

# „Techneciová krize“ – příčiny, možná řešení a dopad na diagnostiku planární scintigrafii a SPECT

## „Technetium Crisis“ – Causes, Possible Solutions and Consequences for Planar Scintigraphy and SPECT Diagnostics

Adam J.<sup>1,2</sup>, Kadeřávek J.<sup>2</sup>, Kužel F.<sup>2</sup>, Vašina J.<sup>3</sup>, Řehák Z.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> ÚJV Řež, a. s., Husinec-Řež, Česká republika

<sup>3</sup> Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

Nukleární medicína je důležitý obor moderní medicíny, zejména díky své roli v *in vivo* zobrazování důležitých dějů a procesů v lidském organismu. Drtivou většinu vyšetření nukleární medicíny tvoří planární scintigrafie a jednofotonová emisní tomografie (SPECT), jejímž základem je již několik desítek let značení nuklidem metastabilního technecia (<sup>99m</sup>Tc), využívaným v kombinaci s nespočtem ligandů pro různé účely. Oddělení nukleární medicíny pracují s komerčně dostupnými molybdeno-techneciovými generátory, ze kterých je možno dle potřeby eluovat nuklid a připravit radiofarmakum. Matečný nuklid, molybden-99 (<sup>99</sup>Mo), je připravován na pouhých několika místech na světě. Produkční místa jsou ovšem vesměs přestárlé výzkumné reaktory a souběžný výpadek dvou z nich v roce 2009 způsobil kritický celosvětový nedostatek <sup>99m</sup>Tc. Neodvratné uzavření části produkčních kapacit v druhé dekádě 21. století bude znamenat druhou a tentokrát trvalou „techneciovou krizi“. V článku informujeme o historii, současnosti, potenciální budoucnosti a možných řešeních situace s ohledem na diagnostiku SPECT.

### Klíčová slova

nukleární lékařství – tomografie emisní, počítačová, jednofotonová – radiofarmaka – technecium – techneciová krize

### Summary

Nuclear medicine is an important field of nuclear medicine, especially thanks to its role in *in vivo* imaging of important processes in human organism. An overwhelming majority of nuclear medicine examinations comprises of planar scintigraphy and single photon emission computed tomography, for decades relying on the labeling by metastable technetium nuclide (<sup>99m</sup>Tc), used with a great diversity of ligands for various applications. Nuclear medicine departments utilize commercially available molybdenum-technetium generators, being able to elute the nuclide at any time and prepare the radiopharmaceutical. The mother nuclide, molybdenum-99 (<sup>99</sup>Mo), is produced in just a handful of places around the world. The production places are without exception research nuclear reactors working far past their life expectancy. A concurrent temporary shutdown of two of them in the year 2009 caused a critical worldwide shortage of <sup>99m</sup>Tc. An unavoidable permanent shutdown of part of these capacities in the second decade of the 21<sup>st</sup> century will cause the second, and this time rather permanent “technetium crisis”. The article focuses on history, present, potential future and possible solutions in regard to SPECT diagnostics.

### Key words

nuclear medicine – tomography, emission-computed, single-photon – radiopharmaceuticals – technetium – technetium crisis

Práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101) a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by the European Regional Development Fund and the State Budget of the Czech Republic (RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101) and by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers.



Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D.  
Regionální centrum aplikované  
molekulární onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: adam@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 1. 2014

Přijato/Accepted: 3. 4. 2014

## Úvod

Technecium bylo objeveno v roce 1937 jako vůbec první uměle připravený prvek, odtud i jeho název. Stalo se tak na Kalifornské univerzitě v Berkeley. Již o rok později pak Emilio Segré a Glenn T. Seaborg připravili izotop metastabilního technecia-99m prostřednictvím bombardování přírodního molybdenu deuteronovým paprskem [1]. O tři roky později popsal Emilio Segré společně s Chien-Shiung Wuem analýzu štěpných produktů uranu-235, které obsahovaly molybden-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) [2]. I zde objevili přítomnost prvku s protonovým číslem 43 s 6hodinovým poločasem rozpadu. Tomuto izotopu se následně dostalo označení technecium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

Izotop  $^{99m}\text{Tc}$  přesto zůstával vědeckou kuriozitou až do 50. let minulého století, kdy začal být poprvé rozeznáván jeho potenciál pro medicínu. Vědci z Brookhavenské národní laboratoře, kteří pracovali na projektu optimalizace eluce a purifikace jodu-132 z matečného telur-132 připravovaného na místním reaktoru objevili ve svém materiálu sto-

pové množství kontaminantu, jenž se ukázal být právě  $^{99m}\text{Tc}$  pocházející z přirodního  $^{99}\text{Mo}$ . Jelikož chemie molybden-techneciového páru byla velmi podobná zkoumanému teluro-jodovému, byl v roce 1958 na základě těchto znalostí zkonstruován první „techneciový generátor“ [3]. V 60. letech začala myšlenka využití technecia pro medicínské účely získávat stále více příznivců.

