

# Nový radionuklid pro léčbu nádorů připravují v Řeži

Miroslav Dočkal

Ústav jaderné fyziky AV ČR, Hlavní 130, 250 68 Husinec, Řež; dockal@ujf.cas.cz

Využití radionuklidů v medicíně, zejména k přípravě radiofarmak pro diagnostiku a terapii onkologických onemocnění, je jednou z nejzajímavějších a veřejností nejsledovanějších aplikací jaderné fyziky. Ve světě včetně ČR má dlouholetou tradici. Nové radionuklidy pro tyto aplikace se však nehledají vždy snadno, protože musejí splnit několik požadavků naráz.

Na úvod zmiňme několik klíčových požadavků: radionuklidy používané k diagnostice a léčbě musejí mít přiměřeně dlouhý poločas rozpadu, který odpovídá zamýšlenému použití, vhodnou skladbu záření, které vysílají, chemické vlastnosti umožňující jejich dopravu na místo určení, a v neposlední řadě musejí být dostupné v dostatečném množství a čistotě za přijatelnou cenu. Někdy je nutné dodávat radiofarmaka na bázi radionuklidů s krátkým poločasem rozpadu do zdravotnických zařízení denně, jindy řeší takový problém tzv. radionuklidový generátor. Jde o zařízení, v němž z tzv. mateřského radionuklidu s poněkud delším poločasem rozpadu vzniká dceřiný radionuklid s výrazně kratším poločasem rozpadu [1]. Ten slouží k přípravě radiofarmak přímo ve zdravotnickém zařízení.

## Dominuje diagnostika

Téměř 90 % lékařských aplikací radionuklidů dnes tvoří diagnostika celé řady onemocnění, především kardiologických a onkologických. Slouží k němu radionuklidy vysílající záření gama. Toto záření tvoří fotony o energii ještě o něco vyšší než energie fotonů rentgenového záření, a proto snadno prochází tkáněmi. K diagnostice slouží metody jednofotonové emisní tomografie (SPECT) a pozitronové emisní tomografie (PET). Výsledný obrázek získaný detektory rozmístěnými ko-

lem těla pacienta se už běžně kombinuje i se zobrazením pomocí počítačové tomografie (CT) či magnetické rezonance (MRI). Tato zobrazení velmi dobře odrážejí anatomicou strukturu a umožňují přesněji lokalizovat nález zjištěný radiofarmakem [2, 3].

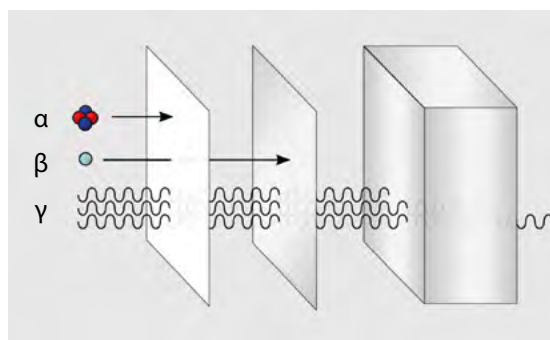
Z obou zobrazovacích metod je kvalitativně lepší pozitronová emisní tomografie. Využívá radionuklidů, které při svém rozpadu vysílají pozitron (antičástici elektronu). Ta se v organismu zabrzdí na dráze nejvýše několik milimetrů, často i pod jeden milimetr. Ihned zreaguje s některým z elektronů ve svém okolí. Obě částice zaniknou a místo nich vzniknou dva fotony záření gama téže energie, které se rozletí do opačných směrů. K zobrazení se využijí pouze fotony této energie, které dopadnou současně do protilehlých detektorů. Tím se významně potlačí pozadí a získá se přesnější představa o prostorovém rozložení radiofarmaka v těle pacienta.

Zhruba 80 % diagnostických aplikací radiofarmak se provádí sloučeninami izotopu technecia  $^{99m}\text{Tc}$ , získávaného rozpadem izotopu molybdenu  $^{99}\text{Mo}$  v radionuklidových generátorech. Mateřské  $^{99}\text{Mo}$  se připravuje ve výzkumných jaderných reaktorech, jako je LVR-15 provozovaný Centrem výzkumu Řež, štěpením  $^{235}\text{U}$ .

