

**MO**  
**U** Masarykův  
onkologický  
ústav

# Radiofarmaka pro vyšetření pomocí SPECT, PET a hybridními zobrazovacími systémy

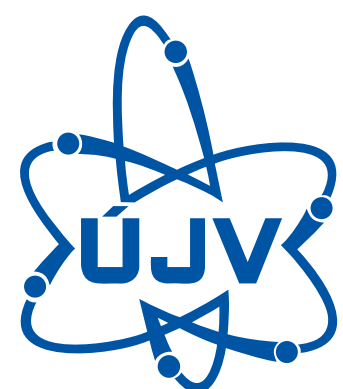
Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D.

MOÚ / ÚJV Řež, a.s.

 **Skupina ÚJV**  
LIDÉ | INOVACE | TECHNOLOGIE

# Svět radiofarmak

2



# CO JSOU TO RADIOFARMAKA

- **Radiofarmakum:** radioaktivní léčivo používané oborem nukleární medicíny při diagnostice a terapii lidských onemocnění. (Principem diagnostických metod je detekce ionizujícího záření vznikajícího při radioaktivní přeměně radionuklidů pomocí speciálních detekčních zařízení. Detekce je charakterizována prostorem, časem a radioaktivitou zdroje záření. Principem terapeutických metod nukleární medicíny je cílené lokální ozáření patologické tkáně v daném jejím objemu.)

## ▪ Historie

- 1923 – George de Hevesy – princip tracerů
- 1934 – umělá radioaktivita (F. Joliot & I. Joliot-Curie)
- 1946 – terapeutické využití  $^{131}\text{I}$  (rakovina štítné žlázy)
- 50. léta – vývoj emisní tomografie
- 60. léta – generátorové  $^{99\text{m}}\text{Tc}$
- 70. léta až současnost – zdokonalování vizualizačních metod



# DĚLENÍ RADIOFARMAK

## Radiofarmakum

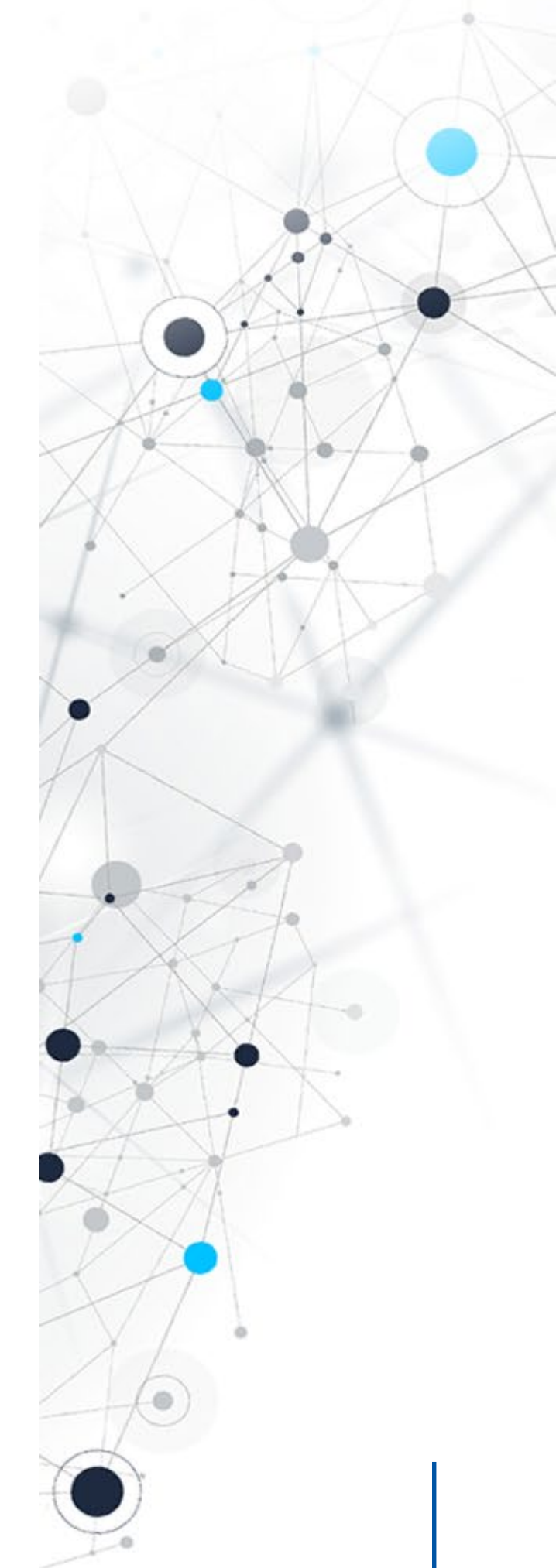
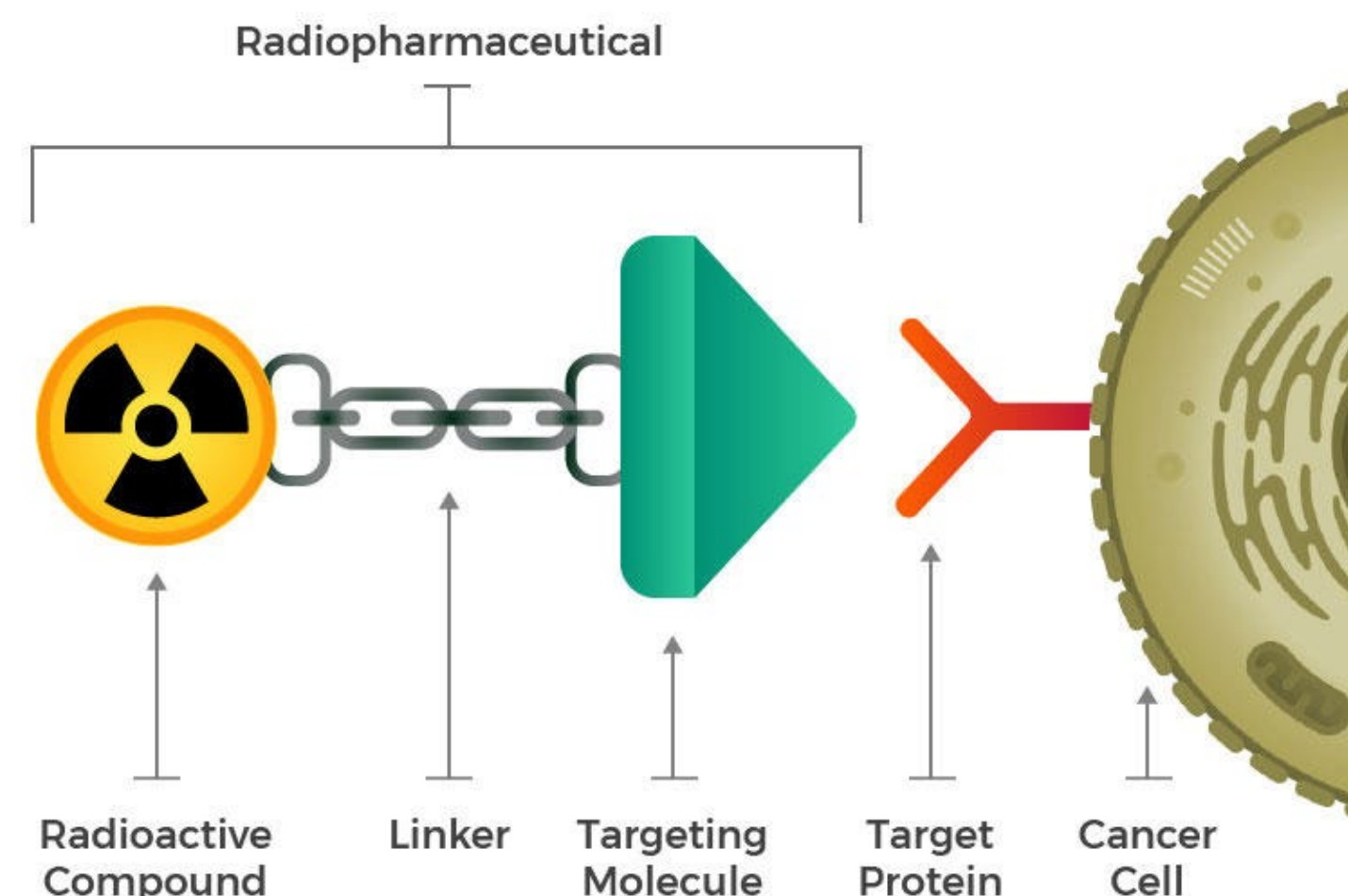
radionuklid + neaktivní nosná složka, která zpravidla zodpovídá farmakokinetické chování – transport na žádané místo, zadržování, metabolizace, vylučování

### ▪ Dle značení a způsobu výroby

- Značená dlouhodobými nuklidy – produkce v reaktorech
- Značená středně-krátkodobými nuklidy – produkce v generátorech
- Značená krátkodobými nuklidy – produkce na cyklotronech

### ▪ Dle využití

- Terapeutické účely – cílené lokální ozáření patologické tkáně - přibližně 5% radiofarmak
- Diagnostické účely – radioaktivní značení za účelem vizualizace distribuce léčiva. Využití v pozitronové emisní tomografii (PET) či jednofotonové emisní CT (SPECT) - přibližně 95% radiofarmak



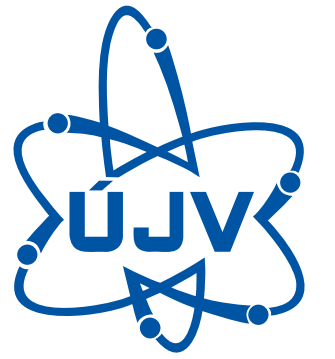
# A GUIDE TO DIFFERENT TYPES OF RADIATION

Ionising radiation commonly comes in three different forms: alpha, beta, and gamma radiation. Each of these has a differing composition, and they also differ in their penetration, ionisation ability, and uses. This graphic summarises each type in turn.

<b>ALPHA</b> 2 protons & 2 neutrons	<b>BETA</b> High energy electron	<b>GAMMA</b> High energy EM radiation
<b>IONISATION ABILITY:</b>	<b>IONISATION ABILITY:</b>	<b>IONISATION ABILITY:</b>
<b>HOW PENETRATING?</b>	<b>HOW PENETRATING?</b>	<b>HOW PENETRATING?</b>
<b>USES</b>	<b>USES</b>	<b>USES</b>
Many smoke detectors contain americium-241, which releases alpha radiation and helps detect smoke. Alpha radiation-emitting elements have also been used to power some heart pacemakers and some space probes, including the Mars Curiosity Rover.	Beta-radiation emitters can be used as tracers in medicine to image inside the body, and have also been used in cancer treatment. In industry, they have been used to find leaks in underground pipes, and to gauge the thickness of materials during manufacture.	Gamma radiation is used to help sterilise medical equipment, and can also help sterilise packaged foods. Gamma ray detection is used by a number of telescopes to produce images. They have also been used in cancer treatment to help kill cancer cells.



# NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA



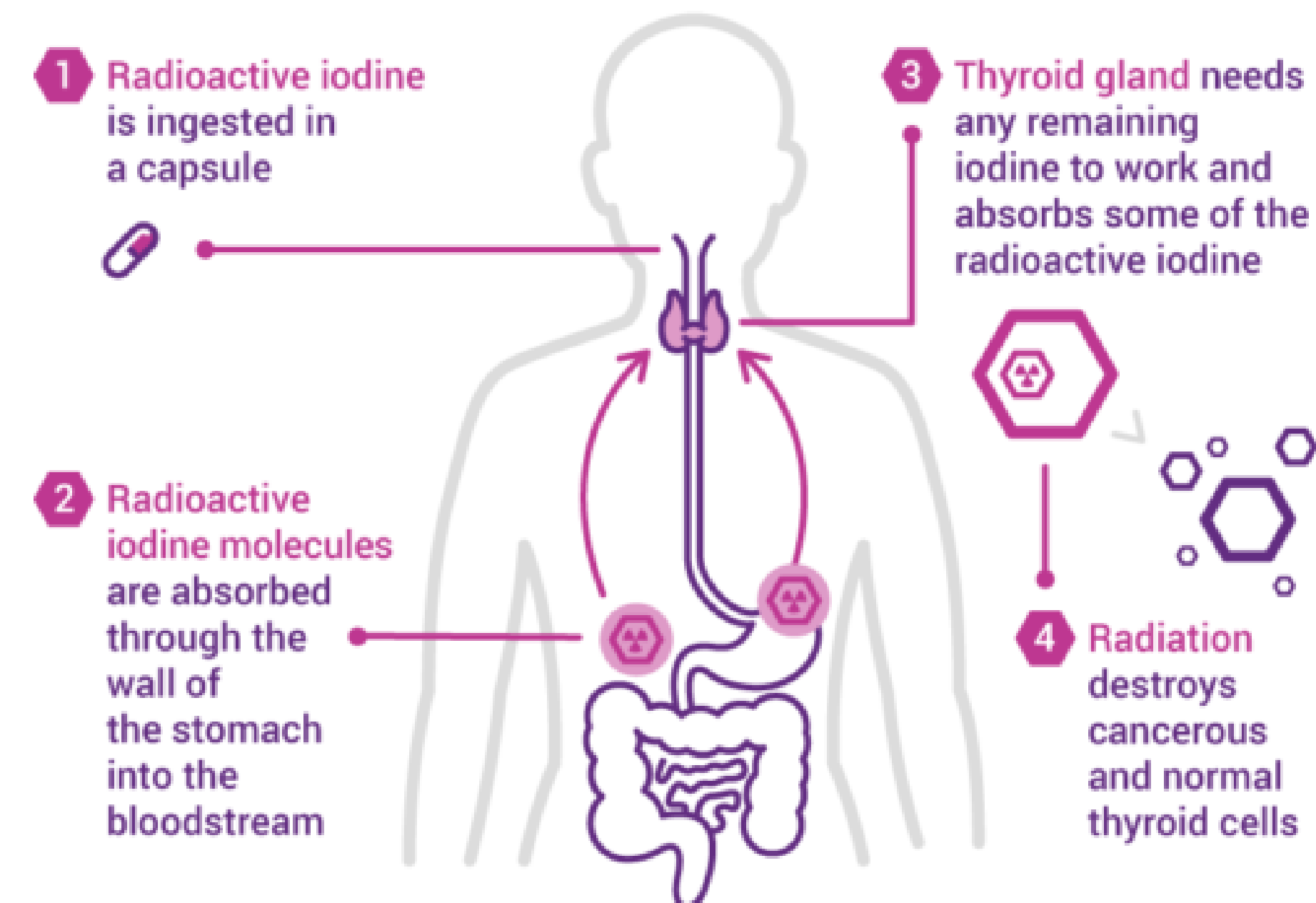
## DIAGNOSTIKA



## TERAPIE / PALIATIVA

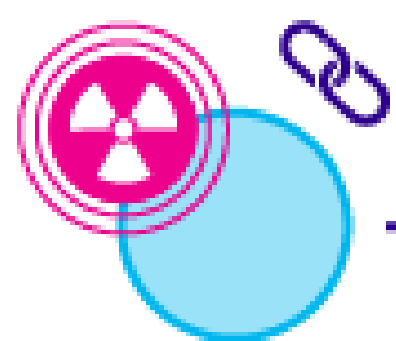
### USING RADIOACTIVE IODINE THERAPY TO TREAT THYROID CANCER

Iodine therapy specifically targets the thyroid and has very little effect on other parts of the body



# HOW RADIOACTIVE LIQUID THERAPY TARGETS CANCER CELLS

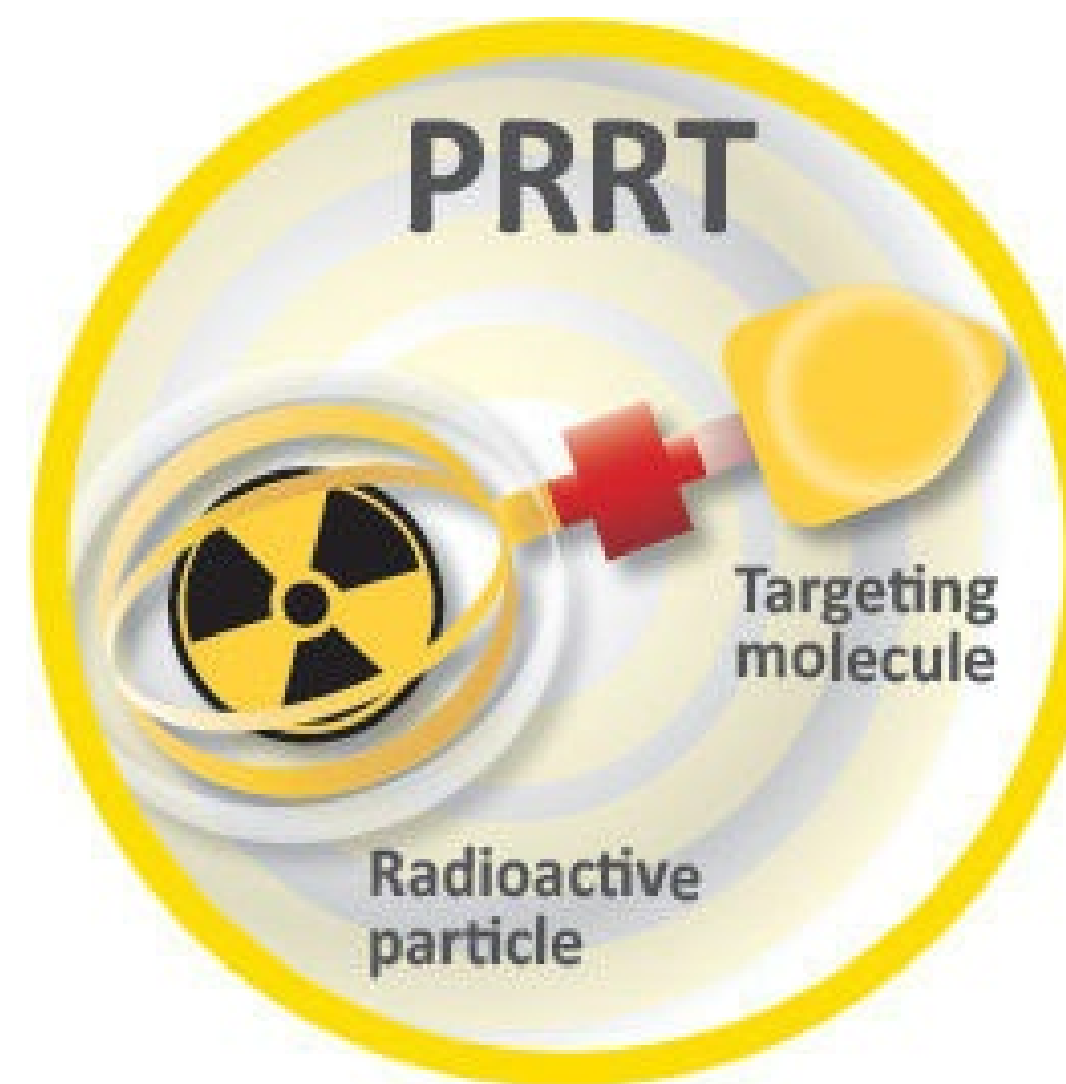
**1** Radioactive atoms are attached to carrier molecules that target the tumour.