První studie v USA byla zveřejněna v roce 1963 [4]. Injektovaný  $^{99m}\text{Mo}$  se koncentroval v játrech, kde vytvořil v podstatě interní generátor. Játra bylo možno vizualizovat pomocí gama skeneru. V následujících třech letech demonstrovaly užitečnost  $^{99m}\text{Tc}$  coby diagnostického nástroje či radiotraceru početné další studie [5–10]. Společně s rapidním rozvojem planárních gamakamer a prvních SPECT gamakamer tak byl položen základní kámen nukleární medicíny – oboru, který zejména v diagnostické aplikaci čekal v budoucnu strmý růst. Technecium se stalo nepostradatelným radiofarmakem pro 2D scintigrafii a později pro SPECT – jednofotonovou emisní

tomografii, zvláště kombinovanou s výpočetní tomografií. V kombinaci s různě zvolenými ligandy-nosiči dokázalo technecium vizualizovat velké spektrum dějů a orgánů. Nejdůležitější aplikace  $^{99m}\text{Tc}$  v nukleární medicíně shrnuje tab. 1.

Technecium mělo všechny vlastnosti, které si lékař mohl přát. V reaktoru byl neutrony ostřelován uranový terč za produkce velkého počtu dceřiných izotopů včetně 6%  $^{99}\text{Mo}$ . Jeho poločas rozpadu, 66 hodin, stačil právě tak na jeho extrakci z reaktoru, separaci od zbytku izotopů a uzavření do generátorů, jež byly rozváženy do nemocnic po celém světě. Jak se molybden postupně rozkládal, produkoval stabilní zásobu  $^{99m}\text{Tc}$ , která se dala z generátoru kdykoli eluovat či – jak se v medicínské obci ustálilo říkat – generátor „podojit“. Díky vynikajícím komplexotvorným vlastnostem technecia pak bylo možno s eluovaným roztokem technecianu připravovat radiofarmaka na místě, většinou s použitím lyofilizovaných, práškových kitů obsahujících příslušné ligandy plus pomocné látky [11,12]. Generátory byly snadno

Tab. 1. Příklady využívaných SPECT radiofarmak na bázi  $^{99m}\text{Tc}$ .

Zkratka	Chemický název	Klinické využití pro zobrazování
$\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$	$^{99m}\text{Tc}$ -technecistan sodný	krevní perfuzemorfologie a funkce štítné žlázy
$^{99m}\text{Tc}$ -MDP a další fosfonáty	$^{99m}\text{Tc}$ -metylendifosfonát	vyšetření skeletu – metastázy, kostní poruchy, degenerativní a zánětlivé změny
$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA	$^{99m}\text{Tc}$ -dietylentetraaminpentaacetát	ledviny (glomerulární filtrace), krevní perfuze plic (ventilační scintigrafie – aerosol)
$^{99m}\text{Tc}$ -MAG3	$^{99m}\text{Tc}$ -merkaptocetyltriglycin	ledviny (dynamická scintigrafie)
$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	$^{99m}\text{Tc}$ -meso-dimerkapto-jantarová kyselina	ledviny (statická scintigrafie), játra, štítná žláza
$^{99m}\text{Tc}$ -MAA	$^{99m}\text{Tc}$ -albuminové makroagregáty	perfuze plic
$^{99m}\text{Tc}$ -koloidy	$^{99m}\text{Tc}$ , koloidní suspenze s dalšími látkami	játra, slezina, lymfoscintigrafie sentinelových uzlin
$^{99m}\text{Tc}$ -HIDA	$^{99m}\text{Tc}$ -N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)iminodiacetát	funkce jater a žlučových cest
$^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi	$^{99m}\text{Tc}$ -hexakis(2-metoxisobutylisonitril)	perfuze myokardu, mammoscintigrafie, vyšetření štítné žlázy a příštítných tělísek
$^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosmin	$^{99m}\text{Tc}$ -1,2-bis(bis(2-ethoxyetyl)fosfino)etan	perfuze myokardu
$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	$^{99m}\text{Tc}$ -d,l-hexametylpropylenaminoxim	mozek, buněčná a mozková perfuze, leukocyty a zánětlivé procesy, bioenergetika tkáně

dostupné, technecium, vztaženo na jednotku aktivity, výrazně levnější než jiná radiofarmaka a zobrazovací instrumentace, scintigrafy nebo SPECT či SPECT/CT skenery taktéž levnější než např. PET alternativa. Mnoho diagnostických metod bylo nahrazeno techneciovými skeny a lékaři po celém světě si nedokázali představit provoz bez tohoto izotopu. Pak udeřila první techneciová krize.