V případě masivního výpadku výzkumných jaderných reaktorů lze  $^{99m}\text{Tc}$  připravit také na cyklotronech, které se používají primárně k přípravě pozitronových zářičů pro PET diagnostiku. V cyklotronech lze  $^{99m}\text{Tc}$  získat ze stabilního izotopu molybdenu  $^{100}\text{Mo}$  ozařováním protony. Na vypracování této alternativní metody, která je od roku 2016 součástí Evropského lékopisu, se významně podílel tým oddělení radiofarmak ÚJF AV ČR. Na rozdíl od generátorové přípravy  $^{99m}\text{Tc}$  vyžaduje sice každodenní dodávky radionuklidu do nemocnic, ale obejde se bez obohaceného uranu a produkuje jen minimum radioaktivního odpadu [1].

## Léčebná radiofarmaka: zářiče beta

K léčbě onkologických onemocnění se v současnosti využívají zejména radiofarmaka na bázi radionuklidů



Brzdná schopnost alfa, beta a gama záření při průchodu papírem, hliníkovou fólií a olovenou deskou. Zdroj: Wikimedia Commons, CC

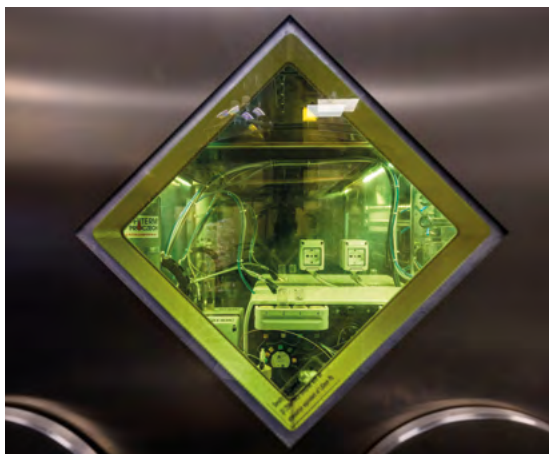


V radiochemických laboratořích ÚJF AV ČR, otevřených v roce 2018, probíhá významná část práce oddělení radiofarmak.  
Foto: Archiv ÚJF AV ČR

vysílajících záření beta (elektrony). Tyto poměrně lehké záporně nabitě částice zastaví ve vnějším prostředí například silnější hliníková fólie, v lidské tkáni jsou schopny urazit několik milimetrů. Zasáhnou tak poměrně velký objem tkáně.

Jedním z prvních klinicky používaných beta zářičů je izotop jódu  $^{131}\text{I}$ , který dosud hraje významnou roli v léčbě nádorů štítné žlázy. Získává se podobně jako  $^{99}\text{Mo}$  štěpením  $^{235}\text{U}$  a jeho poločas rozpadu je 8 dnů. Navíc emituje i záření gama, a lze jej proto rovněž zobrazit metodou SPECT. K diagnostice karcinomu štítné žlázy je však podstatně vhodnější izotop jódu  $^{123}\text{I}$ , který nezatěžuje organismus částicovým zářením beta.

Koncept využití dvou různých radionuklidů téhož prvku (tedy radioizotopů) k terapii a diagnostice zároveň se nazývá *teranostika*. Dnes tento koncept zažívá po dlouhé době renesanci například při diagnostice a terapii neuroendokrinních nádorů a karcinomu prostaty [1].