**2** Liquid containing the radioactive molecules is introduced into the bloodstream.

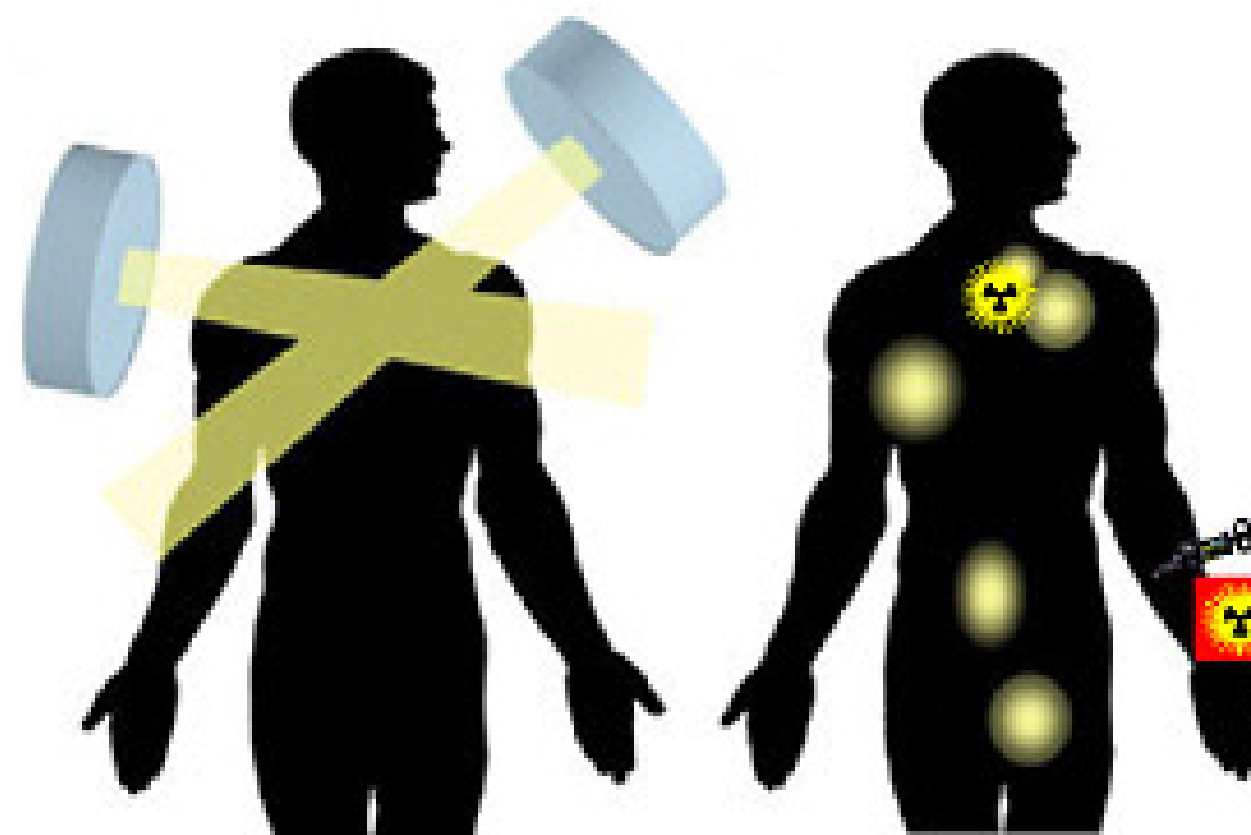


**3** Molecules carry the radiation to the tumour site and tumour cells are destroyed.



<https://www.wbur.org/hereandnow/2023/11/14/magic-the-external-beams-target-the-radionuclide>

LET'S BEAT CANCER SOONER  
cruk.org

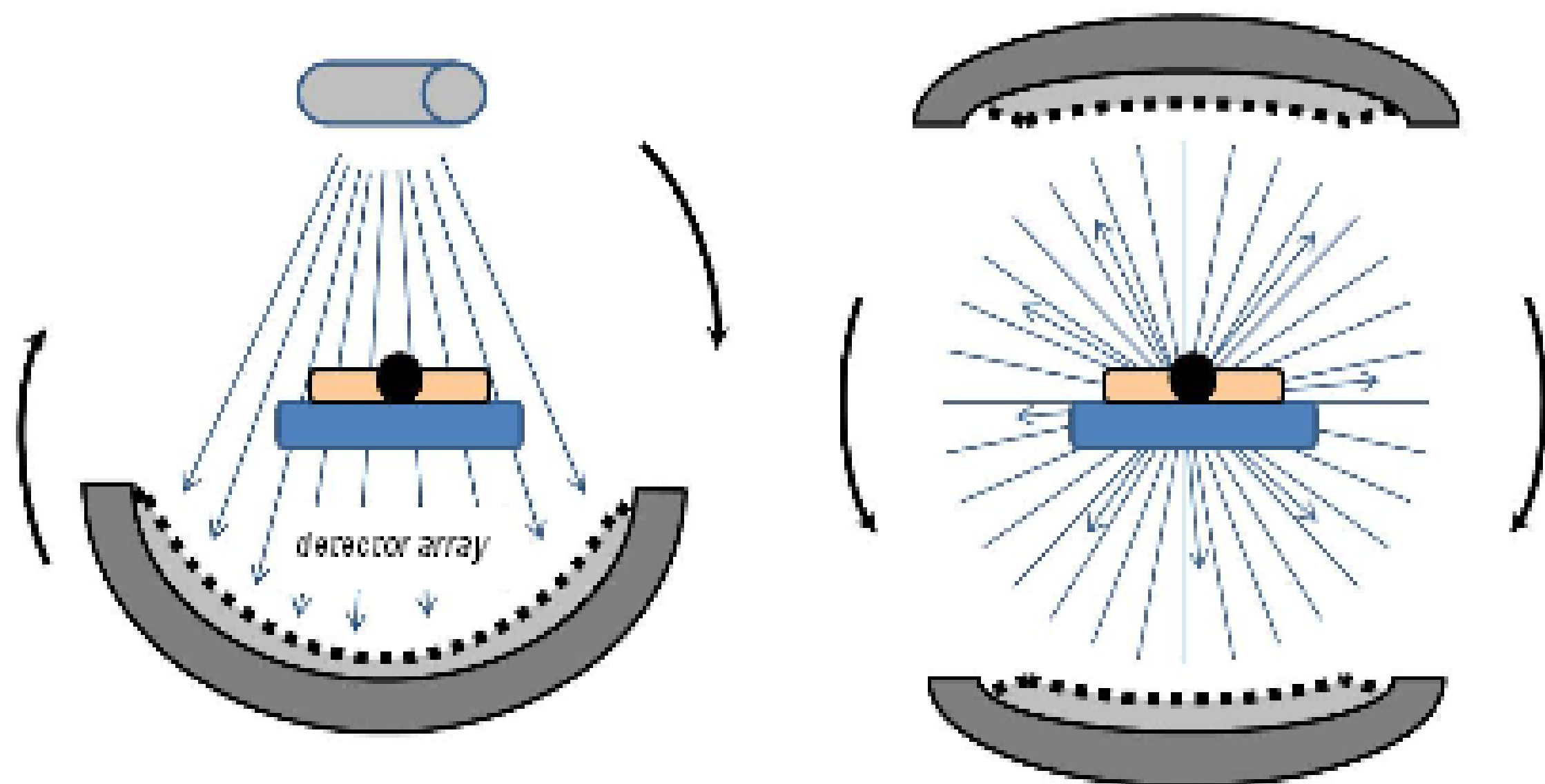
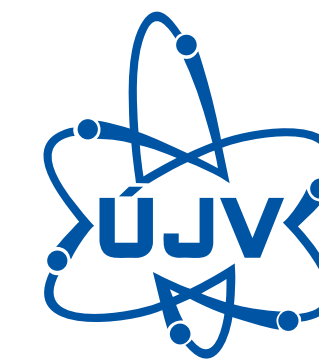


Requires knowledge of tumor location

Requires knowledge of tumor biology



# DIAGNOSTIKA – EMISNÍ TOMOGRAFIE

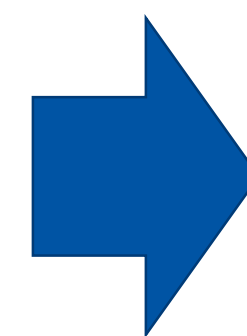


## Transmisní (CT)

- zdrojem záření je rentgenový zdroj
- detekce prošlých/zachycených paprsků

## Emisní (SPECT, PET)

- zdrojem záření je radiofarmakum
- detekce paprsků vyzářených radiofarmakem v pacientově těle



## RENTGENOVÁ DIAGNOSTIKA

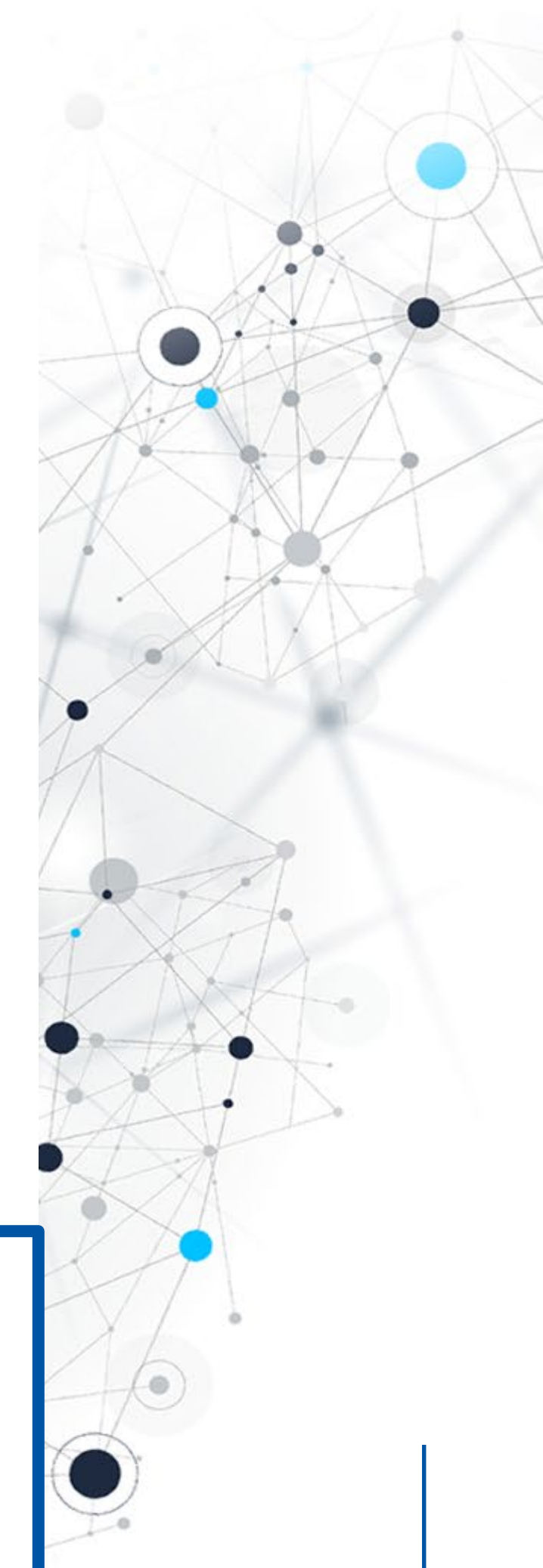
2D předchůdkyně transmisní tomografie

## SCINTIGRAFIE

2D předchůdkyně emisní tomografie

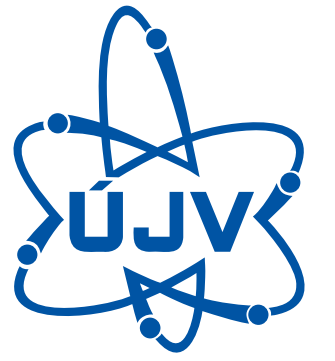
JEDNOFOTONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE (SPECT)

POZITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE (PET)

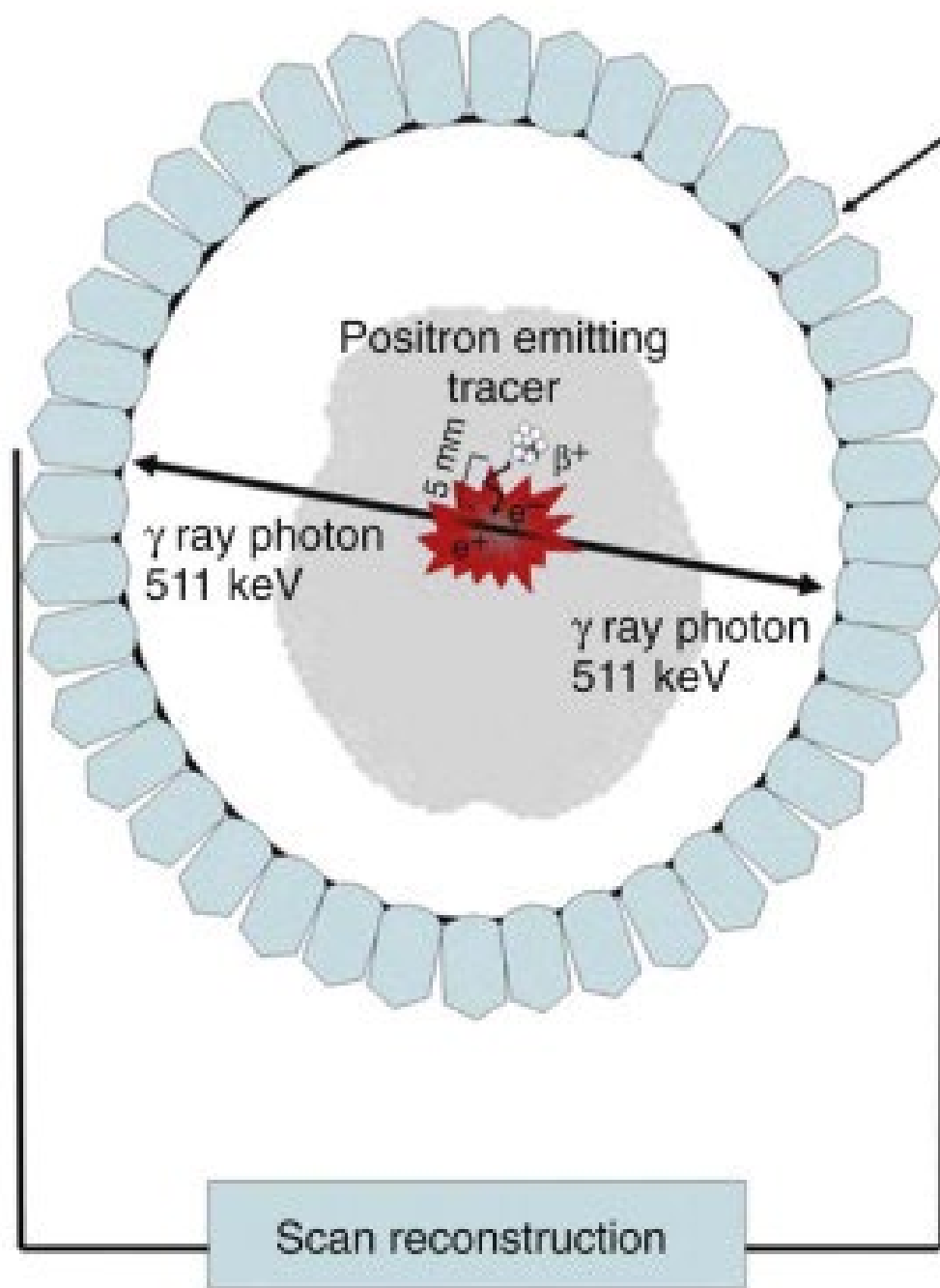




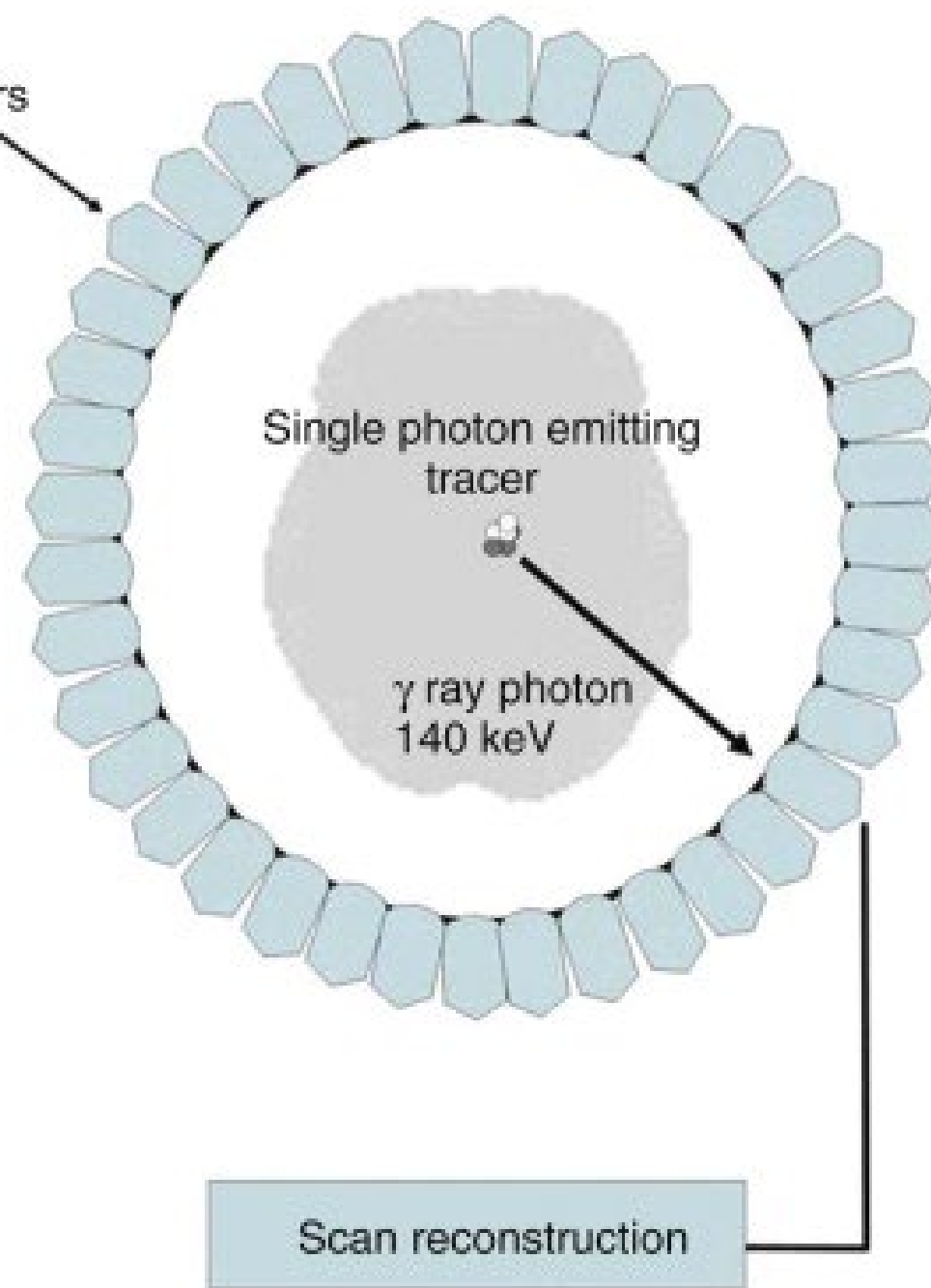
# SPECT – SINGLE PHOTON EMISSION TOMOGRAPHY