### První techneciová krize

V roce 2009 čítal celkový počet vyšetření na světě provedených s pomocí  $^{99m}\text{Tc}$  zhruba 30 milionů, přičemž jen USA se na tomto výsledku podílely cca 20 miliony vyšetřeními. Není se proto čemu divit, že situace, kdy prakticky „přes noc“ došlo k poklesu objemu dodávek generátorového materiálu o 30–70 % (v závislosti na místě a času), zasáhla medicínskou scénu velice tvrdě [13,14]. Jak k takové situaci mohlo dojít? Důvod je prostý. Z přibližně 250 výzkumných reaktorů fungujících po celém světě bylo schopno radionuklidy produkovat v průmyslovém měřítku pouze pět – reaktor National Research Universal (NRU) v Chalk River, Kanada, High Flux Reactor (HFR) v Pettenu, Nizozemí, SAFARI-1 v Pelindabě, Jižní Afrika, BR2 v Mol, Belgie a OSIRIS v Saclay, Francie. Zpracování ozářeného materiálu bylo prováděno v pouhých čtyřech centrech (Belgie, Kanada, Nizozemí a Jižní Afrika).

Všechny zmíněné reaktory měly mnohé společného.  $^{99}\text{Mo}$  zde byl vyráběn ozařováním terčů z obohaceného uranu. Vesměs se jednalo o výzkumné reaktory, které byly v provozu více než 40 let. S tím se pojila nutnost pravidelných odstávek k údržbě, jež musely být mezi jednotlivými reaktory precizně synchronizovány. V půli roku 2008 došlo k plánované odstávce reaktoru HFR v Pettenu, v této době zastávajícího přibližně 33 % světové produkce. Následovaly plánované odstávky reaktorů NRU, BR2 a OSIRIS. Díky objevené korozi a netěsnostem nebyl reaktor HFR znovu včas spuštěn. V jednu chvíli tak fungoval jediný produkční reaktor na celé planetě – jihoafrické SAFARI-1. Nezávisle na tom muselo být kvůli úniku radioaktivního jodu uzavřeno belgické zpracovatelské centrum IRE. Reaktor HFR byl uveden znovu do provozu v únoru 2009, vzápětí ovšem vysadil kanadský

reaktor NRU zajišťující 40 % světové produkce, a ačkoliv byl poměrně rychle uveden do provozu, únik těžké vody si vyžádal další odstavení v květnu 2009 trvajících 15 měsíců. Opravy HFR způsobily další měsíc odstávky v roce 2009 a šest jiných v roce 2010 [15]. V krizové situaci bylo nutno prověřit možnosti ostatních reaktorů a nasadit alternativní logistické řetězce – zapojily se např. OPAL v Austrálii, FRM-II v Německu, MARIA v Polsku či reaktor LVR-15 v Řeži u Prahy (s nutností transportu materiálu ke zpracování do Nizozemí anebo Belgie). Až do restartování obou reaktorů v srpnu, resp. září 2010 se tak celý svět musel ve značné míře obejít bez dostatečného množství  $^{99m}\text{Tc}$ . Díky této krizi muselo být statisícům pacientů odepřeno vyšetření pomocí tohoto radioizotopu. Některá z vyšetření mohla být nahrazena alternativními metodami, např. PET, avšak za mnohem vyšší cenu, jiná za cenu použití méně etablovaných radioizotopů. Většina vyšetření však musela být odložena či zrušena a není vyloučeno, že pro některé pacienty mohlo být takové zdržení klíčové až fatální. Dle tehdejších slov amerických odborníků se „nukleární diagnostika v USA propadla prakticky zpět do 60. let minulého století“.

### Poučení z krize

Na sklonku roku 2010 byla tedy první techneciová krize zažehnána. Zůstalo po ní ale mnoho otázek, z nichž primární je – bude se krize opakovat? Odpověď je jasná. Velmi pravděpodobně, a to brzy. Hlavní důvody jsou následující:

#### 1. Zastaralost produkčních reaktorů

Jak již bylo uvedeno, hlavní pětice reaktorů výrazně přesluhuje. Reaktor NRU v Chalk River, Ontario, Kanada, je v roce 2013 v provozu již 56 let, HFR v Pettenu 52 let, francouzský OSIRIS v Saclay 47 let. Chvilí, kdy nebude dále možno tyto reaktory udržovat v provozu, se nezdářitelně blíží. Plánované uzavření NRU se mělo odehrát v roce 2005 a pouze díky intervenci kanadské vlády, která přehlasovala doporučení bezpečnostních inspektorů, se tak nestalo. Jak HFR, tak OSIRIS by měly být definitivně uzavřeny v letech 2014–2016. Kanadská vláda nicméně oznámila plán na definitivní uzavření reaktoru NRU v říjnu 2016.