Průhled do jedné z komor v radiochemických laboratořích.  
Foto: Jana Plavec, SSČ AV ČR

### Nástup zářičů alfa

Velmi perspektivními terapeutickými radionuklidy jsou zářiče alfa, které se v klinické praxi objevily až jako poslední. Zářiče alfa emitují při svém rozpadu kladně nabitě těžké vysokoenergetické alfa částice (jádra hélia, tvořená dvěma protony a dvěma neutrony). Zastaví se sice několik centimetrů vzduchu nebo obyčejný list papíru, ale na této krátké brzdné dráze odevdají veškerou svou energii látce, kterou procházejí. V lidském organismu urazí částice alfa vlivem intenzivních interakcí s atomy prostředí méně než desetinu milimetru oproti jednotkám milimetrů, které urazí záření beta. Energie zářiče alfa se tak uvolní ve velmi malém objemu tkáně a je proto zhruba tisíckrát toxicitější pro biologické tkáně než záření beta. V důsledku toho jsou mimořádně vhodné pro cílenou léčbu malých nádorů a mikrometastáz, včetně konečných stadií onkologických onemocnění, která už jinými metodami léčit nelze. Průchod částice alfa jádrem buňky způsobuje obvykle neopravitelné přetržení obou vláken dvoušroubovice DNA. Vysoká cytotoxicita ovšem znamená riziko pro okolní zdravé tkáně a klade vysoké požadavky na přesné zacílení radiofarmaka nesoucího zářiče alfa.

Prvním registrovaným léčivem založeným na zářiči alfa je radium-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) s poločasem přeměny 11,4 dne, které slouží díky své podobnosti s vápníkem k terapii kostních metastáz. Chemické vlastnosti radia však zatím neumožňují úspěšné cílení do jiných nádorových tkání.

### Slibné $^{225}\text{Ac}$

Výrazně slibnější je aktinium-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ), které je schopno uvolnit vysokoenergetickou kaskádu alfa částic s krátkým doletem v tkáni, což umožňuje přesný zásah nádorových buněk včetně mikrometastáz s minimálním dopadem na okolní zdravou tkáň. Tento zářič s poločasem rozpadu 10 dnů lze dobře navázat na řadu





Prof. Ing. Ondřej Lebeda, Ph.D., vedoucí oddělení radiofarmak ÚJF AV ČR. Foto: Jana Plavec, SŠČ AV ČR

molekul, které rozpoznávají struktury charakteristické pro daný typ nádoru, specificky se vážou na jeho buňky a radionuklid tak selektivně dopraví na místo určení. Pokud molekula nesoucí  $^{225}\text{Ac}$  projde buněčnou membránou, dojde k rozpadu všech členů rozpadové řady kaskády v nitru buňky a riziko poškození zdravých tkání je tak minimální.

Selektivní akumulaci v nádorové tkáni totiž obvykle nezajistí prosté chemické formy radionuklidů (u izotopů jodu stačí prostý jodid, který se selektivně akumuluje ve štítné žláze), ale molekula rozpoznávající specifické struktury nádorové tkáně, na niž je nutné radionuklid navázat. Mezi takové molekuly patří například monoklonální protilátky, peptidy, přenašeče nervových vzruchů apod. Látka má za úkol jednak dopravit daný radionuklid na patřičné místo v organismu, jednak zajistit jeho setrvání v daném orgánu

či tkáni po dobu nezbytnou pro dosažení zvoleného účelu.

Například ve vazbě na molekulu PSMA-617 prokázalo  $^{225}\text{Ac}$  mimořádnou účinnost při léčbě generalizovaného karcinomu prostaty. Molekulu vytvořila původně pro účely diagnostiky karcinomu prostaty Martina Benešová, absolventka Univerzity Karlovy, během svého doktorského studia v německém Heidelbergu. Na molekulu PSMA-617 lze kromě diagnostického pozitronového zářiče  $^{68}\text{Ga}$  navázat další trojmocné radiokovy, které jsou účinnými terapeutiky – například zářič beta lutecium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ).