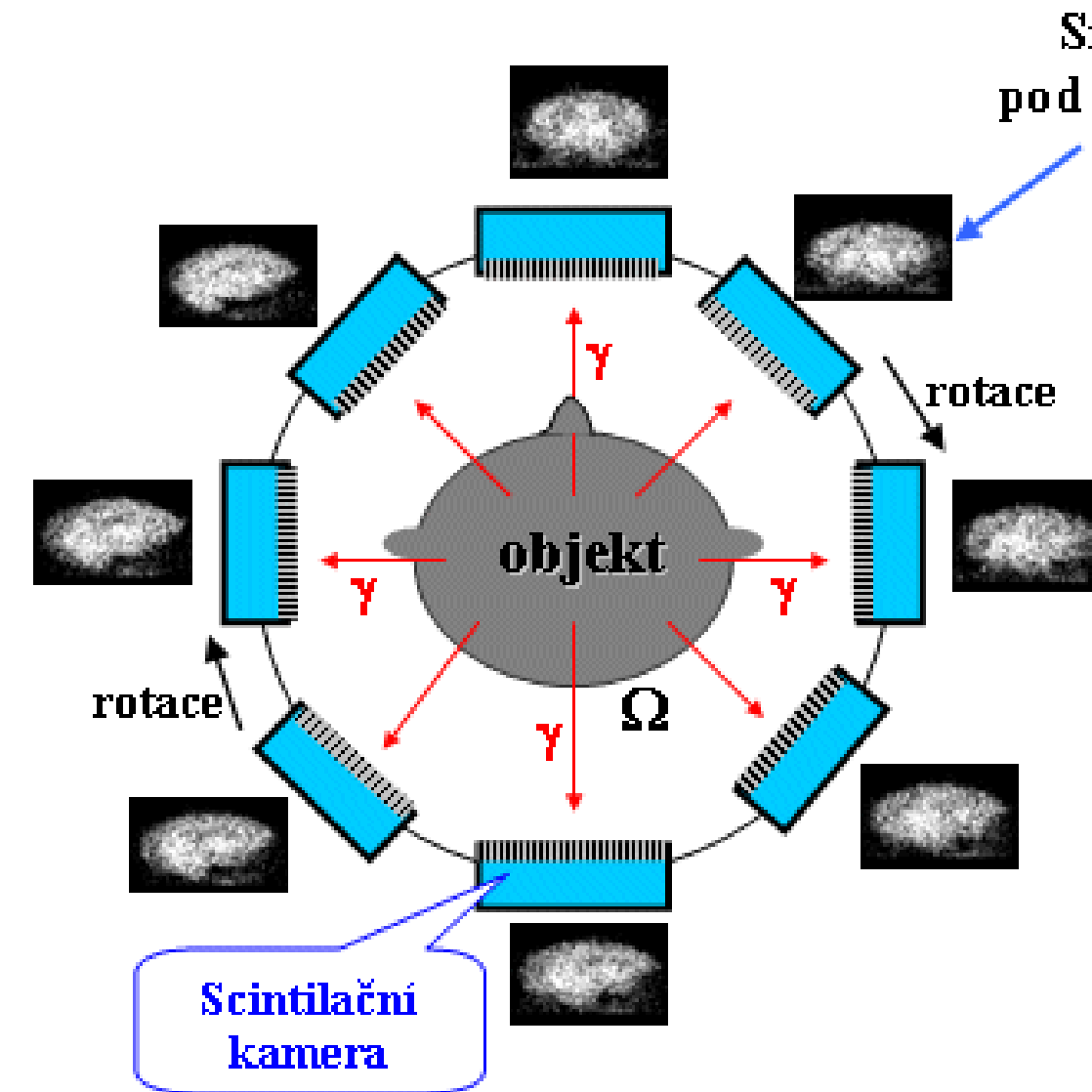
POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET)



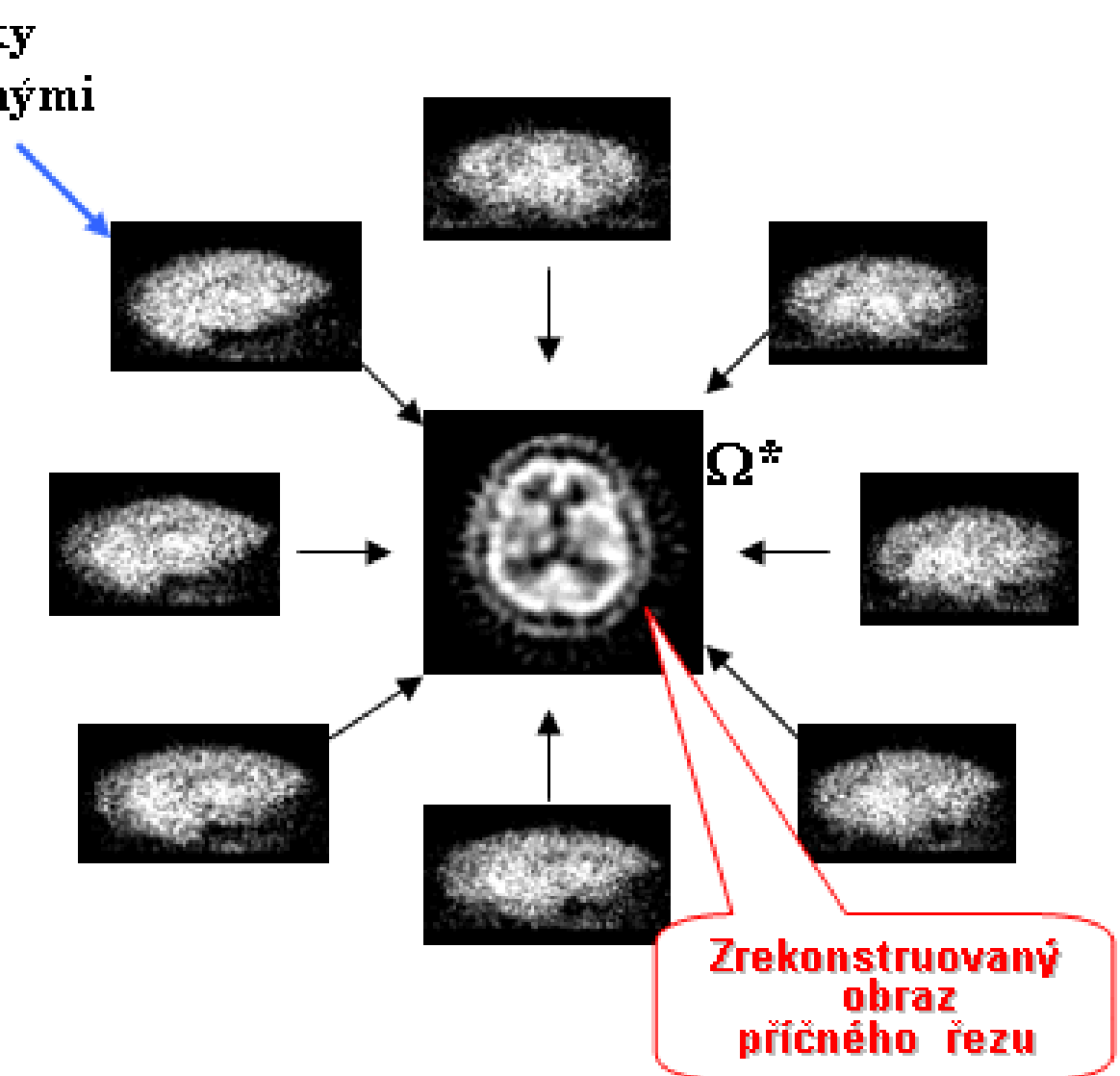
SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY (SPECT)



Akvizice SPECT



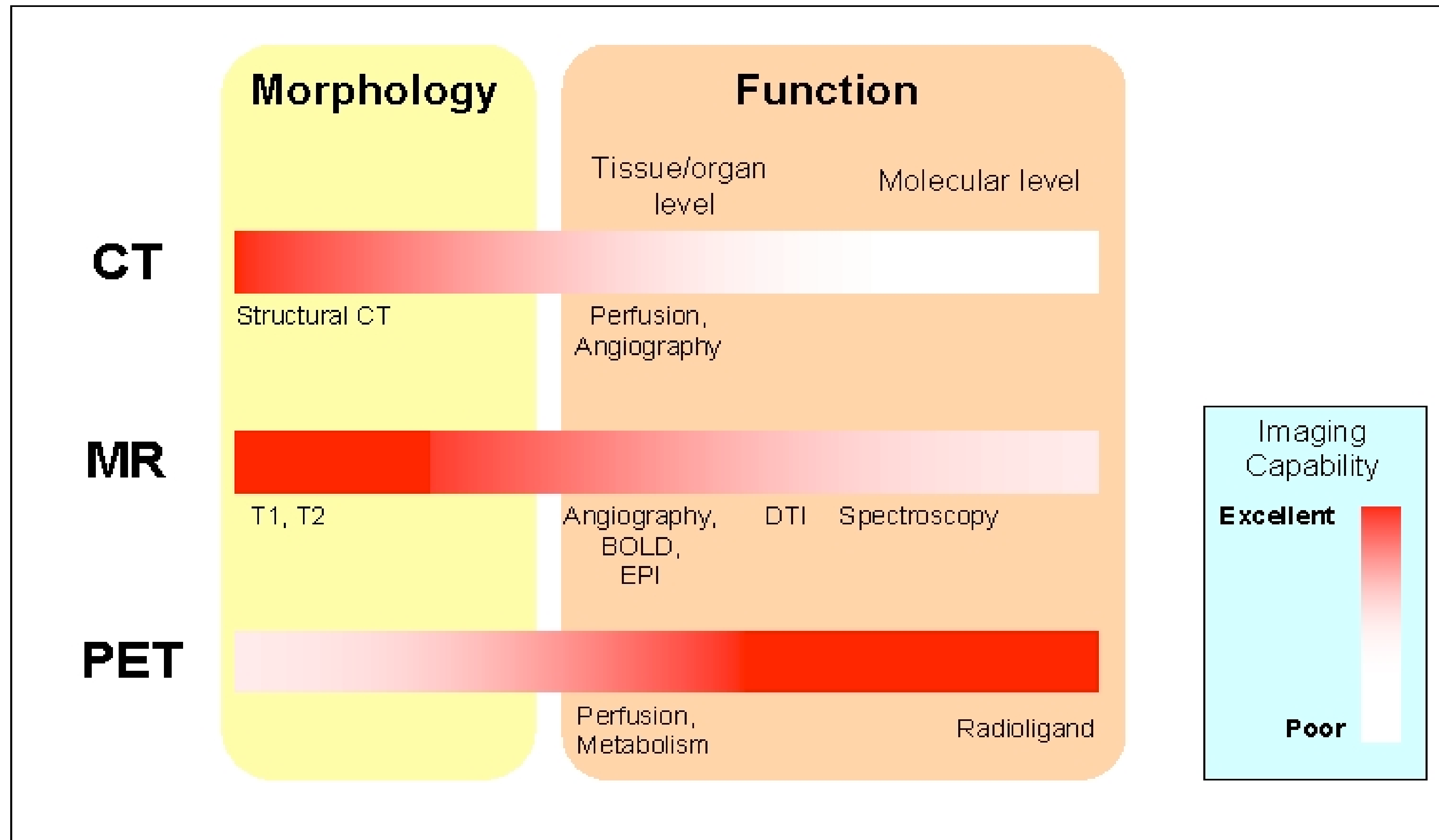
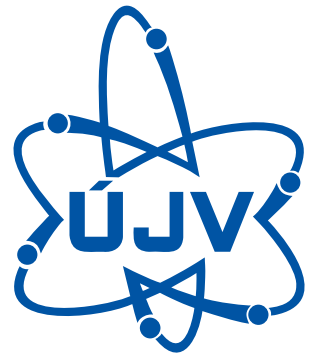
Rekonstrukce SPECT



# | SPECT VS PET

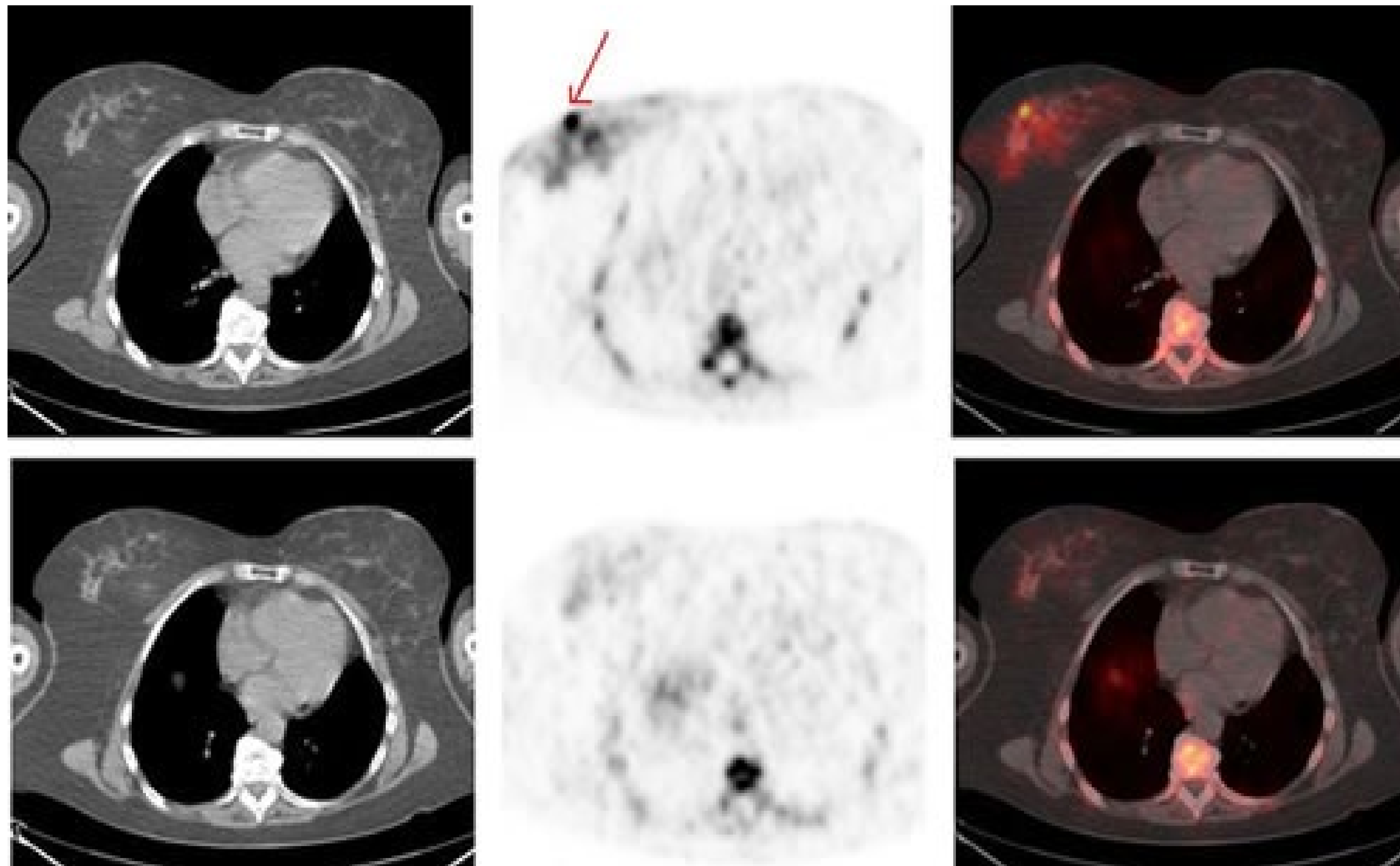
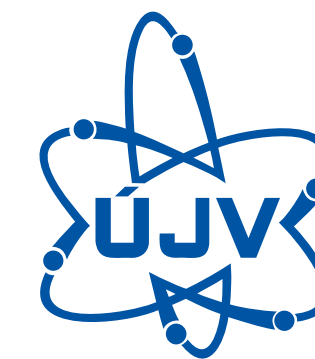


# PROČ VÁS POŠLOU NA PET/CT NEBO PET/MR?



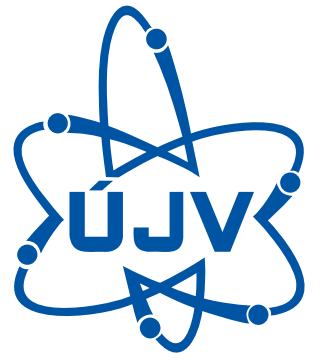
PET je schopna téměř dokonalého „molekulárního“ zobrazování, ale neposkytuje příliš dobrou anatomickou informaci – proto hybridní zobrazování

# PET/CT : SPOJENÍ FUNKČNÍ (BIOCHEMICKÉ) A ANATOMICKÉ (MORFOLOGICKÉ) INFORMACE



Horní řada : CT, PET, fúzovaný obraz. Rakovinné ložisko v prsu zvýrazněno šipkou.  
Dolní řada: CT, PET, fúzovaný obraz, po léčbě. Proliferace po léčbě silně snížena, patrné díky PET obrazu, na CT nerozeznatelné. Hodnocení responze na léčbu možné díky PET a hybridnímu zobrazení.