#### 2. Ekonomická neudržitelost spolehlivosti dodávek

Produkční reaktory vesměs sloužily ke státem plně financovanému výzkumu.  $^{99}\text{Mo}$  byl vedlejším produktem normální činnosti reaktoru, nic tedy nebránilo nasazení iracionálně nízké ceny pokrývající prakticky jen cenu ozářeného materiálu, která nerefletovala ani pozdější nárůst významu produkovaného materiálu. Stát se tak ocitl na počátku i konci logistického řetězce (produkce  $^{99}\text{Mo}$  a vyšetření  $^{99m}\text{Tc}$ ) s odpovídající motivací udržet ceny v celém řetězci nereálně nízko. Tyto praktiky ve svém důsledku nejen nepokryly cenu provozování a údržby reaktoru, ale též účinně bránily budování nových infrastruktur – uměle nízká cena již v základu odradila jakékoli komerční subjekty od snah budovat a provozovat alternativní zdroje.

#### 3. Nucený přechod na nízkoobohacené uranové terče

Veškerá zatím zmíněná produkce  $^{99}\text{Mo}$  využívala původní technologie vyvinuté v 60. letech 20. století – tedy ozařování vysokoobohacených uranových terčů (obsahujících více než 20 % uranu-235 – přírodní uran obsahuje méně než 1 %). Nicméně vysokoobohacený uran (HEU) je materiál pro výrobu jaderných zbraní. USA, jediný dodavatel HEU produkčním reaktorům, v současnosti zastavuje veškerý export HEU s plánem totálního zrušení v roce 2020, a to jako součást strategie boje proti nukleárnímu zbrojení [16]. Belgie, Nizozemí a Francie se k této iniciativě připojily také a souhlasily s přechodem na nízkoobohacené uranové terče do konce roku 2015. Co to bude znamenat pro produkci? Nižší výtěžky  $^{99}\text{Mo}$ , vyšší množství odpadu – oba faktory přispějí k dalšímu navýšení ceny  $^{99}\text{Mo}$  [17]. Situaci lze tedy shrnout následovně – cena  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  je iracionálně nízká, logistické řetězce křehké, produkční kapacity nedostatečné a zastaralé – situace neudržitelná, a to již v krátkodobém horizontu.

#### Možnosti řešení

Existuje v této situaci řešení? Na to se v uplynulých letech snažilo najít odpověď mnoho lékařů, specialistů či odborných komisí včetně IAEA (International

Atomic Energy Association – Mezinárodní agentura pro atomovou energii) nebo OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development – Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj). Odpověď na tuto otázku? Ano, ale v žádném případě ne takové, které navrátí vše do situace před rokem 2008.

### 1. Vybudování nových reaktorů či upgrade stávajících

Do této kategorie spadají snahy udržet současné reaktory ještě nějakou dobu v chodu či vybudovat jim adekvátní náhrady. První projekt tohoto typu byl kanadský Multipurpose Applied Physics Lattice Experiment (MAPLE), dva reaktory dedikované přímo výrobě izotopů, přičemž každý ze dvou plánovaných měl zajistit produkci odpovídající 100 % světové potřeby  $^{99}\text{Mo}$ . Reaktory MAPLE I a MAPLE II byly vybudovány v Chalk River (lokace NRU) v roce 2000, nicméně v průběhu jejich testování vyšla na povrch zásadní designová pochybení vedoucí k závažným bezpečnostním nedostatkům, které modelové studie neodhalily. Nejvýraznějším problémem byl pozitivní koeficient reaktivity, potenciálně hrozící nekontrolovatelným rozvojem řetězové reakce, jehož možný extrémní důsledek ilustrovala exploze černobylského reaktoru. To v konečném důsledku vedlo v roce 2008 k ukončení celého projektu MAPLE za cenu obrovských finančních ztrát, aniž by reaktory byly uvedeny do ostrého provozu [18]. Nespustění reaktorů MAPLE nicméně vedlo k předběžným studiím budoucnosti molybden-techneciové produkce bez těchto reaktorů, které se ukázaly být velmi užitečné již necelý rok poté. Kanada tímto ztratila možnost nahradit zavírající NRU. V Evropě měly podobné záložní projekty více štěstí. Francouzský OSIRIS (plánované ukončení provozu 2016) by měl plně nahradit právě dokončovaný Jules Horowitz reaktor s plánovaným uvedením do provozu roku 2019. Nizozemí plánuje do roku 2024 uvést do chodu reaktor PALLAS jako náhradu za HFR. Belgický reaktor BR2 bude upgradován tak, aby byl schopen fungovat až do roku 2026. Vesměs ale půjde o přechod na nízkoobohacené ura-

nové terče se všemi z toho vyplývajícími důsledky.