Aktinium-225 se dosud získává především jako rozpadový produkt thoria-229 ( $^{229}\text{Th}$ ). Ten se v omezeném množství podařilo vyseparovat při přepracování vojenských zásob uranu-233 ( $^{233}\text{U}$ ), jehož rozpadem vzniká. Tento způsob přípravy však neposkytuje dostatek  $^{225}\text{Ac}$  pro klinické účely. Ve hře je několik možností, jak se k větším množstvím vysoce čistého  $^{225}\text{Ac}$  dostat, ovšem všechny jsou technologicky velmi náročné. Jednou z nich je aktivace radia-226 ( $^{226}\text{Ra}$ ) na urychlovačích nabitých částic, kterou před časem navrhla skupina prof. Alfreda Morgensterna z Ústavu transuranových prvků (ITU) v německém Karlsruhe, s nímž ÚJF od roku 2004 spolupracuje. Tuto cestu přípravy  $^{225}\text{Ac}$  nyní rozpracovávají specialisté z oddělení radiofarmak ÚJF [1].

### Společný projekt potrvá nejméně dva roky

Zájem o  $^{225}\text{Ac}$  vedl nedávno k oslovení ÚJF německou firmou Eckert & Ziegler Strahlen- und Medizintechnik s návrhem spolupráce na přípravě tohoto radionuklidu. Dodejme, že Eckert & Ziegler se sídlem v Berlíně a výrobními kapacitami v Evropě i USA je jedním z klíčových výrobců lékařských radionuklidů a techniky v oblasti nukleární medicíny. Dohoda o spolupráci byla uzavřena na přelomu dubna a května 2022. Německý partner investuje několik milionů eur do vývoje technologie, která představuje nemalou výzvu pro odbor-



Cyklotron TR-24 slouží v Reži od roku 2015. Foto: Archiv ÚJF AV ČR



Centrála společnosti Eckert & Ziegler v Berlíně.  
Foto: Eckert & Ziegler

níky z několika oblastí. Získá za to exkluzivní přístup ke kapacitě pilotní jednotky, která vznikne v následujících dvou letech v Řeži, a práva na celý proces výroby  $^{225}\text{Ac}$  ve velkém měřítku. Výchozím materiálem pro přípravu  $^{225}\text{Ac}$  jsou zásoby radia-226, které firma získala během několikaleté recyklace ozařovačů používaných dříve k zevnímu ozařování nádorů. V současnosti se radiofarmaka na bázi  $^{225}\text{Ac}$  testují v řadě klinických aplikací. S ohledem na velký potenciál tohoto radionuklidu v terapii širokého spektra onkologických onemocnění se v příštích deseti letech očekává rádo- vý nárůst poptávky po něm.<sup>1</sup>

### Kořeny a plody výzkumu

V Ústavu jaderné fyziky AV ČR v Řeži se (vedle detašovaného oddělení dozimetrie záření na pražského Bulovce, jehož činnost se rovněž týká účinků záření na lidský organismus [4]) věnuje výzkumu radionuklidů s potenciálem v diagnostice a léčbě zejména zmíněné oddělení radiofarmak. Je nejmladším oddělením ÚJF, bylo založeno v roce 1997. Jeho primárním cílem bylo zavedení tehdy nedostupných radiofarmak na bázi fluoru-18 ( $^{18}\text{F}$ ) pro již zmíněnou pozitronovou emisní tomografii (PET) do českých i slovenských nemocnic a rovněž dodávky některých vybraných radiofarmak pro jednofotonovou emisní tomografii (SPECT). V roce 1999 tak byla zahájena výroba radiofarmak s radionuklidy  $^{18}\text{F}$ ,  $^{81}\text{Rb}$  a  $^{123}\text{I}$ .<sup>2</sup>

Oddělení se věnuje přípravě méně obvyklých pozitronových a teranostických zářičů (včetně nekonvenčních radiokovů pro PET zobrazení), jako jsou  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{197\text{m}}\text{gHg}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{230}\text{U}$ . Úzce spolupracuje s oddělením urychlovačů na vývoji a provozu pevnolátkových, kapalinových a plynových terčů pro přípravu zmíněných radionuklidů na řežských cyklotronech U120-M a TR-24. Nezbytnou součástí práce je měření jaderných dat, tzv. excitačních funkcí pro vznik

radionuklidů v jaderných reakcích. Od roku 2018 se významná část činnosti oddělení přesunula do nově otevřených radiochemických laboratoří, jejichž součástí je řada originálních technických řešení navržených pracovníky oddělení a jež jsou propojeny potrubní poštou s cyklotronem TR-24.

