

## Dobré zprávy o luteciu

PETR HOLÝ

pholy382@seznam.cz

Klíčová slova: lanthanoidy, lutecium, jaderné reakce, radionuklidová terapie

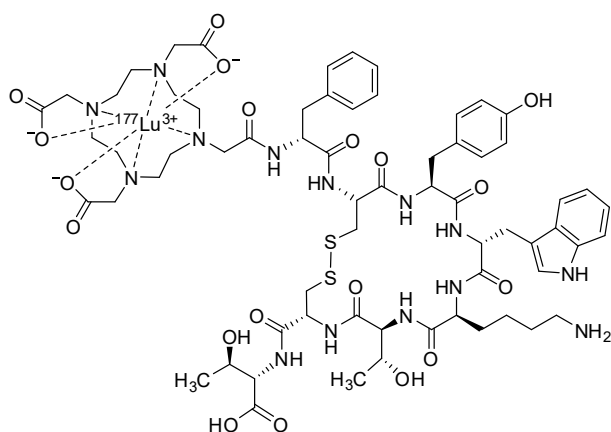
Lutecium je jeden z málo známých prvků. Ve středoškolských učebnicích se o něm nic nedozvíme, a i v pokročilejších studijních materiálech nemívá samostatný odstavce a zmiňuje se tam jen jako jeden z prvků skupiny lanthanoidů<sup>1</sup>. Je zajímavé, že lutecium je známější v rodině křižovkářů, kteří ovšem potřebují znát pouze jeho chemickou značku Lu pro správné vyplnění dvouplisemkového políčka.

Lutecium s protonovým číslem 71 je poslední v řadě lanthanoidů<sup>2</sup>. Svým chemickým chováním se od ostatních prvků této skupiny nijak neliší, je to stříbřitý měkký kov za normální teploty na vzduchu stálý, ve sloučeninách má oxidační číslo +III. V přírodě se vyskytuje spolu s dalšími lanthanoidy, od kterých se obtížně odděluje. S tím souvisí i historie jeho postupného objevu<sup>3</sup>. Nejprve roku 1878 bylo nalezeno ytterbium jako příměs v oxidu erbitém a pak v roce 1907 byl objeven prvek lutecium jako nečistota v oxidu ytterbitém. Z rodiny lanthanoidů je lutecium v přírodě nejméně zastoupené, i tak je ho v zemské kůře asi 200krát více než zlata<sup>2</sup>. Zvláštností lutecia je, že jako poslední z lanthanoidů má nejvyšší hustotu. Klesající iontový poloměr lanthanoidů se vzrůstajícím protonovým číslem se označuje jako lanthanoidová kontrakce<sup>4</sup>. Kovové lutecium ani jeho sloučeniny nemají významnější praktické využití, a tak je těžké vystopovat, čím by nás tento prvek mohl příjemně překvapit. Pouze jako zajímavost lze uvést, že lutecium by mohlo být použito v superpřesných atomových hodinách. Cesiumové atomové hodiny, které jsou oficiálním časovým standardem, neboť na základě rezonanční frekvence atomů <sup>133</sup>Cs je definována sekunda, nejsou už pro speciální měření dostatečně přesné. Proto nyní v USA v Národním institutu standardů a technologie (National Institute of Standards and Technology, NIST) pracuje dvojice ytterbiových atomových hodin<sup>5</sup>, které jsou ve srovnání s cesiovými 10krát přesnější (rozdíl jedné sekundy mezi nimi by měl nastat až po 14 miliardách let). Tuto neuvěřitelnou přesnost bude možno ještě zvýšit náhradou atomů ytterbia právě luteciem<sup>6,7</sup>. To ale není zpráva, kterou bychom zvláště ocenili, protože pro většinu z nás jsou naprosto dostačující hodiny či hodinky, které nemusíme seřizovat, leda snad při změně zimního času na letní a opačně.

Dobré zprávy se týkají isotopu lutecia <sup>177</sup>Lu. Přírodní lutecium <sup>71</sup>Lu je směsí 2,6 % stabilního isotopu <sup>176</sup>Lu a 97,4 % radioaktivního isotopu <sup>175</sup>Lu s dlouhým poločasem rozpadu 3,8·10<sup>10</sup> let. Bylo popsáno celkem 37 umě-