### 2. Rozšíření sítě s využitím stávajících nízkokapacitních reaktorů

Některé z reaktorů, které byly zapojeny do výroby  $^{99}\text{Mo}$  v době první techneciové krize, byly nyní zařazeny natrvalo do výrobní a distribuční sítě. V současnosti sdružuje Pracovní skupina reaktorů a izotopů asociace AIPES (Association of Imaging Producers and Equipment Suppliers – Asociace výrobců a dodavatelů vybavení pro zobrazování) celkem 10 reaktorů – mimo již zmíněných pěti dále polský reaktor MARIA, český LVR-15, argentinský RA-3 a australský OPAL využívající již nyní nízkoobohacené uranové terče a německý FRM-II, který ovšem v současnosti nezařazuje terče pro  $^{99}\text{Mo}$ . Potenciální roční produkce těchto reaktorů (bez FRM-II) přibližně odpovídá ročnímu objemu produkce reaktoru HFR.

### 3. Alternativní způsoby výroby $^{99}\text{Mo}$

Další cestou je výroba matečného generátorového nuklidu ( $^{99}\text{Mo}$ ) jiným způsobem než bombardováním uranových (nízko- či vysokoobohacených) terčů. Spojené státy, které, ačkoli jsou největším odběratelem  $^{99}\text{Mo}$ , nedisponují od uzavření reaktoru Cintichem v roce 1989 vlastním zdrojem tohoto izotopu, podporují projekty nevyužívající vysokoobohacený uran. GE Hitachi a Babcock & Wilcox, dvě největší společnosti, své plány zrušily z důvodu nerentability při současném stavu trhu. Další společnosti zahájily výzkum zcela nových metod produkce. Společnost NorthStar plánuje jednak od roku 2014 ozařovat přírodní molybden neutrony a konvertovat  $^{98}\text{Mo}$  na  $^{99}\text{Mo}$  na výzkumném reaktoru Univerzity v Missouri, jednak produkovat  $^{99}\text{Mo}$  gama-ozařováním  $^{100}\text{Mo}$  s cílem pokrýt 10–50 % potřeby  $^{99}\text{Mo}$  v USA. Zároveň probíhají jednání o možné recyklaci  $^{99}\text{Mo}$  z použitých generátorů. V neposlední řadě jsou prověřovány možnosti produkce  $^{99}\text{Mo}$  na vysokoenergetických cyklotronech [19–21].

Kanada se především snaží pokrýt vlastní potřeby. Jednadvacet milionů kanadských dolarů bylo vládou uvolněno na tři projekty, které by mohly nahradit NRU. Prairie Isotope Production En-

terprise využívá technologie lineárních urychlovačů elektronů z přírodního molybdenu. Univerzita v Albertě a projekt TRIUMF ve Vancouveru spoléhají zase na cyklotronové technologie – nicméně nikoli k produkci  $^{99}\text{Mo}$ , ale přímo  $^{99m}\text{Tc}$ .

### 4. Alternativní způsoby výroby $^{99m}\text{Tc}$

Kanadský program TRIUMF patří mezi průkopníky přímé výroby  $^{99m}\text{Tc}$  ostřelováním molybdenových terčů na cyklotronech. Ačkoliv optimální energie se zdá být vyšší než 18 MeV, tj. standardní maximální energie klasických cyklotronů používaných pro produkci PET radiofarmak, i tyto cyklotrony jsou schopny produkovat technecium v dostatečné míře pro uspokojení potřeb nemocnic [22–25]. Nutnou podmínkou bude ovšem dostatečně hustá síť cyklotronů (pro Kanadu přibližně 24 cyklotronů). Jelikož kanadský model plánu nahrazení centralizované výroby  $^{99}\text{Mo}$  decentralizovanou přímou výrobou technecia eliminuje závislost na reaktorech, jsou možnosti přímé cyklotronové výroby technecia prověřovány jinde na světě včetně Ústavu jaderné fyziky Akademie věd ČR či ÚJV, a. s. v Řeži [26–28]. Tento způsob nicméně bude vyžadovat jistý kompromis ze strany lékařských zařízení –  $^{99m}\text{Tc}$  by bylo dodáváno namísto trvanlivějších a dle libosti kdykoli „podojitelných“ generátorů přímo ve formě roztoku technecistanu, podobně jako např. nyní fluorodeoxyglukóza pro PET, což s sebou ponese náročnější proces časového plánování vyšetření – v ideálním případě by mělo docházet ke koordinaci objednávek mezi nemocnicemi. V neposlední řadě bude cena takto vyrobeného technecia samozřejmě vyšší než doposud. Alternativní způsoby výroby  $^{99}\text{Mo}$  i  $^{99m}\text{Tc}$  budou nicméně muset zolat další překážku, tentokrát administrativní – bude si vyžadovat nové schválení, rozšíření či doplnění u příslušných státních kontrolních úřadů.

