoru, jejímž předmětem kvalifikace je čistý prostor radiofarmaceutické laboratoře, Klinika nukleární medicíny, Fakultní nemocnice v Motole, Praha je rozdělena do několika částí a platnost osvědčení dle schváleného Protokolu kvalifikace trvá do 03/2016.

Naměřené hodnoty místností čistého prostoru jsou shrnuty v tabulce. Je zde patrné, že za rok provozu radiofarmaceutické laboratoře se parametry týkající se počtu částic ve vznosu výrazně snížily jak na úrovni 0,5 mikrometrů, tak i 5,0 mikrometrů. Pouze sprcha, která pro nedostatek jiných prostor slouží částečně jako sanitační koutek, vykazuje vzrůst, který je i tak o jeden řád lepší, než je maximální přípustný počet částic/m^3 dané třídy C. Jiné parametry, jako je výměna vzduchu, přetlak a rychlost regenerace, mají hodnoty téměř stejné. Integrita filtrů nevykazuje žádný větší defekt než 1/10 000 vstupní koncentrace zkoušeného aerosolu.

Také mikrobiologická kontrola vzduchu spadovou metodou dopadla výborně. Byly nalezeny nulové hodnoty na celkový počet bakterií (TSA-B) i celkový počet hub (TSA-H).

Vysoce profesionální přístup všech pracovníků pohybujících se a pracujících v těchto čistých prostorech minimalizuje mikrobiální a částicovou kontaminaci při přípravě radiofarmak. Všechny důsledně dodržované postupy vylučují jakoukoliv sebemenší chybu i nesrovnalost.

REKONSTRUKCE PŘÍPRAVNY RADIOFARMAK ONM NEMOCNICE KYJOV

TICHÝ I., MUSIL J.
Oddělení nukleární medicíny
Nemocnice Kyjov, příspěvková organizace
e-mail: igor.tichy@seznam.cz

Sdělení formou obrazové dokumentace (fotografie, plánky, video prezentace) ukazuje přestavbu přípravny radiofarmak oddělení nukleární medicíny v Kyjově na „čisté prostory” dle požadavků platné legislativy. Rekonstrukce probíhala v období od října 2014 do ledna 2015 a zahrnovala i přebudování navazujících prostor oddělení (aplikační místnost, čekárna atd.). Současně došlo k obměně a dovybavení pracoviště přístrojovou technikou. Byl pořízen nový laminární box pro biologický značený materiál, centrifuga, měřič kontaminace, scanner chromatogramů, šikmý stojan pro rozplňování aktivity).

Farmacie_3.2015:Farmacie 4-012 7.7.2015 8:44 Stránka 108
proLékaře.cz | 3.11.2025

PEPTIDY

PREKLINICKÉ TESTOVÁNÍ ^{68}Ga ZNAČENÝCH PEPTIDŮ PRO DIAGNOSTIKU MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU: POROVNÁNÍ S KLINICKY POUŽÍVANÝMI RADIODIAGNOSTIKY

[1]PETŘÍK M., [1]ŠTĚPÁNKOVÁ J., [1]CRLÍKOVÁ Z., [1]TROJANEC R., [2]DRYMLOVÁ J., [1]HAJDÚCH M., [1]NOVÝ Z.
[1]Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého Olomouc
[2]Klinika nukleární medicíny, FN Olomouc
e-mail: milospetrik@seznam.cz

Cíl: Multiformní glioblastom (GBM) je nejčastěji se vyskytující a nejzávažnější typ mozkového nádoru. Včasná diagnostika a terapie mohou značným způsobem zlepšit kvalitu a délku života osob trpících GBM. Některé ^{68}Ga značené peptidy se jeví jako potenciálně vhodná radiodiagnostika pro zobrazení GBM. Cílem této práce bylo podrobit vybrané ^{68}Ga značené peptidy *in vitro* a *in vivo* preklinickému testování a výsledky *in vivo* experimentů studovaných peptidů následně porovnat s klinicky používanými radiofarmaky, konkrétně s [^{18}F]fluordeoxyglukosou a [^{18}F]fludeoxythymidinem. Nedílnou součástí této studie pak bylo i vyhodnocení použitelnosti ^{68}Ga značených peptidů pro diagnostiku GBM.