# PET RADIOIZOTOPY



- Fluor [ $^{18}\text{F}$ ] –  $t_{1/2}=109$  minut
  - Dá se dovážet dále
  - Nevyskytuje se v molekulách běžně - modifikace chování látky
- Uhlík [ $^{11}\text{C}$ ] –  $t_{1/2}=20$  minut
  - uhlík v molekulách přirozeně – nenarušení chemismu
  - možno pouze v zařízeních disponujících scannerem a cyklotronem nebo v krátké transportní vzdálenosti
- Dusík [ $^{13}\text{N}$ ] ( $t_{1/2}=10$  min), kyslík [ $^{15}\text{O}$ ] ( $t_{1/2}=2$  min)
  - ultrakrátké, používané k měření perfuze, zásobení tkání kyslíkem
  - pouze nejjednodušší molekuly (amoniak,  $\text{H}_2\text{O}$ )
- Izotopy přechodných kovů a těžkých prvků ( $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{124}\text{I}$ )
  - Poločas od několika hodin po dny
  - Značení peptidů a proteinů
  - Většinou pro specifické receptor-ligandové interakce

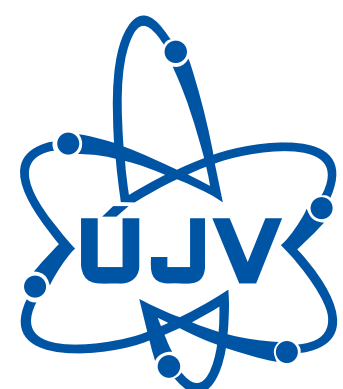


# SPECT VS PET – INSTRUMENTACE A RADIOFARMAKA

- SPECT využívá určitých gama zářičů, poněkud 99mTc, dále například 67Ga nebo 111In
- Komerčně dostupnější a logisticky méně náročné, většinou na bázi generátor + kit
- SPECT scannery jsou levnější
- SPECT radiofarmaka jsou levnější, nemocnice mají větší prostor pro vlastní přípravu
- SPECT je obecně rozšířenější metoda (scinti či SPECT kameru má téměř každá diagnostická nukleární medicína v ČR)
- Menší přesnost, menší prostorové rozlišení.
  
- PET využívá pozitronových zářičů
- Nutná příprava na cyklotronech a distribuce, krátký poločas přeměny, nutná dobrá logistika a hustá síť výrobních míst
- PET scannery jsou dražší
- PET radiofarmaka jsou dražší, většinou nakupována nemocnicemi již hotová
- PET je mladší a méně rozšířená
- Vyšší přesnost a specializace.

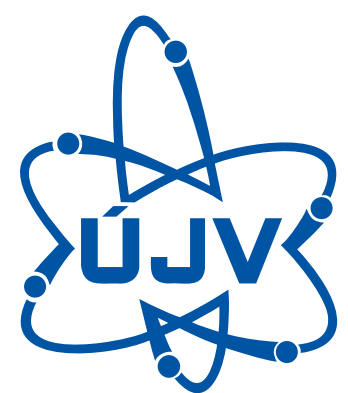
# Radiofarmaka - produkce

15



# SPECT radiofarmaka

16





# SPECT RADIONUKLIDY

**Technecium-99m (6 hodin)**

- generátorový

**Jod-123 (13 hodin)**

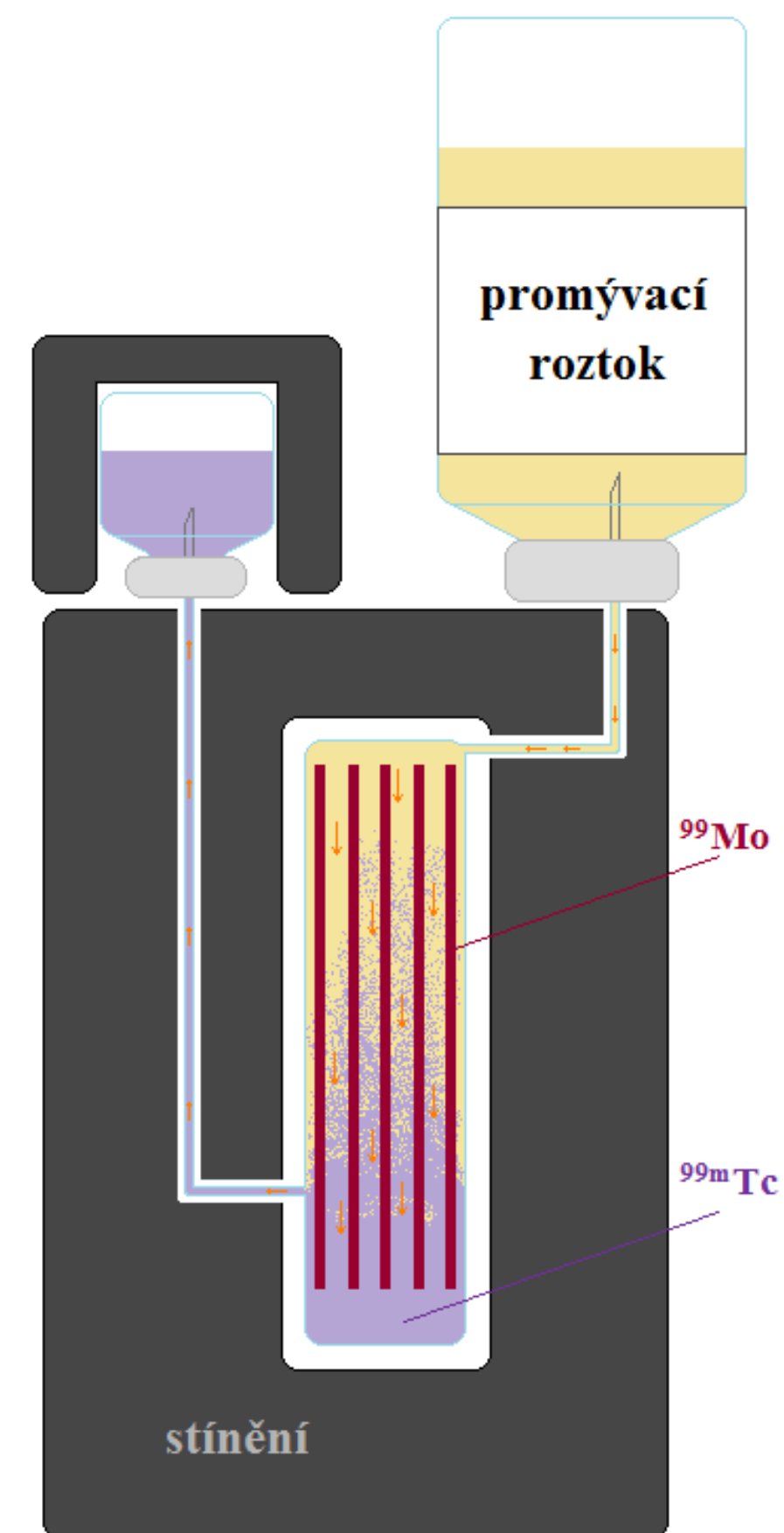
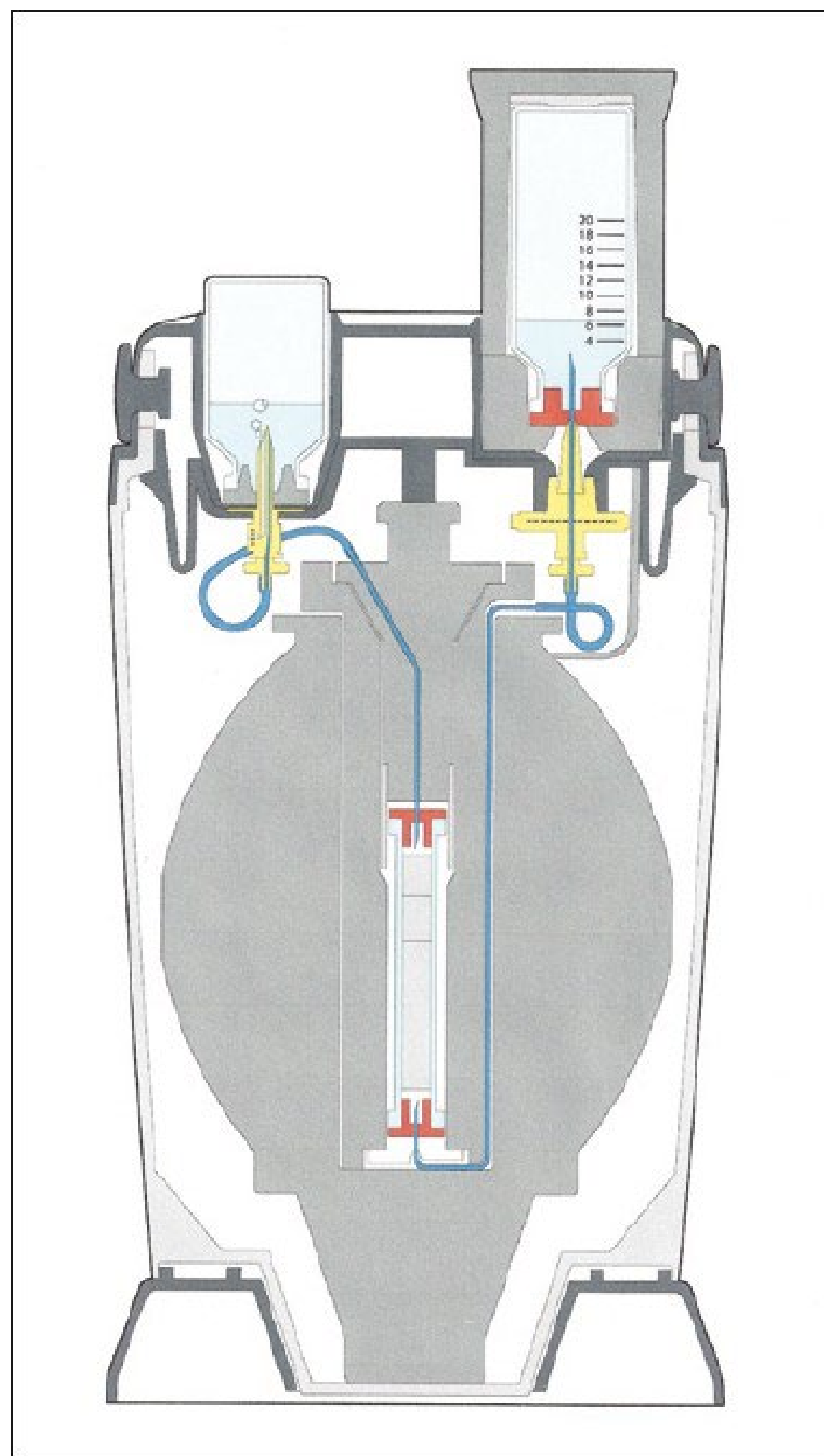
**Indium-111 (67 hodin)**

**Gallium-67 (78 hodin)**

- Na cyklotronu nebo v reaktoru, lépe transportovatelné)

**Další minoritní**

- např. generátor Rb-81/Kr-81m



## Example highlights

*Case Study:* The decay product of Mo-99, Tc-99m, is used in majority of the radioactivity-based diagnostic applications in the US; reactors in the European region alone contribute to 60% of the global production capacity

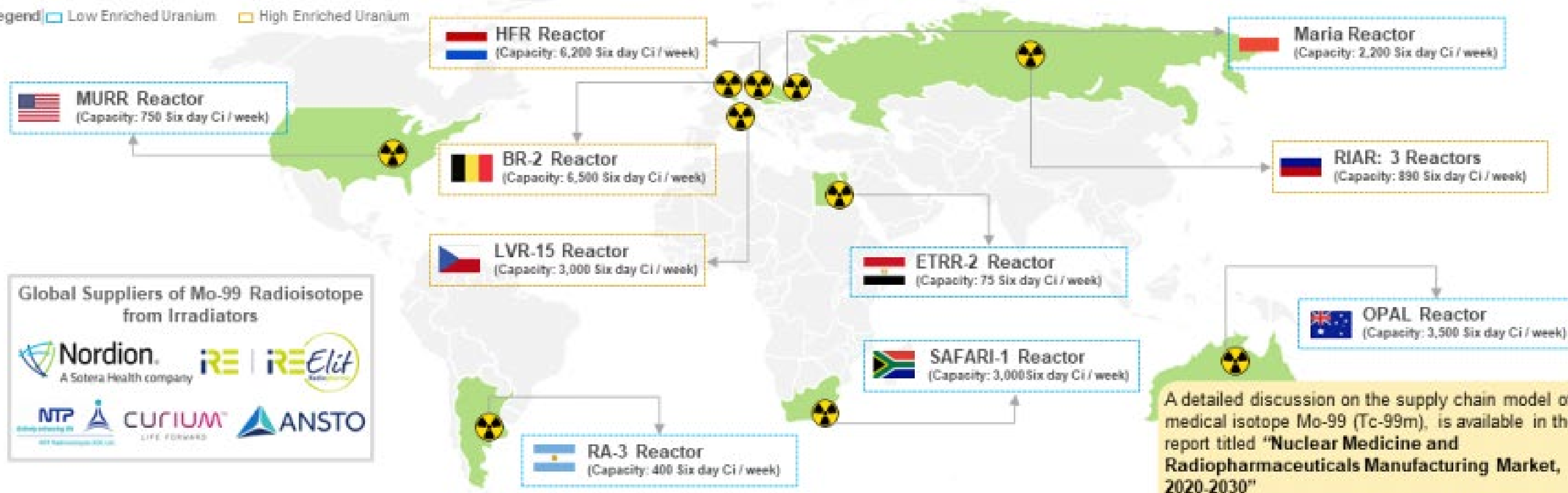
## Nuclear Medicine and Radiopharmaceuticals Manufacturing

### Production and Supply Chain of Mo-99



Legend ■ Low Enriched Uranium ■ High Enriched Uranium

**Location of Major Mo-99 Irradiators**



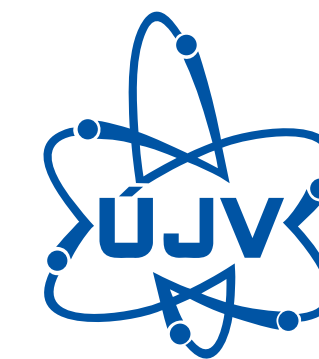
# SPECT RADIOFARMAKA

**Mo-99 má poločas 66 hodin, Tc-99m poločas 6 hodin**

**Prakticky se generátor pro Tc-99m pořizuje každý týden nový, RF se připravují dle potřeby z komerčně dostupných kitů.**

**Jiná RF se dodávají kompletně připravena (např. Ga-67 citrát), nebo odděleně nuklid a kit ke značení (Octreoscan, aneb In-111 pentetretid), nebo pouze nuklid, který se dá kombinovat s více kity (jod-123)**

Indication	Tracer	Mechanism
Bone metabolism	$^{99m}\text{Tc}$ medronate	Exchange at surface of bone
Myocardial perfusion	$^{99m}\text{Tc}$ tetrofosmin	Trapped in mitochondria of myocytes
Left ventricular function	$^{99m}\text{Tc}$ erythrocytes	Gated blood pool study
Lung perfusion	$^{99m}\text{Tc}$ macro aggregated albumin	Impacted in pulmonary capillaries
Lung ventilation	$^{99m}\text{Tc}$ pentetate	Administered as aerosol
Renal function	$^{99m}\text{Tc}$ mertiatide	Cleared by glomerular filtration and tubular secretion
Renal structure	$^{99m}\text{Tc}$ succimer	Trapped in renal cortex
Thyroid function	$^{123}\text{I}$ iodide	Sodium iodide symporter
Parathyroid adenoma	$^{99m}\text{Tc}$ sestamibi	Accumulates in parathyroid tissue
Sentinel node localisation	$^{99m}\text{Tc}$ nanocolloid	Lymphatic channels following interstitial injection
Parkinson's disease	$^{123}\text{I}$ ioflupane	Binds to dopamine transporter
Neuroendocrine tumours	$^{123}\text{I}$ iobenguane	Enters noradrenergic pool
Neuroendocrine tumours	$^{111}\text{In}$ pentetretotide	Somatostatin receptor
Infection/ inflammation	$^{111}\text{In}$ leukocytes	Migration of leukocytes



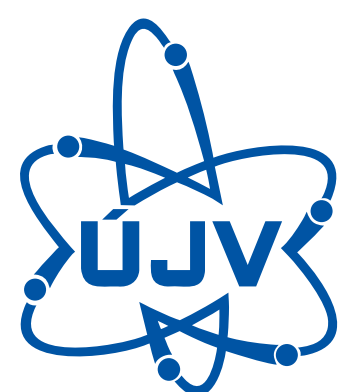
# PŘÍPRAVA SPECT RADIOFARMAK

- Generátor (komerčně dostupný)
- Stíněný laminární box
- Přípravu (konjugaci na příslušný kit u Tc) provádí radiofarmaceut
- V kompetenci nemocnice



# PET radiofarmaka

21



# [<sup>18</sup>F]FLUORDEOXYGLUKOSA (FDG)

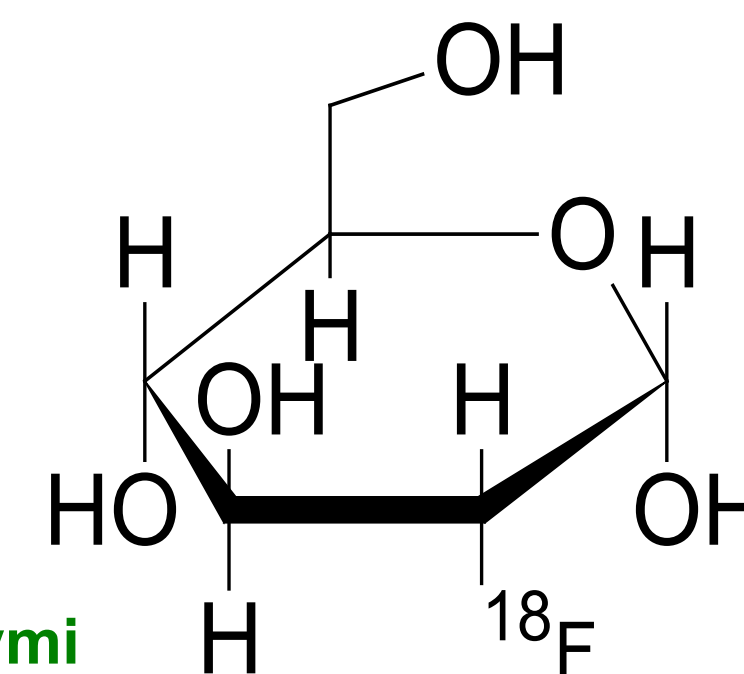


## □ Primárně používané PET radiofarmakum

- 1968, UK Praha (Pacák, Černý), původně zamýšlena jako supresor proliferace rakovinných buněk
- 1976-78, La Jolla – úspěšné označení <sup>18</sup>F, revoluce pro PET
- Proč?
  - Snadno a rychle proniká do buněk
  - Přednostně vychytávána buňkami s vysokou potřebou energie (tumor)
  - Fluor zabraňuje metabolizaci
    - Vysoká retence
    - Hromadění v buňkách