### 5. Nahrazení vyšetření $^{99m}\text{Tc}$ jiným vyšetřením

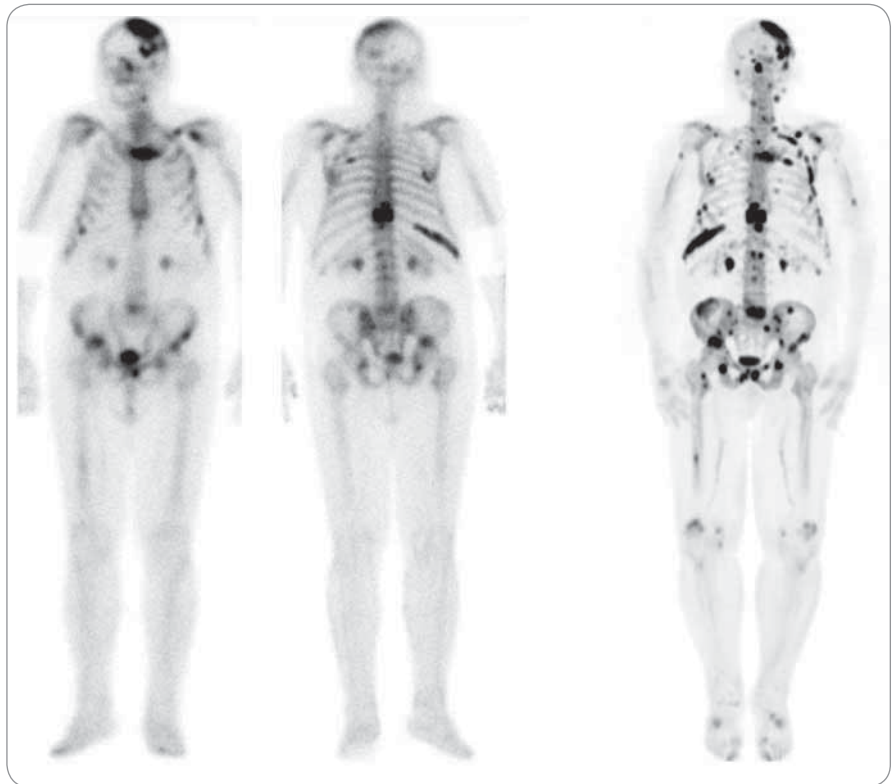
V době první techneciové krize bylo mnoho lékařských institucí nuceno přistoupit k alternativním způsobům vyšetření, ne vždy je však bylo možné provést na SPECT gamakamerách. Jednou

z výjimek bylo kardiologické vyšetření – detekce ischemie pomocí [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-ses-tamibi. Zde bylo v době krize „znovuobjeveno“ thallium-201 využívané do pozdních 80. let 20. století [29–31]. Vrátily se ovšem i nevýhody, kvůli kterým bylo thallium opuštěno ve prospěch technecia – nižší energie emitovaných fotonů a delší poločas rozpadu, vedoucí k vyšší radiční zátěži pacienta a v některých případech, zejména u obézních pacientů, k méně ostrým obrazům. Obrodu zažila také některá z PET radiofarmak, která nebyla díky vyšší ceně výroby i instrumentace schopná konkurovat techneciu – jednalo se zejména o [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorid sodný pro kostní skeny, pole drtivě ovládané [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-medronátem (MDP), viz obr. 1 [32,33] či jisté zvýšení využití [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG PET pro viabilitu myokardu. Tato alternativa byla nicméně využitelná pouze pro pracoviště vybavená PET a PET/CT skenery, jejichž pořizovací i provozní cena je výrazně vyšší a jejich četnost logicky výrazně nižší. Nicméně je záhodno na tomto místě konstatovat, že za jistý pozitivní přínos první techneciové krize lze považovat výraznou optimalizaci a zefektivnění některých  $^{99m}\text{Tc}$  diagnostických protokolů vynucené drasticky omezenou dostupností izotopu v době krize.

### Závěr

Od první techneciové krize uplynulo pět let. V jejich průběhu jasně vykristalizovala fakta o situaci a budoucnosti ohledně využití tohoto, pro nukleární medicínu prakticky nepostradatelného, izotopu.

- Následujících cca pět let bude poměrně kritických díky nevyhnutelnému uzavření reaktorů HFR a NRU. Zvýšením zapojením volných kapacit menších reaktorů nebude dopad uzavření natolik tvrdý, nicméně i zde dojde k přechodnému snížení dodávek. Přibližně po pěti letech lze očekávat spuštění nových reaktorových kapacit ve Francii a Nizozemí.
- Za účelem zajištění udržitelnosti a spolehlivosti produkčního a zpracovatelského řetězce bude nutno zásadním způsobem revidovat dlouholetou cenovou politiku spojenou s  $^{99}\text{Mo}$ , která efektivně bránila včasné přípravě na



Obr. 1. Příklad porovnání [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-MDP scintigrafie (dvojice vlevo, přední a zadní projekce) a [ $^{18}\text{F}$ ]-NaF PET (vpravo, 3D sumovaný obraz, tzv. MIP) u téhož pacienta.