Materiál a metoda: ^{68}Ga pro radioaktivní značení peptidů bylo získáváno z ^{68}Ge/^{68}Ga generátoru ve formě iontu $^{68}Ga^{3+}$ ($^{68}GaCl_3$). Jako eluční činidlo byla používána 0,1 M HCl. Podmínky radioaktivního značení vybraných peptidů (NODAGA-RGD dimer acetátu a DOTA-substance P) byly optimalizovány (množství peptidu, reakční teplota a čas) a vlastní reakce probíhala v acetátovém pufru. U obou značených peptidů byla testována *in vitro* stabilita v různých prostředích, vazba na proteiny a byl stanoven rozdělovací koeficient. *In vivo* experimenty s oběma peptidy i s [^{18}F]FDG a [^{18}F]FLT byly prováděny jak na normálních Balb/c myších, tak na nádorových (U-87 MG buněčná linie) laboratorních myších. Biodistribuce aplikovaných radioaktivně značených látek byla studována pomocí zobrazovacího systému PET/CT pro malá laboratorní zvířata a dále byla provedena také klasická *ex vivo* biodistribuční studie.

Výsledky: Radioaktivní značení obou testovaných peptidů bylo relativně snadno proveditelné s vysokou radiochemickou čistotou (> 95 %). ^{68}Ga-NODAGA-RGD-dimer acetát ukázal vysokou *in vitro* i *in vivo* stabilitu. Naproti tomu ^{68}Ga-DOTA-substance P prokázala nízkou *in vitro* stabilitu v koncentrovaných roztocích $FeCl_3$ a DTPA, a byla také velmi rychle metabolizována *in vivo*. ^{68}Ga-NODAGA-RGD-dimer acetát se u nádorových myší kumuloval v nádoru v mnohem vyšší míře (5,59 ± 2,10 % ID/g, 30 min p.i. a 3,13 ± 0,79 % ID/g, 90 min p.i.), než metabolicky degradovaná ^{68}Ga-DOTA-substance P (2,14 ± 0,17 % ID/g, 30 min p.i. a 0,72 ± 0,04 % ID/g, 90 min p.i.). Díky zvýšené akumulaci radioaktivity v nádorové tkáni umožňoval ^{68}Ga-NODAGA-RGD-dimer acetát zřetelné zobrazení nádoru pomocí pozitronové emisní tomografie. V porovnání s [^{18}F]FDG a [^{18}F]FLT pak ^{68}Ga-NODAGA-RGD-dimer acetát prokázal mnohem výhodnější farmakokinetiku a srovnatelnou akumulaci radioaktivity v nádorové tkáni.

Závěr: Oba testované peptidy bylo možné označit pomocí ^{68}Ga. Zejména ^{68}Ga-NODAGA-RGD-dimer acetát ukázal vysokou *in vitro* a *in vivo* stabilitu a výhodnější farmakokinetické vlastnosti v porovnání s klinicky používanými radiofarmaky ([^{18}F]FDG a [^{18}F]FLT). ^{68}Ga-NODAGA-RGD-dimer acetát se tedy zdá být velmi nadějným potenciálním radiofarmakem pro zobrazování multiformního glioblastomu.

RADIOAKTIVNÍ ZNAČENÍ DERIVÁTŮ BOMBESINU POMOCÍ RADIONUKLIDU ^{177}Lu

ČEPA A.[1], KROPÁČEK M.[1], MELICHAR F.[1], RÁLIŠ J.[1], BECKFORD V.[1], B. HERMANN P.[2]
[1]RadioMedic s.r.o., Řež
[2]Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta UK, Praha
e-mail: cepa@ujf.cas.cz

Cíl: Konjugace derivátů bombesinu a jejich značení pomocí radionuklidu ^{177}Lu.

Úvod: Bombesin je oligopeptid skládající se ze čtrnácti aminokyselin původně izolovaný z kůže žáby *Bombina bombina*. Tento peptid je mimo jiné nádorovým markerem pro karcinom plic, žaludku a neuroblastomu. Deriváty bombesinu je možné konjugovat s velkým množstvím chelátorů a následně značit pomocí různých diagnostických nebo terapeutických radionuklidů.