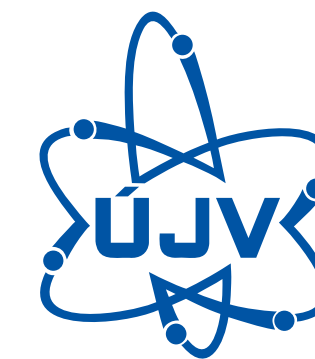
## □ Primárně používané onkologické PET radiofarmakum

- Širokospektrálnost (zobrazuje metabolismus glukosy)
- „levná“ výroba
  - nicméně:
- Nevhodnost pro některé typy nádorů či orgánů
- Nižší specifita (glukosa se spotřebovává všude, vyšší příjem způsoben např. zánětlivými nebo reparativními procesy, nikoli tumorovou aktivitou)

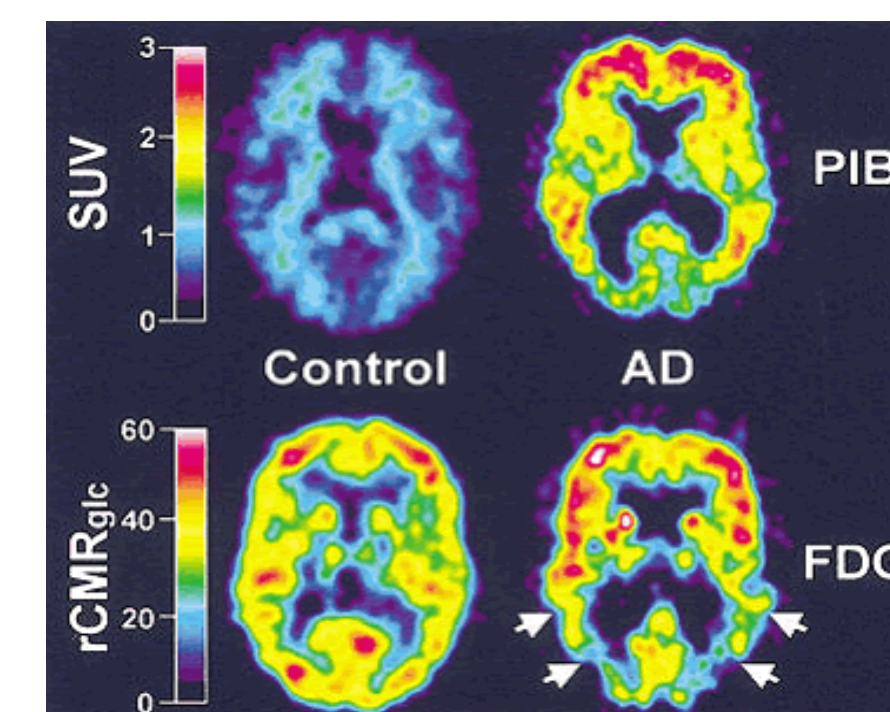
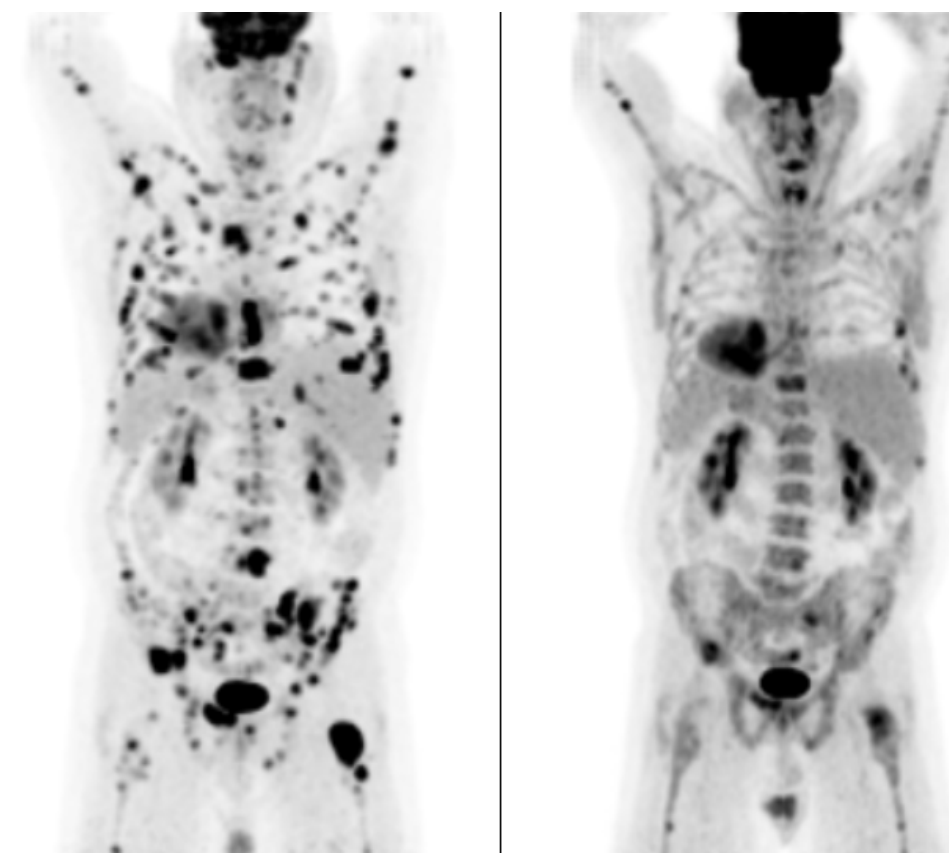


□ Visualizace jiných dějů/parametrů/stavů ⇒ úžeji zaměřená, ale specifitější RF

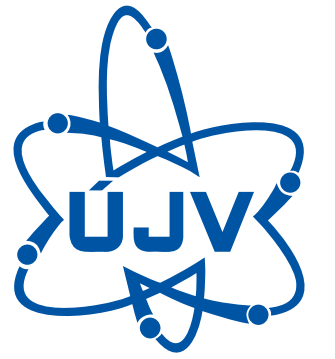
# CO VŠECHNO DOKÁŽE PET VISUALIZOVAT



- Metabolismus
  - **Spotřeba energie**
  - **Spotřeba stavebních látek (obnova kostí)**
- Proliferace (dělení buněk)
  - **Skrze syntézu nukleových kyselin**
  - **Skrze syntézu proteinů**
    - **Zvýšený příjem určitých AMK**
    - **Zvýšený příjem stavebních prvků (membrán)**
- Hypoxie (nedostatek zásobení kyslíkem) – neuro, kardio (infarkty, cévní příhody)
- Metabolické a signální dráhy
  - **Neurotransmitery, mastné kyseliny (Parkinson, kardio)**
- Receptor-ligandové děje neimunologického charakteru
  - **Značení jednoduchých ligandů**
  - **Značení peptidů (buněčná smrt, reakce na léčbu)**
- Jiné
  - **Visualizace amyloidových depozitů (Alzheimer)**



# CO JE ZAPOTŘEBÍ K VÝROBĚ PET RADIOFARMAK

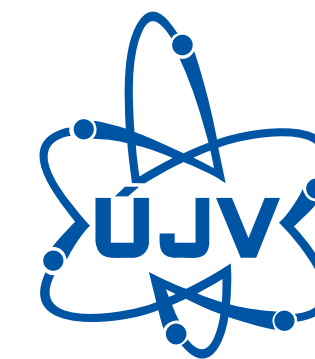


- zdroj vhodných nuklidů pro značení
  - **Urychlovač (cyklotron)**
  - **generátor**
- Čisté prostory pro výrobu léčiv s polohorkými komorami a syntézními moduly
- LKK – laboratoř kontroly kvality
- Povolení (splnění požadavků SÚJB a SÚKL)
  - **Někdy nejsou požadavky zcela kompatibilní**
  - **Specifika radiofarmaceutické výroby oproti „standardní“ farmaceutické**

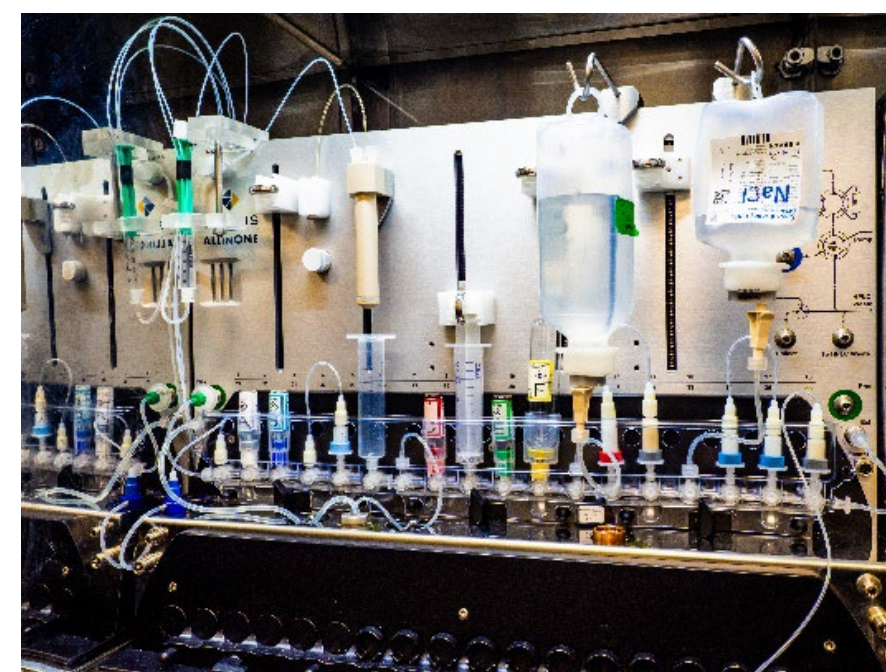
Plánování výroby a distribuce



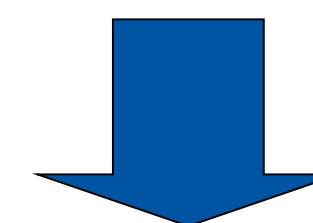
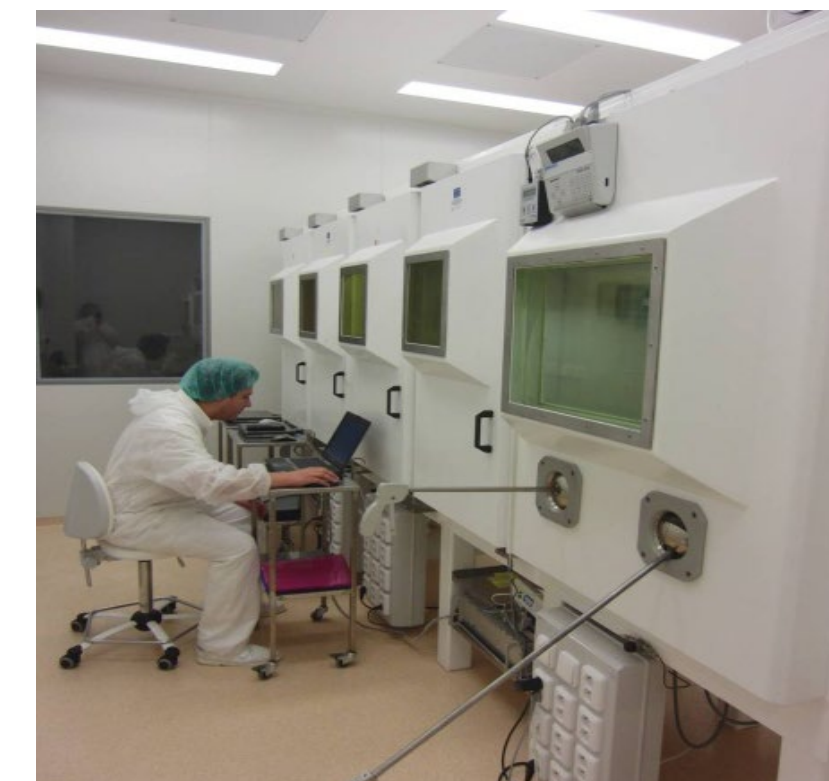
# CESTA PŘÍPRAVKU



**Cyklotron – výroba izotopu**



**Syntéza radiofarmaka  
(čisté prostory)**



**Kontrola kvality**



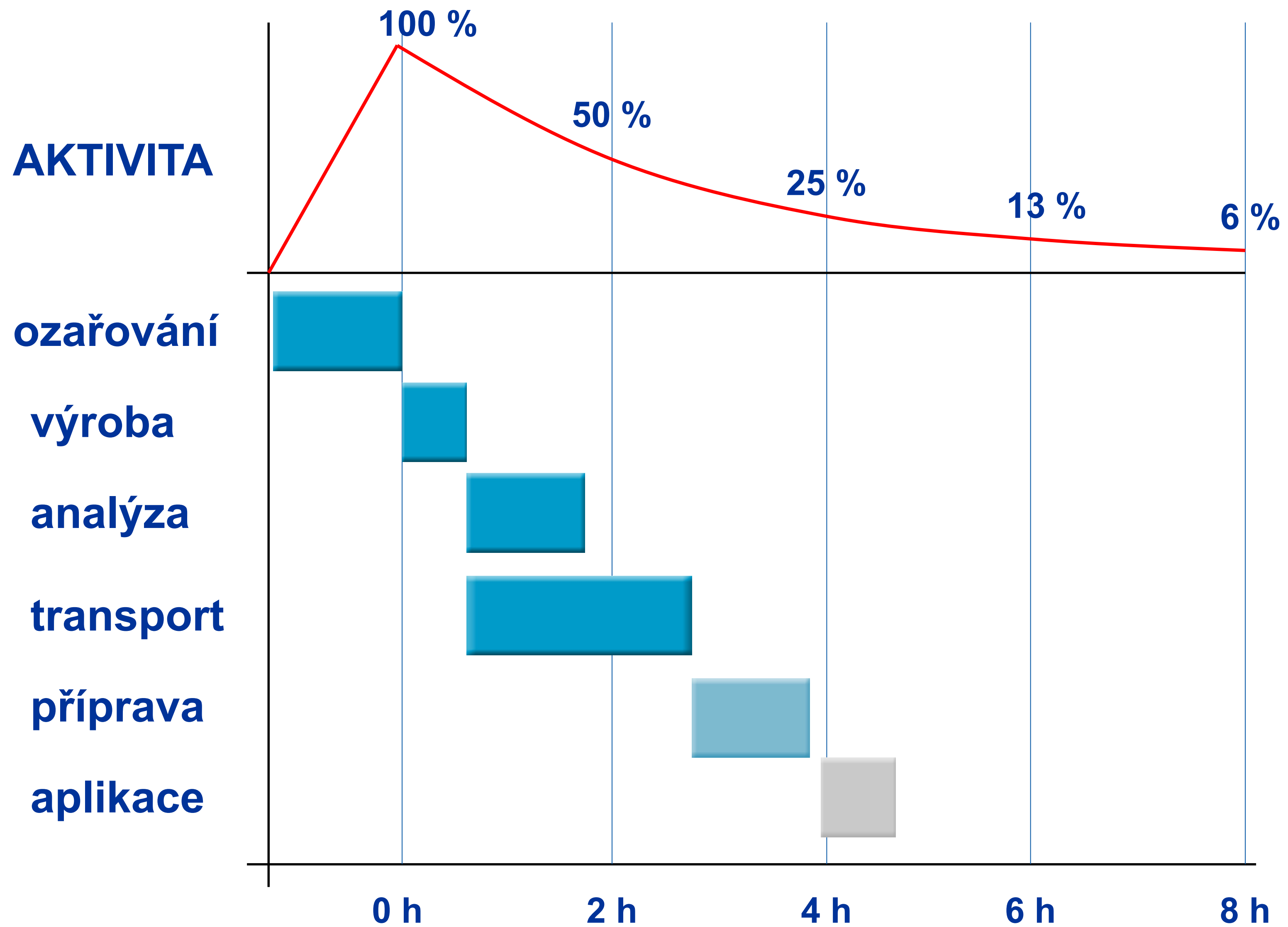
**příprava dávky,  
aplikace pacientovi,  
vyšetření**

**ÚJV**

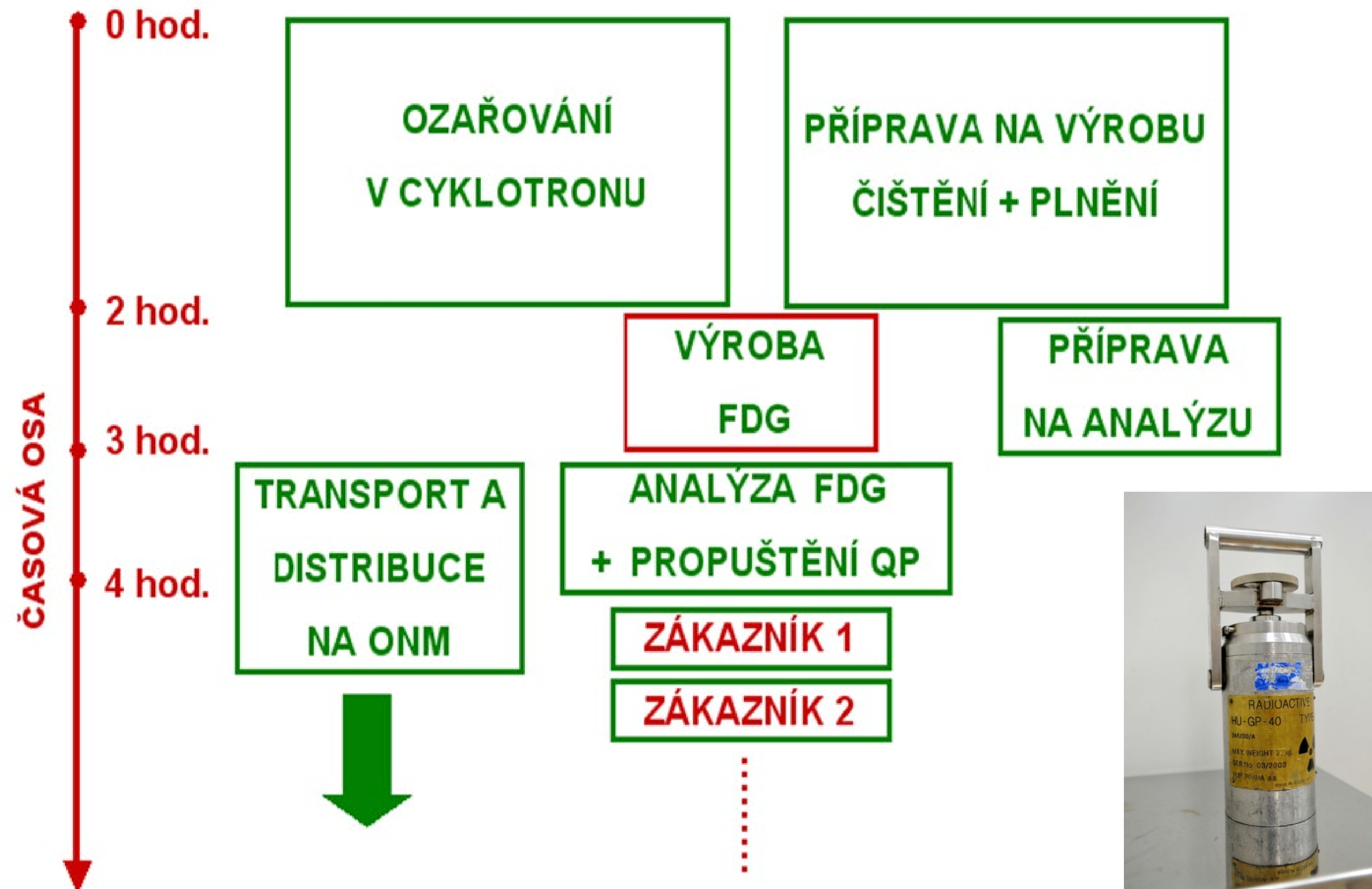
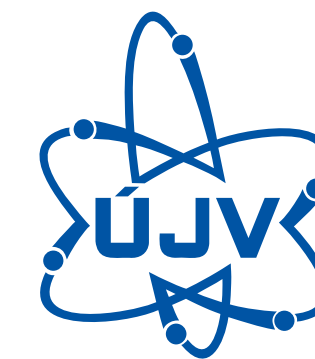
**MOÚ**