Obě vyšetření jsou provedena zhruba ve stejném období, PET vykazuje vyšší senzitivitu (detekuje více ložisek), ale nižší specifitu (některá z ložisek nemusí souviset s onkologickým postižením, může jít o příčinu jinou). Navíc je patrný i vyšší (lepší) kontrast v PET obrazu, menší aktivita v tělovém pozadí (background).

takovou krizi ve smyslu budování alternativních zdrojů či náhradních kapacit. Nová cena bude muset odpovídajícím způsobem zohledňovat celý zpracovatelský řetězec, bude muset být akceptována státními autoritami, plátcí zdravotní péče, nemocnicemi a zohledněna při plánování lékařské péče.

- Alternativní produkce  $^{99}\text{Mo}$  je možná stejně jako přímá produkce  $^{99m}\text{Tc}$ . V obou případech s sebou opět přinese zvýšení ceny vyšetření využívajících  $^{99m}\text{Tc}$  (planární scintigrafie či SPECT), v případě přímé výroby technecia pak přizpůsobení se nemocnic jině formě dodávek materiálu a event. součinnost mezi nemocnicemi při plánování objednávek a vyšetření.
- Lze očekávat, podobně jako za první techneciové krize, přesun části vyšetření k jiným metodám, nukleární magnetické rezonanci nebo pozitronové emisní tomografii. Zde bude výrazně záviset na stupni rozvoje dané metody

v dané oblasti a možnostech zásobování PET radiofarmaky. Za exemplární příklad může posloužit zvýšený zájem o  $^{18}\text{F}$ -fluorid sodný v době první krize jako náhradu za [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-MDP skeny.

- SPECT byl doposud velmi levnou metodou nukleární medicíny – pořizovací cena gamakamery se pohybovala v řádu jednotek milionů korun, u SPECT/CT kolem 10 milionů, zatímco u PET/CT v řádu desítek milionů. Se zvýšením ceny technecia lze očekávat, že bude muset dojít k optimalizaci v síti pokrytí gamakamerami na odděleních nukleární medicíny – některé provozy doposud tuto metodu využívající by se po změně cen mohly stát nerentabilními.

První techneciová krize ukázala světu, že i v dnešním světě je možné, že majoritní zobrazovací metoda nukleární medicíny stojí na hliněných nohách.  $^{99m}\text{Tc}$  bude mít v novém světě stále důle-

žitě místo, i s ohledem na stávající zobrazovací infrastruktury, jejichž kompletní přebudování např. na PET by bylo ekonomicky i geograficky nereálné. Je nutné si přiznat, že toto odvětví mohlo po dlouhá léta existovat a prosperovat na základě nepřímé podpory státu zajišťující umělé – a dále neudržitelné – ekonomické podmínky. Nyní je zapotřebí tento účet splatit, ať již nemalými investicemi do záchranných programů nebo zásadní cenovou reformou. K záchraně a zajištění dalšího hladkého fungování tohoto medicínského oboru bude nicméně nutná koordinovaná snaha na všech úrovních – produkční, zpracovatelské, uživatelské i kontrolní.