Materiál a metody: Byly konjugovány dva deriváty bombesinu – [Pro^1, Tyr^4]Bombesin, [Lys^3]Bombesin (ABX GmbH, Germany) s chelátorem SCN-DOPA (Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze). Konjugace byly provedeny v prostředí 0,1 M $NaHCO_3$ pH 8,5 (Sigma-Aldrich, USA) za laboratorní teploty po dobu 20 hodin. Konjugáty byly purifikovány pomocí kolonky PD Mini-Trap G-10 (GE Healthcare, Sweden) a semipreparativní HPLC na koloně C18 Vydac 218MS54 (4,6 × 250 mm, 5 μm), použitá mobilní fáze: 0,04 % TFA ve vodě (A) a 0,04% TFA v acetonitrilu (B). Profil gradientové eluce: 95/5 (A/B) 0 min, 50/50 (A/B) 20 min, 30/70 (A/B) 21 min s koncovou výdrží 4 minuty. Purifikované konjugáty byly značeny 50 MBq ^{177}Lu (ITG – Isotope Technologies Garching GmbH, Germany) v 0,2 M NH_4Ac pH 5,5 při teplotě 37 °C po dobu 60 minut. Radioaktivně značený produkt byl analyzován pomocí stejné HPLC metody jako v případě purifikace konjugátu.

Výsledky: Byly připraveny konjugáty [Pro^1, Tyr^4]Bombesin-SCN-DOTAPO a [Lys^3]Bombesin-SCN-DOTAPO, při purifikaci obou konjugátů došlo ke ztrátě asi 30 % látky. Oba konjugáty byly značeny radionuklidem ^{177}Lu s velkým radiochemickým výtěžkem větším než 95 % a radiochemickou čistotou cca 98 %.

Závěr: Deriváty bombesinu značené ^{177}Lu lze potenciálně využít pro terapeutické indikace karcinomu plic, žaludku nebo neuroblastomu. Připravené konjugáty s nekomerčním chelátorem SCN-DOTAPO by bylo možné značit i radionuklidem ^{68}Ga, což by mohlo vytvořit potenciálně vhodné PET diagnostické agens.

Podpořeno Grantovou agenturou TA ČR, projektem č. TA03010878 (Vývoj nových cílených radiofarmaceutických přípravků pro diagnostické i terapeutické použití v nukleární medicíně a jejich biologické testování).

Farmacie_3.2015:Farmacie 4-012 7.7.2015 8:44 Stránka 109
proLékaře.cz | 3.11.2025

OPTICKÉ A MOLEKULÁRNÍ ZOBRAZOVÁNÍ

MOLECULAR IMAGING IN (RADIO)-PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT

EIGNER S. [1, 2]
[1]Nuclear Physics Institute, Academy of Sciences of the Czech Republic, Husinec-Rez, Rez Near Prague
[2]Center for Advanced Preclinical Imaging, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague
e-mail: eigner@ujf.cas.cz

Imaging sciences have grown exponentially during the past three decades, and many techniques, such as Positron Emission Tomography (PET) and Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) have become indispensable in clinical use. Advances in imaging technologies and imaging probes for humans and for small animals are now extending the applications of imaging further into drug discovery and development, and have the potential to considerably accelerate the process.

As biology and medicine come together, it is important that imaging also merge with biology to form the technologies referred to as biological or molecular imaging. This merging is occurring at all levels, from imaging of molecules themselves to imaging of viruses, bacteria, cells, organ systems, and whole organisms. The organisms range from the most simple systems to humans, but in each case, imaging is becoming a fundamental technology of integrative biology. The objective of integrative biology is to determine the mechanisms of organized system function.

Present imaging technologies rely mostly on nonspecific macroscopic physical, physiological, or metabolic changes that differentiate pathological from normal tissue rather than identifying specific molecular events (e.g., gene expression) responsible for disease. Molecular imaging usually exploits specific molecular probes as the source of image contrast. This change in emphasis from a nonspecific to a specific approach represents a significant paradigm shift, the impact of which is that imaging can now provide the potential for understanding of integrative biology, earlier detection and characterization of disease, and evaluation of treatment.