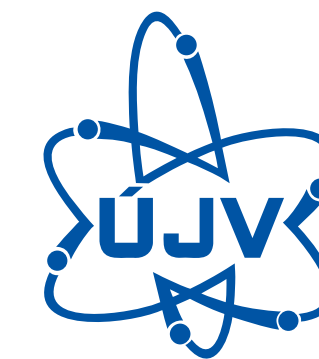
# ZÁVOD S ČASEM:



# PLÁNOVÁNÍ VÝROBY A DISTRIBUCE PET RADIOFARMAK



# SPECIFIKA VÝROBY A TRHU PET RADIOFARMAK:



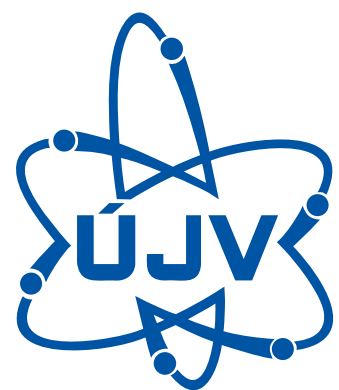
- Výrobní centrum: Urychlovač (cyklotron), syntézní zařízení ve stíněných boxech, rozplňování, analytika, čisté prostory, vzduchotechnika, radiační monitoring, odpady, veškeré podpůrné technologie
- Využívané radionuklidy mají velmi krátký poločas rozpadu ( $^{18}\text{F}$  – 109 minut,  $^{11}\text{C}$ - 20 minut), použití je vázáno na geografickou blízkost / rychlost transportu z místa výroby, radiofarmakum se rozpadá a je dále nepoužitelné
  - Důsledky pro plánování a realizaci výroby
  - Agregace požadavků, výroba a distribuce s minimálními časovými ztrátami
  - Dovážet lze jen velmi omezeně, dostupnost dalších RF je vázána na schopnost/povolení vyrábět dostatečně blízko, či licencovat/smluvně ošetřit výrobu
- Vyráběny denně podle potřeby zákazníků, nemožnost vyrábět „na sklad“
- Výroba podléhá jak předpisům SÚKL, tak SÚJB
  - Fungování pravidelně auditováno oběma institucemi
- Velmi specifický typ trhu
  - Obtížně realizovatelná konkurence, limitována pouze na geograficky blízké oblasti
  - Hlavní komodita (metabolický marker  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukosa) nemá v rámci metody adekvátní náhradu
  - Poměr FDG na celkovém trhu PET radiofarmak činí >90%



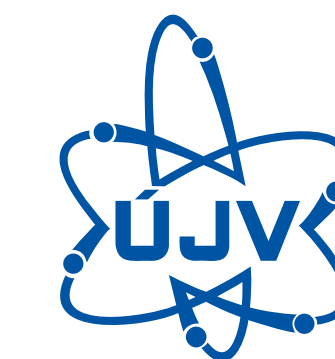
# Nukleární medicína a PET v ČR

Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D.

ÚJV Řež a.s.



# NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA V ČR



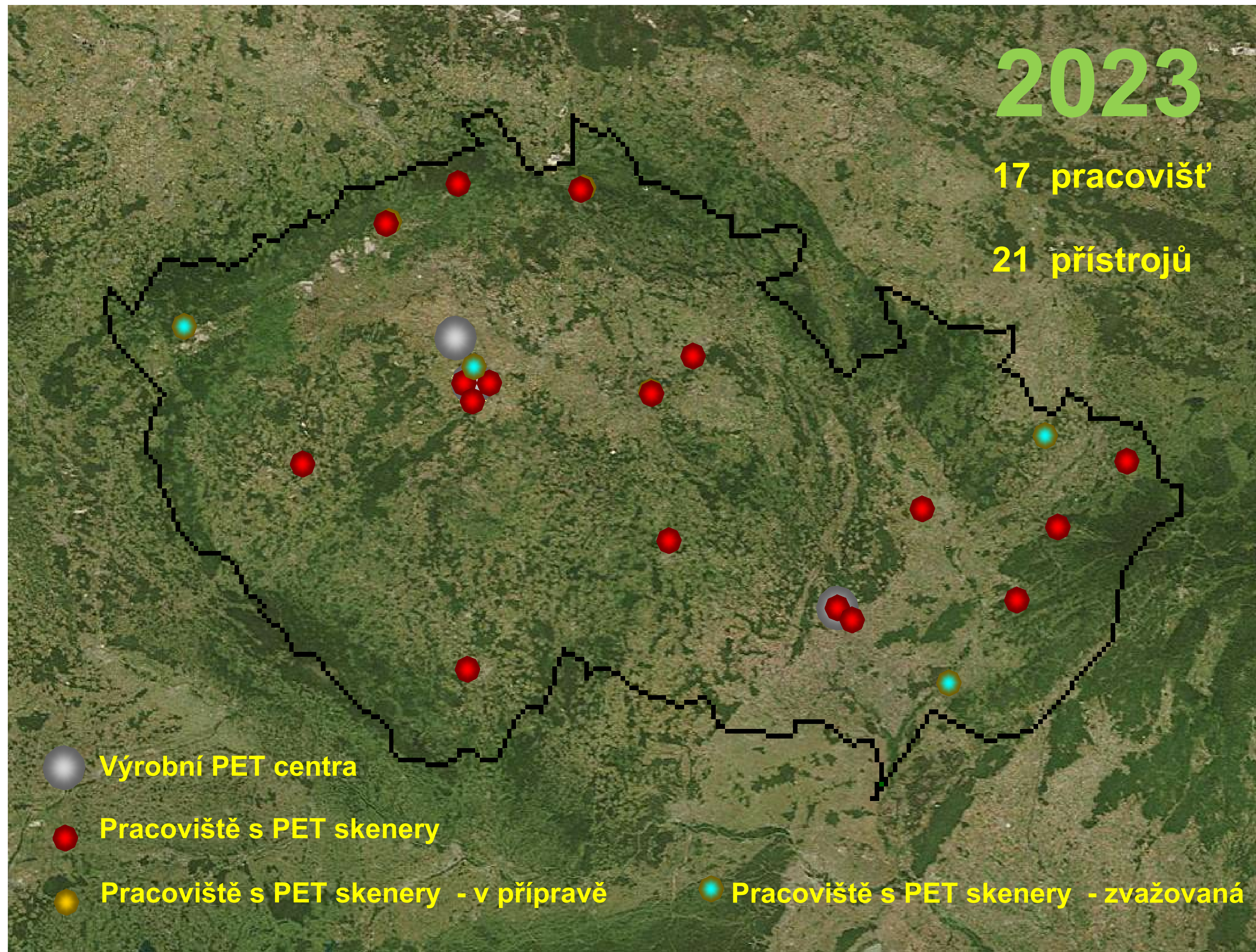
- Cca **150 000** vyšetření SPECT ročně (2022)
- Cca **48 000** vyšetření PET ročně (2022)
- Cca **2500 – 3000** pacientů v RF terapii (2017)
  
- SPECT RF – relativně bezproblémové
- Registrovány  $^{99m}\text{Tc}$  generátory a velké množství kitů
- Indium-111 (Octreoscan)
- PET – situace komplikovanější – dovoz pro cyklotronová farmaka není zcela možný, nutné výrobní místo, u generátorů byla dlouho nevyjasněna právní situace, nyní  $^{68}\text{Ga}$  se dvěma kity
- V porovnání se zahraničím silně komplikovaná situace ohledně používání neregistrovaných RF



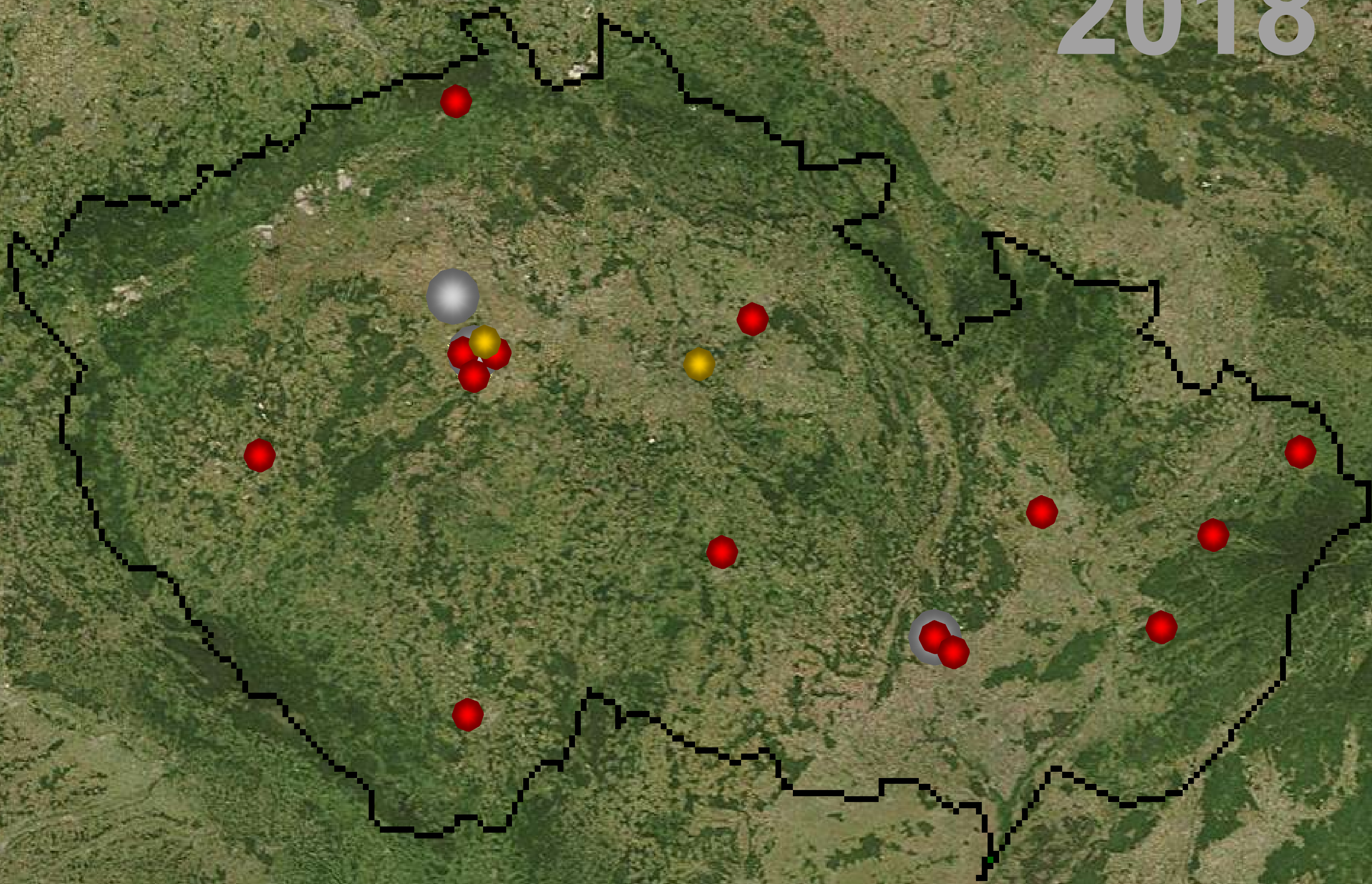
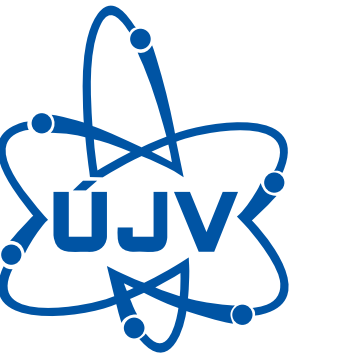
# 2023

17 pracovišť

21 přístrojů

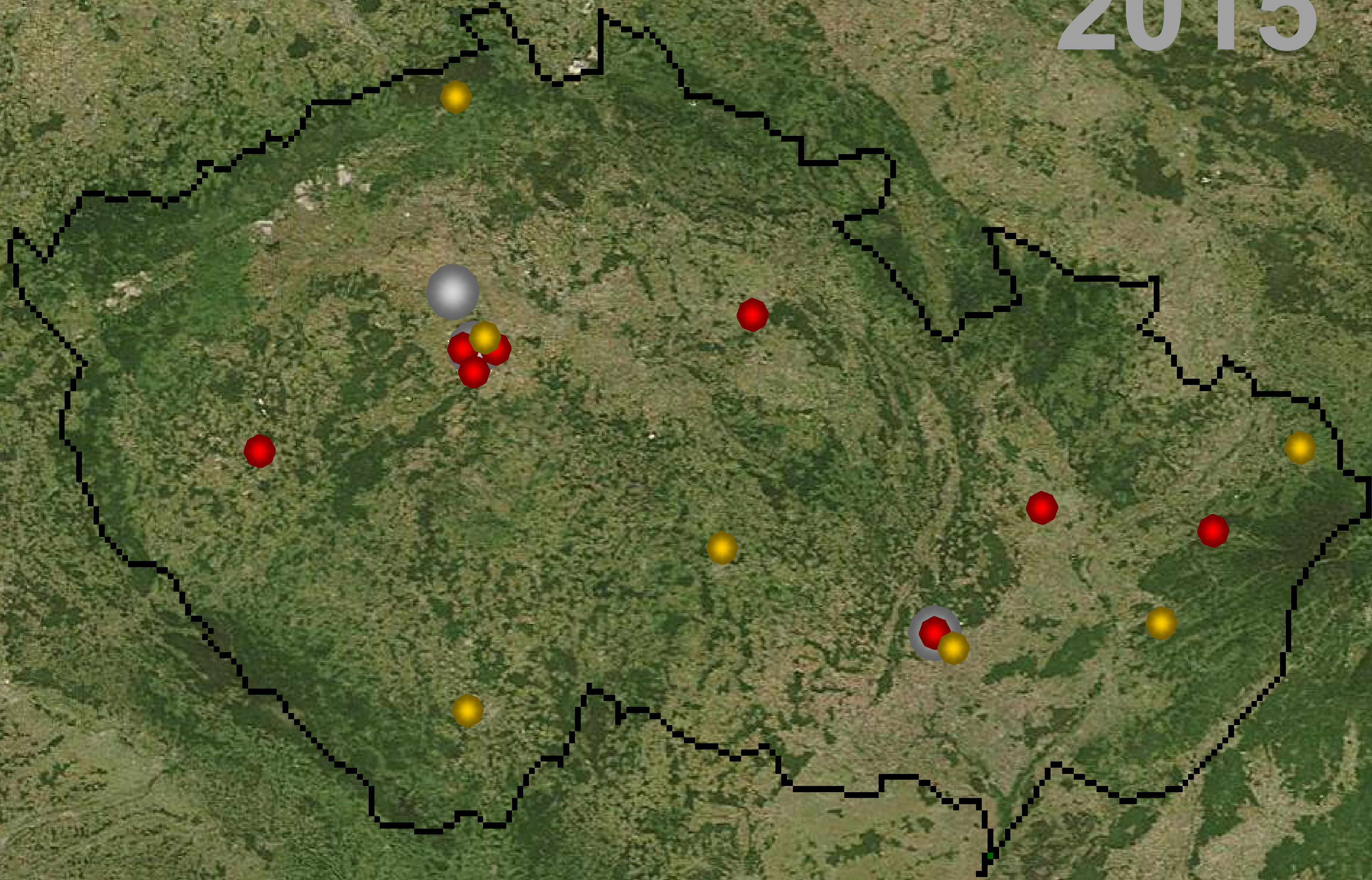
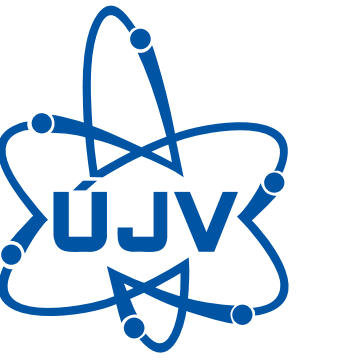