### Literatura

- Segrè E, Seaborg GT. Nuclear Isomerism in Element 43. *Phys Rev* 1938; 54(9): 772–772.
- Segrè E, Wu CS. Some fission products of uranium. *Phys Rev* 1940; 57: 552–552.
- Richards P, Tucker WD, Srivastava SC. Technetium-99m: an historical perspective. *Int J Appl Radiat Isot* 1982; 33(10): 793–799.
- Sorensen LB, Archambault M. Visualization of the liver by scanning with Mo99 (molybdate) as tracer. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 330–340.
- Herbert R, Kulke W, Shepherd RT. The use of technetium 99m as a clinical tracer element. *Postgrad Med J* 1965; 41(481): 656–662.
- Stang LG, Richards P. Tailoring the isotope to the need. *Nucleonics* 1964; 22(1): 146–148.
- Harper PV, Andros G, Lathrop K. Preliminary observations on the use of six-hour <sup>99m</sup>Tc as a tracer in biology and medicine. *Semiannual Report of the Argonne Cancer Research Hospital* 1962; 18: 76–87.
- Harper PV, Beck R, Charleston D et al. Optimization of a scanning method using Tc99m. *Nucleonics* 1964; 22: 50–54.
- Smith EM. Properties, uses, radiochemical purity and calibration of Tc-99m. *J Nucl Med* 1964; 5(11): 871–882.
- Smith EM. Internal dose calculation for <sup>99m</sup>Tc. *J Nucl Med* 1965; 6(4): 231–251.
- Eckelman WC, Coursey BM (eds). *Technetium – 99m: generators, chemistry and preparation of radiopharmaceuticals*. Oxford: Pergamon 1982.
- Eckelman WC. Unparalleled contribution of technetium-99m to medicine over 5 decades. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 2(3): 364–368. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.12.013.
- Ruth T. Accelerating production of medical isotopes. *Nature* 2009; 457(7229): 536–537. doi: 10.1038/457536a.
- Thomas GS, Maddahi J. The technetium short age. *J Nucl Cardiol* 2010; 17(6): 993–998. doi: 10.1007/s12350-010-9281-8.
- de Aidy EJ. The high flux reactor in petten resumes the vital roles of production of medical radioisotopes and nuclear research. *Tijdschrift voor nucleaire geneeskunde* 2010; 32(4): 586–591.
- Hansell C. Nuclear medicine's double hazard: imperiled treatment and the risk of terrorism. *The Nonproliferation Review* 2008; 15(2): 185–208.
- Pillai MR, Dash A, Knapp FF Jr. Sustained availability of <sup>99m</sup>Tc: possible paths forward. *J Nucl Med* 2013; 54(2): 313–323. doi: 10.2967/jnumed.112.110338.
- Magnus B. Over budget, overdue and, perhaps, overdesigned. *CMAJ* 2008; 178(7): 813–814. doi: 10.1503/cmaj.080320.
- Scholten B, Lambrecht RM, Cogneau M et al. Excitation functions for the cyclotron production of <sup>99m</sup>Tc and <sup>99</sup>Mo. *Appl Radiat Isot* 1999; 51(1): 69–80.
- Takács S, Szűcs Z, Tárkányi F et al. Evaluation of proton induced reactions on <sup>100</sup>Mo: New cross sections for production of <sup>99m</sup>Tc and <sup>99</sup>Mo. *Radioanal Nucl Ch* 2003; 257(1): 195–201.
- Celler A, Hou X, Bénard F et al. Theoretical modeling of yields for proton-induced reactions on natural and enriched molybdenum targets. *Phys Med Biol* 2011; 56(17): 5469–5484. doi: 10.1088/0031-9155/56/17/002.
- Beaver JE, Hupf HB. „Production of <sup>99m</sup>Tc on a medical cyclotron: a feasibility study. *J Nucl Med* 1971; 12(11): 739–741.
- Guérin B, Tremblay S, Rodrigue S et al. Cyclotron production of <sup>99m</sup>Tc: an approach to the medical isotope crisis. *J Nucl Med* 2010; 51(4): 13N–16N.
- Alary B (ed.). *Cyclotron facility revolutionizes medical isotope manufacturing* [monograph on the Internet]. Canada: University of Alberta; 2013 [cited 2014 February]. Available from: <http://news.ualberta.ca/newsarticles/2013/july/cyclotron-facility-revolutionizes-medical-isotope-manufacturing>.
- Lougheed T. Cyclotron production of medical isotopes scales up. *CMAJ* 2013; 185(11): 947. doi: 10.1503/cmaj.109–4525.
- Lebeda O, Fikrlé M. New measurement of excitation functions for (d,x) reactions on (nat)Mo with special regard to the formation of (95m)Tc, (96m+g)Tc, (99m)Tc and (99)Mo. *Appl Radiat Isot* 2010; 68(12): 2425–2432. doi: 10.1016/j.apradiso.2010.07.007.
- Lebeda O, Pruszyński M. New measurement of excitation functions for (p,x) reactions on (nat)Mo with special regard to the formation of (95m)Tc, (96m+g)Tc, (99m)Tc and (99)Mo. *Appl Radiat Isot* 2010; 68(12): 2355–2365. doi: 10.1016/j.apradiso.2010.05.011.
- Lebeda O, van Lier EJ, Štursa J et al. Assessment of radionuclidic impurities in cyclotron produced (99m)Tc. *Nucl Med Biol* 2012; 39(8): 1286–1291. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2012.06.009.
- Marcassa C, Galli M, Temporelli PL et al. Technetium-99m sestamibi tomographic evaluation of residual ischemia after anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(3): 590–596.
- Dilsizian V, Narula J. Seeking remedy for Molly's woe: time for a thallium pill? *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(3): 375–377. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.12.008.
- Strauss HW, Bailey D. Resurrection of thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(3): 283–285. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.01.002.
- Damle NA, Bal C, Bandopadhyaya GP et al. The role of <sup>18</sup>F-fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: a comparison with FDG PET/CT and <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scan. *Jpn J Radiol* 2013; 31(4): 262–269. doi: 10.1007/s11604-013-0179-7.
- Igaru A, Mittra E, Dick DW et al. Prospective evaluation of (99m)Tc MDP scintigraphy, (18)F NaF PET/CT, and (18)F FDG PET/CT for detection of skeletal metastases. *Mol Imaging Biol* 2012; 14(2): 252–259. doi: 10.1007/s11307-011-0486-2.