Protože samotný ÚJF je organizací základního výzkumu, převedl rutinní výrobu registrovaných radiofarmak v roce 2009 do své dceřiné společnosti Radiomedic, která vyrábí diagnostická radiofarmaka pro zobrazení metodami PET a SPECT.<sup>3</sup>

### Podivuhodný svět radionuklidů

Širší veřejnost se mohla počátkem letošního dubna s problematikou radiofarmak seznámit prostřednictvím přednášky *Podivuhodný svět radionuklidů: od fyziky k medicíně*, kterou přednesl vedoucí oddělení radiofarmak ÚJF AV ČR prof. Ondřej Lebeda. Proběhla v knihovně Akademie věd ČR na Národní třídě v Praze v rámci cyklu slavnostních přednášek AV ČR *Špičkový výzkum ve veřejném zájmu* a byla přenášena i Českou televizí, na jejichž webových stránkách ji lze stále zhlédnout.<sup>4</sup> Prof. Lebeda se v přednášce věnoval zejména aplikacím radionuklidů v diagnostice a léčbě nádorových onemocnění, zároveň ovšem posluchače provedl i historickým vývojem našich znalostí o radionuklidech od konce 19. století a uvedl významnou roli radionuklidu  $^{83\text{m}}\text{Kr}$  při stanovení klidové hmotnosti neutrina v rámci experimentu KATRIN [5], na němž se podílí. Přednáška vyšla rovněž v tištěné podobě v nakladatelství Academia [1].

### Reference

- [1] O. Lebeda: *Podivuhodný svět radionuklidů: od fyziky k medicíně*. Academia, Praha 2022.
- [2] J. Niederle: Moderní fyzikální metody zobrazování v lékařství – revoluce v diagnostice i ve výzkumu lidského organismu. *Čs. čas. fyz.* 47, 226 (2007).
- [3] P. Solný: Radiologická fyzika a fyzika v medicíně. *Čs. čas. fyz.* 68, 183–186 (2018).
- [4] V. Madhusudan Štichová, M. Davidková: Historie zkoumání ionizujícího záření a radionuklidů na Bulovce. *Čs. čas. fyz. B*, 237–238 (2011).
- [5] O. Dragoun, D. Vénos: Horní hranice hmotnosti neutrina výrazně poklesla – první výsledky experimentu KATRIN. *Čs. čas. fyz.* 69, 318 (2019).

3 Viz <https://www.radiomedic.cz/> [online] [cit. 30. 9. 2022].

4 Viz <https://www.ceskatelevize.cz/porady/1000000243-akademie-ved-cr-spickovy-vyzkum-ve-verejnem-zajmu/> [online] [cit. 30. 9. 2022].



Knihovna Akademie věd ČR při přednášce *Podivuhodný svět radionuklidů*. Foto: ČT

1 Spolupráce na přípravě nejslibnějšího zářiče alfa pro léčbu nádorových onemocnění. Tisková zpráva AV ČR, 12. 5. 2022. [online] [cit. 30.9.2022]. Dostupné z: <https://www.avcr.cz/export/sites/avcr.cz/.content/galerie-souboru/tiskove-zpravy/2022/UJF-spoluprace-EZAG-il205.pdf>. Viz též: Eckert & Ziegler Cooperates with Czech Research Center UJF to Produce Pharmaceutical Alpha Radioisotopes. Press release, 11 May 2022. Dostupné z: [https://www.ezag.com/home/press/press\\_releases/detail/?tx\\_ttnews%5Btt\\_news%5D=1689&cHash=b4dcd60e21d8971b137e61f0d5974bf4](https://www.ezag.com/home/press/press_releases/detail/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=1689&cHash=b4dcd60e21d8971b137e61f0d5974bf4) [online] [cit. 30.9.2022].

2 Viz <http://www.ujf.cas.cz/cs/oddeleni/oddeleni-radiofarmak/o-oddeleni-radiofarmak/index.html> [online] [cit. 30.9.2022].