2018

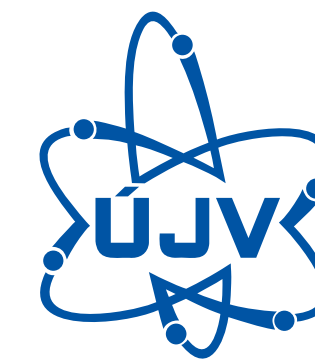




2015

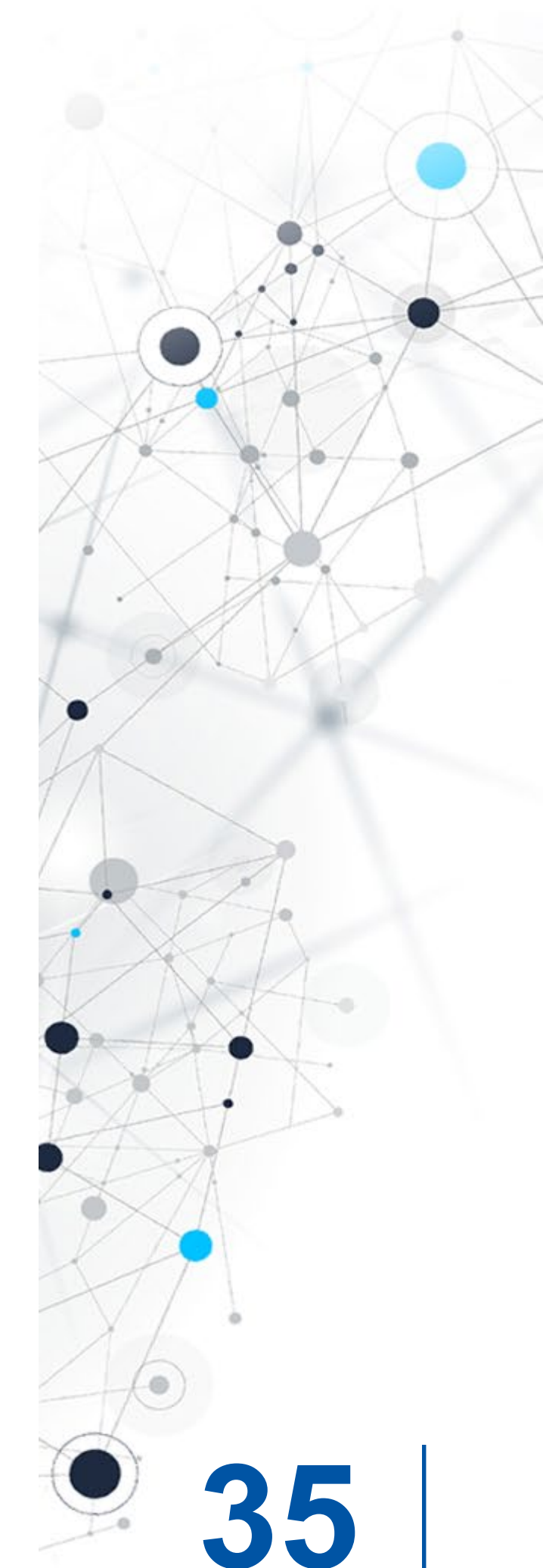
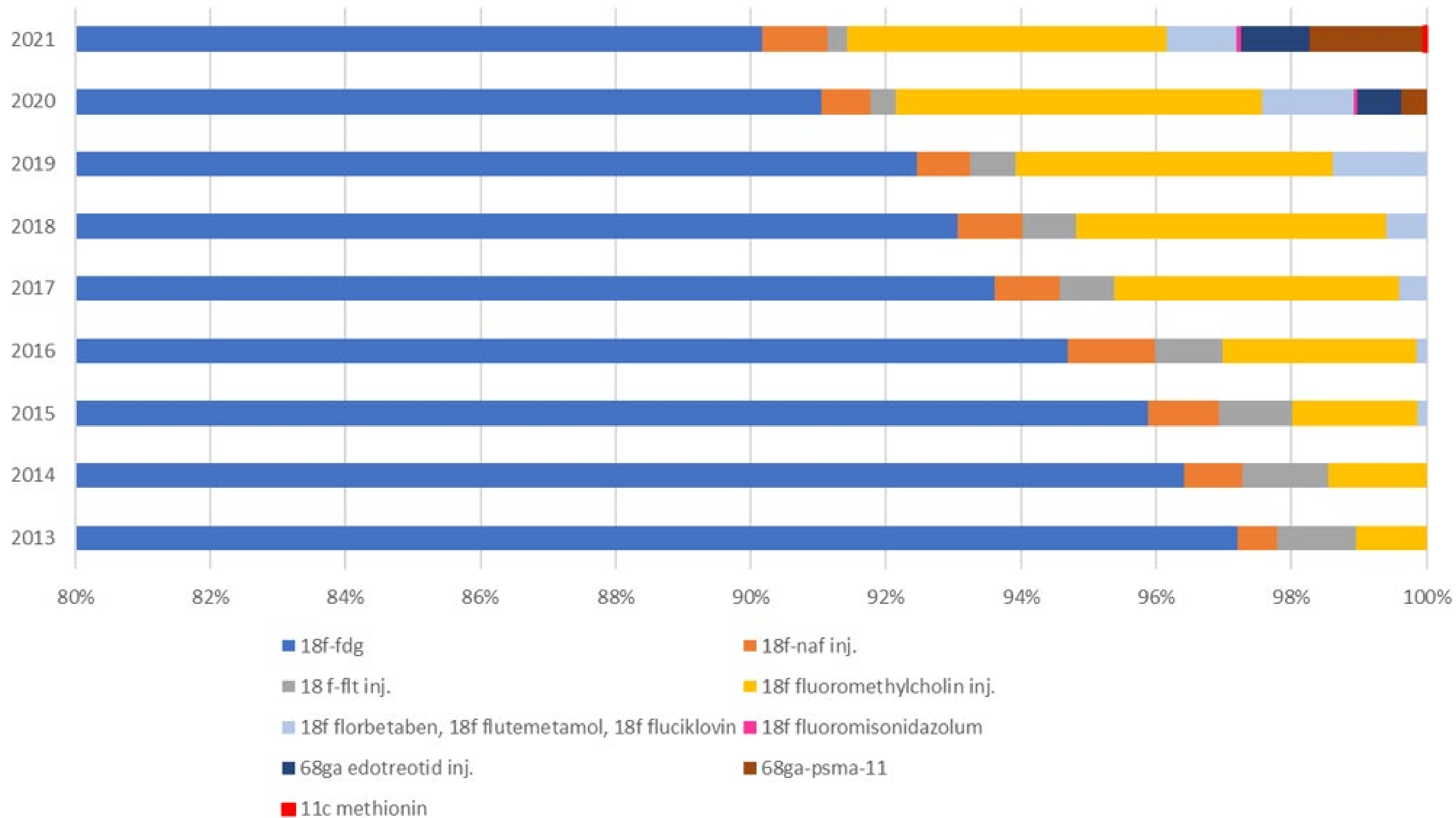


# PET RADIOFARMAKA REGISTROVANÁ V ČR

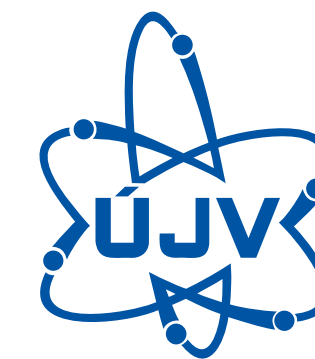


- $[^{18}\text{F}]$  fluorodeoxyglukosa - **metabolismus**
  - $[^{18}\text{F}]$  fluoro-L-thymidin - **proliferace**
  - $[^{18}\text{F}]$  fluorid sodný - **kosti**
  - $[^{18}\text{F}]$  fluorochoLIN - **karcinom prostaty, jater, příštit. Tělísek**
  - $[^{18}\text{F}]$  fluoromisonidazol - **hypoxie**
  - $[^{18}\text{F}]$  flutemetamol (Vizamyl)
  - $[^{18}\text{F}]$  florbetaben (Neuraceq)
  - $[^{18}\text{F}]$  florbetapir (Amyvid)
  - $[^{18}\text{F}]$  fluciclovin (Axumin) - **karcinom prostaty**
  - $[^{11}\text{C}]$  methionin – **gliomy**
  - $[^{68}\text{Ge}]/[^{68}\text{Ga}]$  generátor Galliapharm
    - Oktreotidový kit SomaKit TOC – **neuroendokrinní nádory**
- }  $\beta$ -amyloidový imaging

## Podíl jednotlivých radiofarmak



# [<sup>11</sup>C]-METHIONIN (MET)



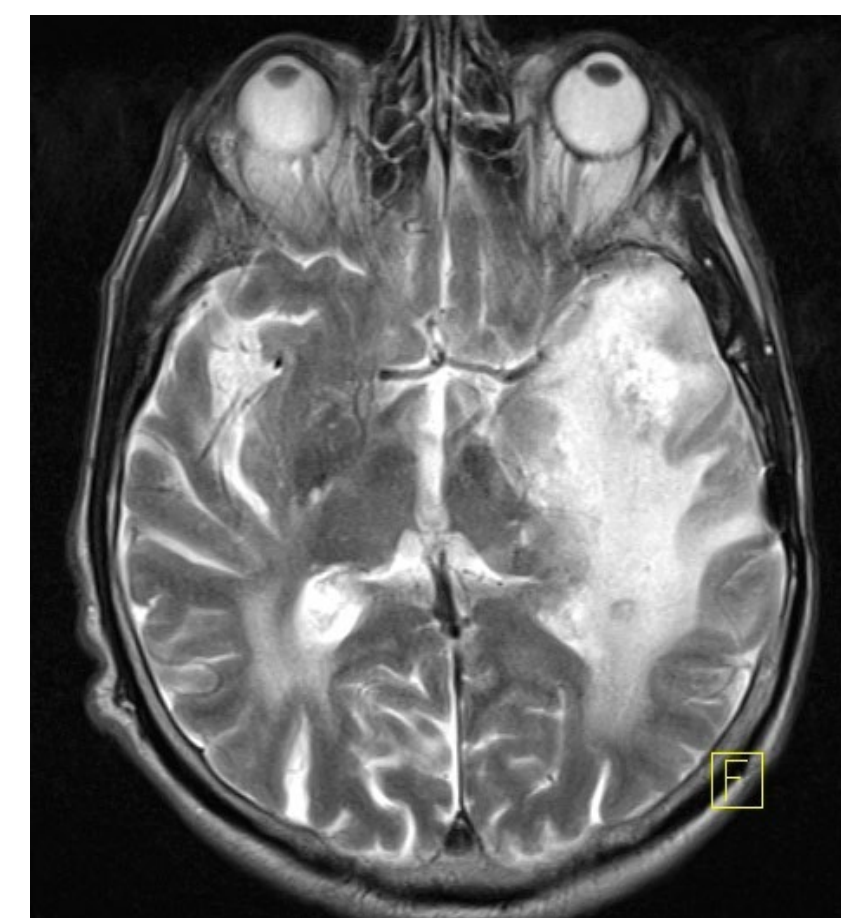
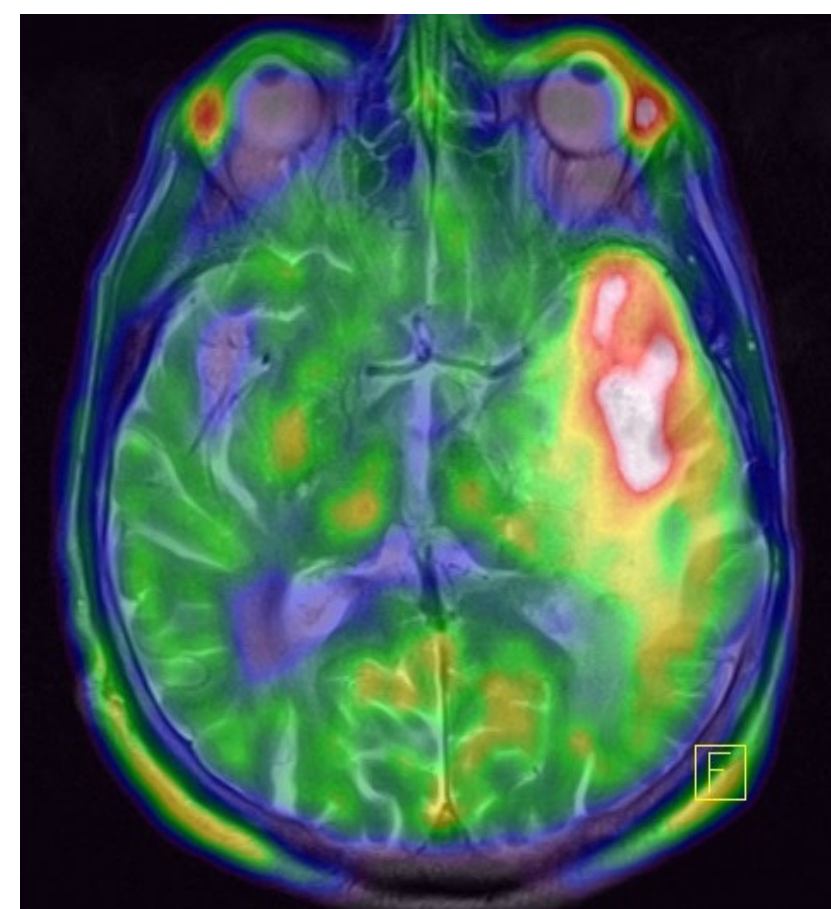
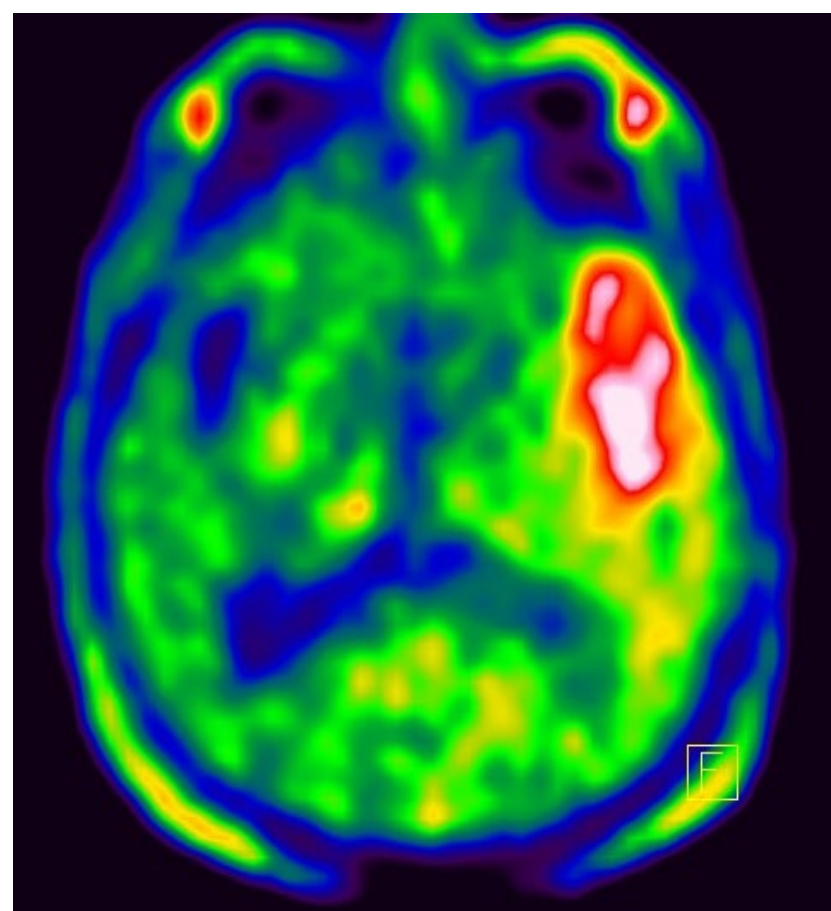
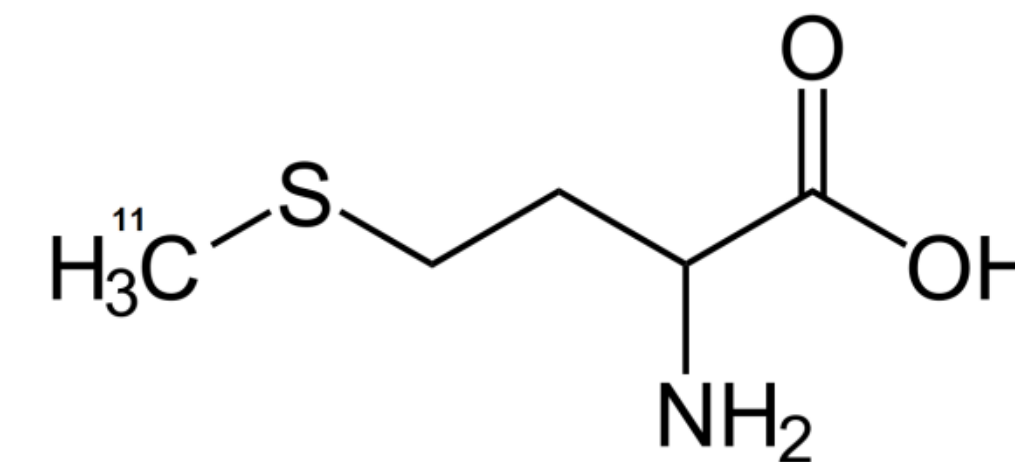
Proteosyntetický a proliferační marker

▪ **Využití převážně onkologické (nádory mozku)**

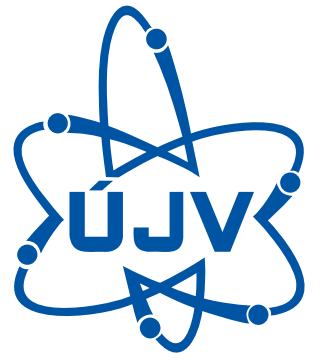
□ **Klinické hodnocení provedeno na MOÚ, 16 pacientů, 2012-2014**

□ **Poprvé v historii v České republice <sup>11</sup>C-RF**

□ **Registrace 2020**



# <sup>11</sup>C-METHIONIN – HISTORIE



**2008** – uvedení PET Centra Brno ÚJV Řež a.s. do provozu

**2009** – formulace společného VaV projektu MOÚ a ÚJV

**2010-2012** – vývoj výrobních a analytických metod, jejich ověření, provedení preklinického hodnocení (ÚJV), příprava klinického hodnocení (MOÚ, RECAMO)

**2012-2014** – realizace klinického hodnocení přípravku <sup>11</sup>C-methionin (ÚJV+MOÚ)

**2015-2018** – první podání registrace, diskuse se SÚKL o nárocích a vhodně zvoleném právním rámci, mezitím upgrade výrobních zařízení (čtyřnásobný výtěžek, poloviční doba) – nakonec staženo k přepracování a volbě jiného právního rámce registrace - tzv. dobře zavedeného léčiva.