UTILIZING *IN VIVO* OPTICAL IMAGING DEVICES FOR RADIOPHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND QUALITY CONTROL

EIGNER S.[1,5], LEEVY W.M. [2], WALDECK J.[3], EIGNER HENKE K. [1,4],
[1]Nuclear Physics Institute, Academy of Science of the Czech Republic, Husinec-Rez, Rez Near Prague
[2]NDIIF, Department of Chemistry and Biochemistry, 251 Nieuwland Science Hall, University of Notre Dame, IN 46556
[3]Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Germany
[4]Institute of Physiology, Academy of Science of the Czech Republic, Prague
[5]Center for Advanced Preclinical Imaging, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague
e-mail: eigner@ujf.cas.cz

Aim: Progress and changes in radiopharmaceutical research and development demand for faster processes and effective methodology to cope with the changed requirements. Various directions of research as well as the combination of routine production and R & D in the same laboratories demand for more and more sophisticated and highly expensive equipment. We utilized a commercially available *in vivo* optical imaging device for radiopharmaceutical R&D from TLC analysis as QC over *in vitro* and *ex vivo* analysis to *in vivo* screenings.

Methods: We tested 2 commercially available *in vivo* optical imaging systems, In-Vivo Xtreme and In-Vivo MS FX PRO (Bruker Biospin, Ettlingen, Germany) equipped with different camera systems (Xtreme: back-illuminated 4 MP CCD; MS FX PRO: 4 MP front-illuminated CCD) for their suitability as a one-in-all solution for radiopharmaceutical research. Both systems are equipped with an optional phosphor screen and/or an Multimodal Animal Rotation System (MARS) for 360 degree *in vivo* imaging. Both systems have been tested using different radionuclides (^{18}F, ^{68}Ga, ^{90}Y and ^{99m}Tc) and tracers to validate detection limits and sensitivity as well as linearity and suitability for different applications (TLC analysis, cell culture, *ex vivo* analysis, *in vivo* analysis with and without MARS). To validate the gathered results all samples were measured and analyzed using established methods and systems (phosphor storage imager, auto gamma counter with NaI(Tl) detector, LSC, ionizing chambers, etc.)

TLC for determination of labelling efficiency could be measured accurately within 30 seconds and were analyzed utilizing the software provided by the manufacturer (Bruker Biospin, Ettlingen, Germany).

Results: 4 kBq of various radionuclides (^{18}F, ^{68}Ga, ^{90}Y and ^{99m}Tc) distributed in 1 mL per well on an 12-well plate (3.2 cm^2 per well) could be easily detected with both systems between 0.5 minutes (Extreme) and 2 minutes (MS FX PRO) exposure on the phosphor screen. Both systems provided linear measurements in the tested range from 4 kBq to 50 MBq per well (1 mL, 3.2 cm^2 per well). Average analysis time was estimated between 15 and 20 seconds per scan. During a single scan up to 5 12-well plates can be analyzed as a result of the size of the phosphor screen and the FOV. Cell cultural analysis of hundreds of samples normally consuming hours to days of preparation and measurement time could be significantly shortened to minutes. *Ex vivo* analysis for the biodistribution of labeled compounds resulted in reproducible, accurate data. Including preparation time (scarification and preparation) *ex vivo* biodistribution in 6 mice could be performed in less than 20 minutes, whereas analysis time in a standard auto gamma counter (not including animal preparation) resulted in 1 hour measurement only. *In vivo* planar imaging of biodistribution of administered compounds could be performed with highly satisfying results when utilizing a multiple-pinhole lead collimator to increase resolution. Better

Farmacie_3.2015:Farmacie 4-012 7.7.2015 8:44 Stránka 110
proLékaře.cz | 3.11.2025

results are obtained when utilizing the optional available MARS system for 360 degrees 3D imaging. All analysis have been performed using the complementary provided software suite as well as exported images and analysis via ImageJ (public domain, Java-based image processing program developed at the National Institutes of Health) with no differences in the results.

Conclusion: Both systems proofed to be as reliable for the proposed applications as established systems. With a footprint matching the footprint of a phosphor storage imager the In-Vivo MS FX pro combines multiple systems in one. The In-Vivo Extreme is a stand-alone system with a footprint of 72 × 84 cm. Since both systems can be upgraded from a basic system to fit multiple purposes they provide a cost effective, reliable solution for multispectral fluorescence, luminescence, radionuclide and high resolution X-ray imaging. Therefore these systems represent a cost effective, innovative solution for radiopharmaceutical research and development of all levels from QC to *in vivo* imaging.

^{90}Y PET-IMAGING USING AN ALBIRA PET/SPECT/CT: PHANTOM MEASUREMENTS IN DIFFERENT SETTINGS

EIGNER HENKE K.[1,2], WALDECK J.[3], CHAPMAN S. [4], LEEVY W.M. [4], EIGNER S.[1,5]
[1]Institute of Physiology, Academy of Science of the Czech Republic, Prague
[2]Nuclear Physics Institute, Academy of Science of the Czech Republic, Husinec-Rez, Rez Near Prague
[3]Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Germany
[4]Department of Chemistry and Biochemistry, 251 Nieuwland Science Hall, University of Notre Dame, Notre Dame, IN 46556
[5]Center for Advanced Preclinical Imaging, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague
e-mail: eigner.henke@ujf.cas.cz

Aim: ^{90}Y ($T_{1/2}$ = 64.053 h) is commonly known as a „pure" β^--emitter with end-point energy of 2.28 MeV. Its decay has a minor (≈ 10^{-4}) branch to the 0+ first excited state of ^{90}Zr at 1.78 MeV. The (0+→0+) de-excitation is constrained to follow 2-γ emission, internal conversion, or e^--e^+ pair creation (Ford 1955), which happens in 31.867 ± 0.47 out of million decays (Selwyn et al 2007, Langhoff and Hennies 1961).

For the last few years, ^{90}Y was only imaged using bremsstrahlung (continuous energy spectrum X-rays) (Mansberg et al 2007). Imaging utilizing bremsstrahlung suffers from low quality images resulting in difficulties for quantification and lack off spatial resolution. However, the occurring annihilation photons allow the possibility of using coincidence imaging via PET. For the purpose of lowering the count rate originating from the bremsstrahlung X-rays, and, therefore, improving the count rate performance, Elmbt et al 2011 suggested to insert a thin copper cylinder (~ 2.4 mm thickness) into the detector array. The aim of the presented work was to demonstrate the potential of ^{90}Y PET imaging while utilizing a copper insert as well as the resulting image quality and special resolution.

Methods: For validation of the proposed theorem ^{90}Y and ^{18}F filled NemaNu4 phantoms were imaged with and without a copper filter (9.98 cm outer diameter, 28 cm length, 2.4 mm walls) in a fully equipped ALBIRA PET/SPECT/CT multimodality small animal scanner (Bruker BioSpin, Ettlingen, Germany). Resulting images were reconstructed using standard reconstruction settings of the Albira Imaging Suite and analyzed using PMod software (PMod Technologies Ltd, Zürich, Switzerland). Phantoms were filled with a total of 150 MBq of ^{90}Y and ^{18}F (75 MBq mainbody, hotspheres: 50 MBq and 25 MBq) in saline solution.

Results: Resulting images of the ^{18}F filled phantom without copper insert granted standard resolution and quantification of the measured data. Images of the same phantom with the copper filter placed inside the detector array, image quality was drastically improved due to a reduced background. However, quantification of the measured data resulted in approx. 20–25% reduced yields, depending on the amount of activity within the measured ROI. The failure increased for lower activities. Imaging ^{90}Y filled phantoms resulted in grainy and not quantifiable images when not using the copper insert. Data acquisition for longer than 30 minutes resulted in no images. When using the copper insert while imaging the ^{90}Y phantom, within 60 minutes images of good special resolution could be obtained. Increased imaging times of up to 8 hours produced even higher image quality. Quantification of the obtained data remains problematic until now.

Conclusion: ^{90}Y PET data acquisition utilizing a copper insert to lower the count rate of the bremsstrahlung x-rays and therefore improve the count rate for the 511 keV photons seems to be a promising approach to ^{90}Y dosimetry. However, more detailed measurements and analysis of the effect of the copper insert need to be carried out to enable quantification of ^{90}Y PET images.