**2018** – druhé podání registrace

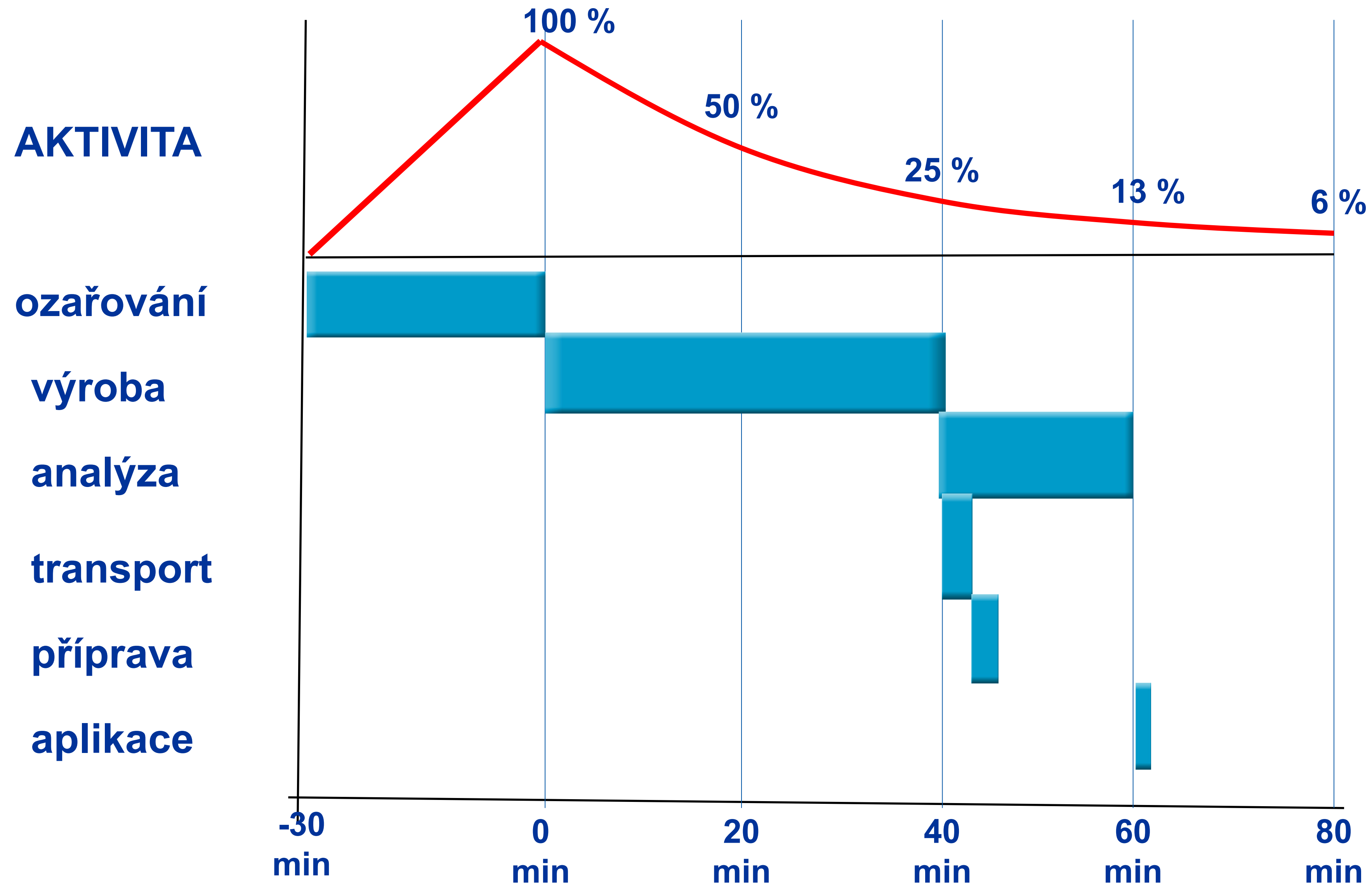
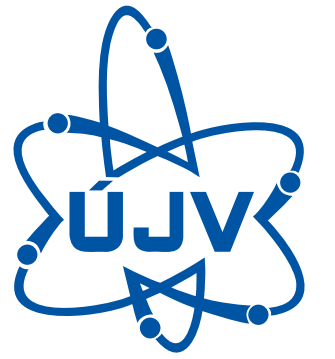
**2019** - koncipován projekt **GlioMET** s využitím neregistrovaného přípravku

**2020** – zahájen projekt **GlioMET**, zároveň dokončena úspěšně registrace přípravku (listopad 2020), výrobcem podána žádost o úhradu vyšetření zdravotní pojišťovnou

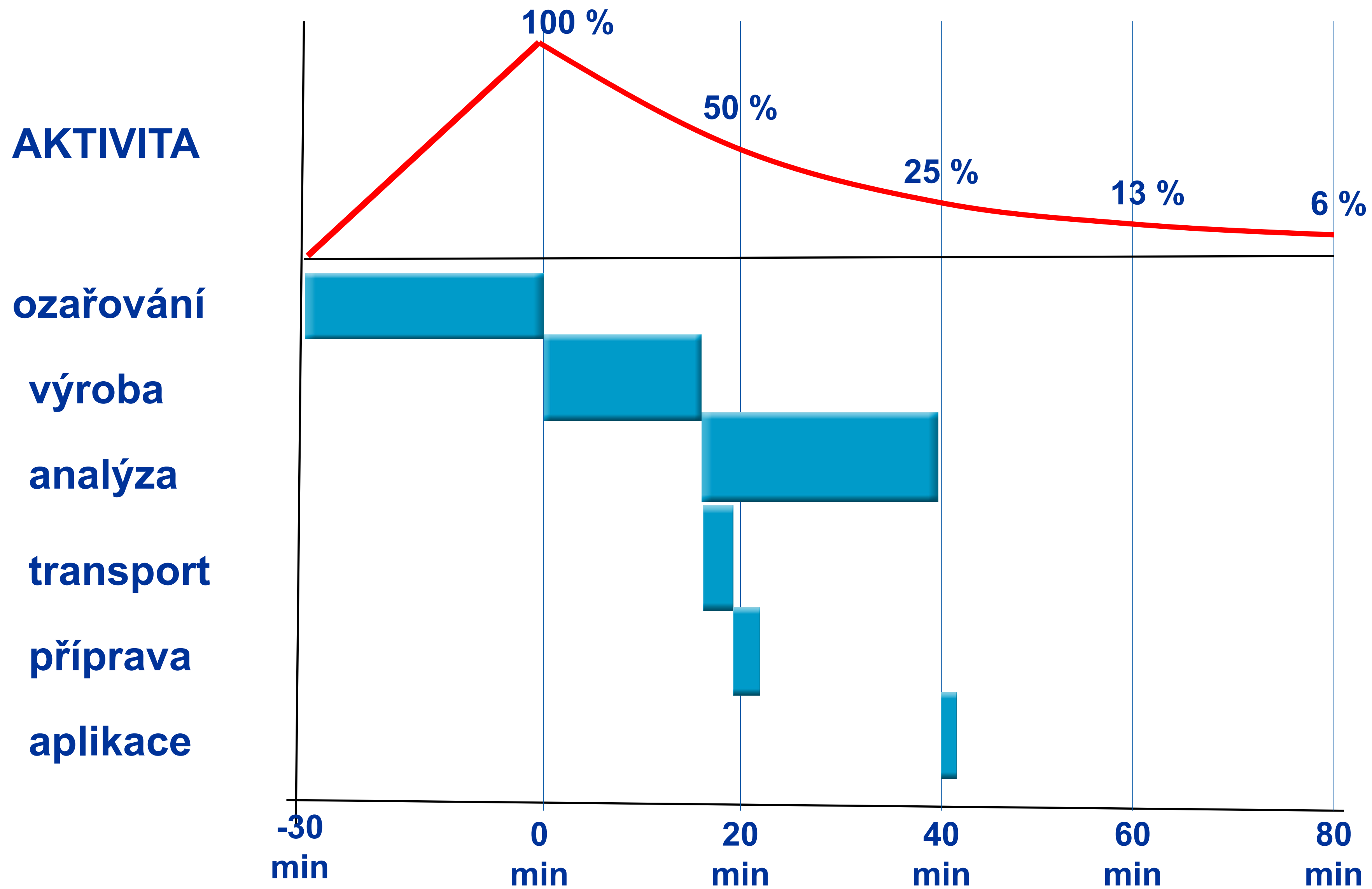
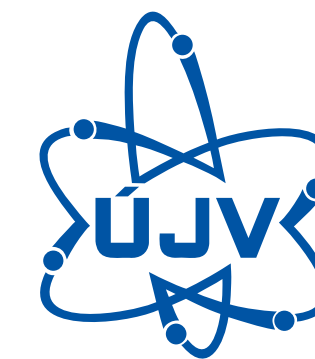
**2021** – přípravku udělena úhrada, vyšetřen první „klasický“ pacient.



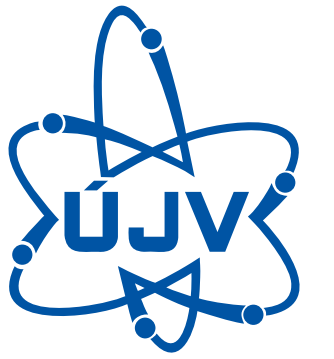
# ZÁVOD S ČASEM – STARÁ METODA



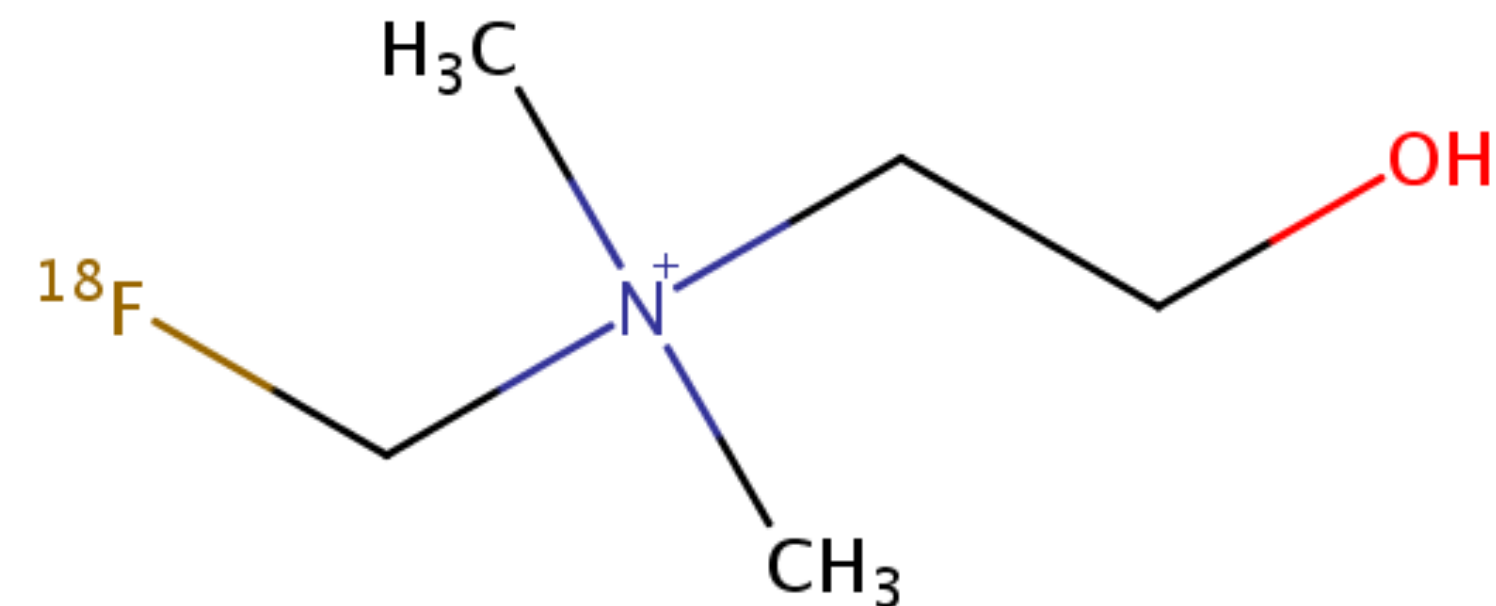
# ZÁVOD S ČASEM



# $^{18}\text{F}$ -FLUOROCHOLIN (FCH)



- Cholin = důležitá složka buněčných fosfolipidických membrán
  - **Marker buněčného dělení**
    - **Zvýšený příjem při syntéze nových membrán – při zvýšené proliferační aktivitě**
    - **FDG detekce problematická – malé rozměry prostaty, blízkost močového měchýře, apod...**
- **Karcinom prostaty: incidence roste s věkem**
  - ~ 60 000 lidí, ročně 7000 nových případů, 1500 úmrtí
  - [ $^{18}\text{F}$ ] možno využívat i PET centry bez vlastního cyklotronu
  - Klinické hodnocení provedeno 9/15 – 9/16
  - Registrace 2019



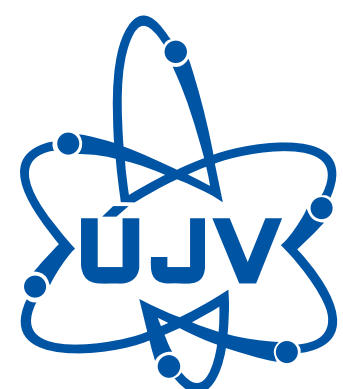


# Quo vadi(mu)s?

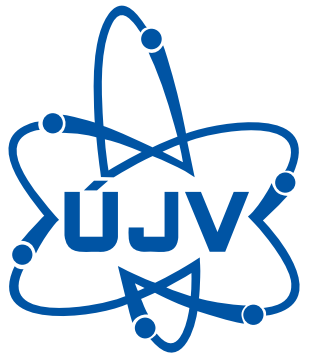
41

Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D.

ÚJV Řež a.s.



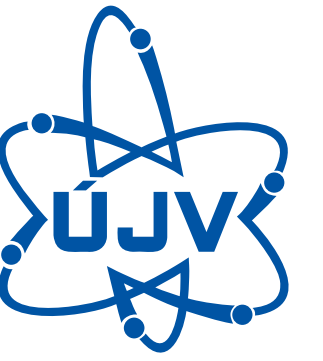
# SVĚT



- **nové způsoby produkce používaných nuklidů**
  - např. **SHINE** (Subcritical Hybrid Intense Neutron Emitter) – **produkce Tc-99m** pomocí urychlovačů v kapalně fázi
- **nové nuklidy pro nukleární medicínu**
  - terapeutické, teranostické, alfa zářiče (pro vyšší terapeutickou účinnost)
- **Nové látky pro PET**
  - Alzheimerova demence
  - ateroskleróza
  - zatím nepokryté nádorové indikace
  - kardiologie
  - neurologie



# Platform technology produces medical isotopes at a fraction of today's cost

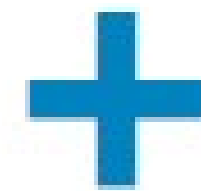


Technology proven by US National Laboratories and GE Healthcare

Argonne NATIONAL LABORATORY

Los Alamos NATIONAL LABORATORY EST. 1943

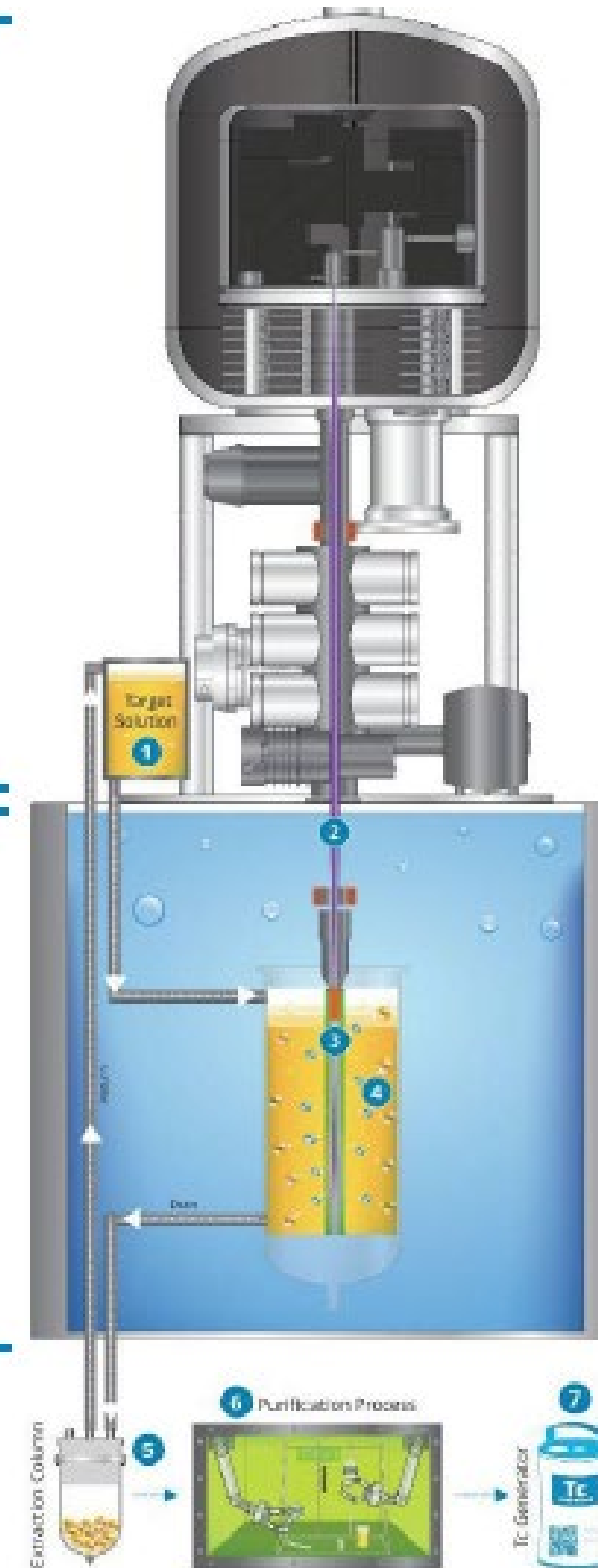
**ACCELERATOR  
(ELIMINATES REACTOR)**



**RE-USABLE  
LIQUID TARGET**

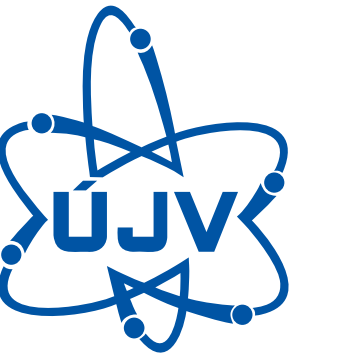


**SAFER  
70-80% LOWER COSTS  
1/100<sup>th</sup> WASTE**



## PREVIOUSLY ON...

- **Za posledních 10 let:**
  - **100% nárůst počtu vyšetření**
  - **80% nárůst počtu skenerů**
  - **4x vzrostl počet registrovaných RF**
  - **první moderní terapeutika**
  - **podařilo se trochu obměkčit SÚKL...**
- **ÚJV:**
  - **generační upgrade výrobních kapacit (klasika -> kazetové) vyšší výtěžky a flexibilita**
  - **2 nová PET RF, 2 na cestě**

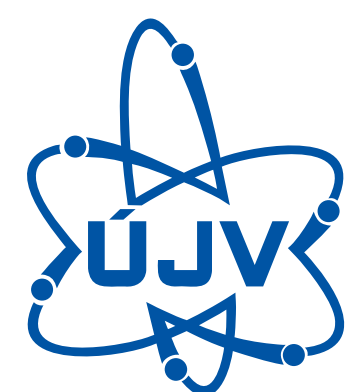


**Děkuji Vám za pozornost**



**RECAMO**

Regionální centrum  
aplikované molekulární  
onkologie



**jan.adam@ujv.cz**



ROZUMÍME ŘEČI ZVÍŘAT

pet center

ROZUMÍME ŘEČI ZVÍŘAT