lých radioisotopů lutecia s nukleonovými čísly 150 až 188 (cit.<sup>8</sup>), z nichž pouze radioaktivní isotope lutecia <sup>177</sup>Lu našel v poslední době významné využití v medicíně. Tento nuklid přechází β<sup>-</sup> rozkladem na atom hafnia <sup>177</sup>Hf s poločasem rozpadu 6,64 dne. Při radioaktivní přeměně jader <sup>177</sup>Lu se uvolňují elektrony, jejichž energie jim umožňuje v lidské tkáni pouze krátký dolet<sup>9,10</sup> (zhruba 1 mm). Proto je tento zářič velice vhodný pro cílenou radionuklidovou terapii, kde je třeba, aby účinek záření byl omezen pouze na orgán či oblast tkáně, na níž má záření působit. Část energie při štěpení jader <sup>177</sup>Lu se přeměňuje i na záření γ, které lze použít pro detekci zářiče běžnými scintigrafickými a dozimetrickými metodami. O dopravu radioaktivního nuklidu do cílového orgánu se musí postarat specifický nosič. Většina gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů exprimuje somatostatinové receptory<sup>11</sup>. Molekula spojující strukturu somatostatinového analoga s centrem vázajícím radionuklidový iont by měla takový cíl splnit. Tento design byl již úspěšně uplatněn u řady nosičů diagnostických radionuklidů pro somatostatinovou receptorovou scintigrafii<sup>11</sup>. Pro ionty nuklidů <sup>68</sup>Ga nebo <sup>64</sup>Cu dobře funguje nosič složený ze syntetického oktapeptidu oktrotidu, který je analogem somatostatinu, a z makrocyclického chelátoru DOTA (1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctové kyseliny). Tato struktura mohla být beze změny použita i pro terapeutické využití isotopu <sup>177</sup>Lu, protože i ion Lu<sup>3+</sup> se v dutině tetraazamakrocyclylu váže velmi silně, což je nutný požadavek vzhledem ke kompetici s ionty krevní plazmy vyskytujícími se v koncentracích o mnoho řádů vyšších<sup>11</sup>.

V roce 2017 byl v Evropě registrován léčivý přípravek Lutetium (<sup>177</sup>Lu) Oxodotretotide, jiným názvem <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE, pod obchodním názvem Lutathera<sup>®</sup> (obr. 1) jako první radiofarmakum pro radionuklidovou terapii gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET)<sup>12</sup>. Tento nový přípravek má mimořádný význam pro léčení pacientů s neoperovatelnými nebo metastazujícími nádory. To je pro takové pacienty velmi dobrá zpráva, ale v současnosti je problémem dostupnost tohoto léčiva. Státní ústav pro kontrolu léčiv v roce 2018 schválil a zařadil do databáze registrovaných přípravků radiofarmakum Lutathera<sup>®</sup>, a tím umožnil používání této terapie i v ČR. SÚKL podal v září 2019 podnět ke stanovení úhrady za balení obsahující jednu injekční lahvičku s roztokem obsahujícím <sup>177</sup>Lu-oxodotretotid v množství doporučeném pro jednu dávku<sup>13</sup>. Návrh úhrady vycházel z obvyklých světových cen tohoto balení (20 tisíc eur), což v kurzovém přepočtu a s obchodní přírůzkou a s DPH dává částku přes 582 tisíc Kč. Tato cena se týká pouze jedné injekční aplikace přípravku. Pacient obvykle dostává 4 až 6 dávek radionuklidu, čímž celková cena terapie vychází v milionech Kč. Proto zdravotní pojišťovny schvalují úhradu jen ve zvláště zdůvodněných případech.



Obr. 1. Lutecium ( $^{177}\text{Lu}$ )-oxodotreotid ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE), obchodní název Lutathera<sup>®</sup>

Značnou cenu radiofarmaka způsobuje jednak synteticky náročná příprava ligandu (DOTA-oktreotidu), ale hlavně obtížná dostupnost potřebného radionuklidu  $^{177}\text{Lu}$ . Tento radioaktivní isotop lutecia lze získat dvěma postupy<sup>10</sup>. Přímý způsob spočívá v ozařování lutecia (nejlépe obohaceného isotopem  $^{176}\text{Lu}$ ) neutrony, kdy vzniká přímo nuklid  $^{177}\text{Lu}$ . Ostřelováním luteciového terče neutrony lze získat radionuklid o poměrně vysoké specifické aktivitě. Problémem je ale současná tvorba metastabilního jaderného isomeru  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ , který se rozkládá s delším poločasem rozpadu (160 dní), což by nadměrně zatěžovalo pacienty<sup>14</sup>. Proto více používaný je nepřímý způsob. Neutronové ozařování ytterbia (obsahujícího cca 13 % potřebného isotopu  $^{176}\text{Yb}$ ) vede k nuklidu  $^{177}\text{Yb}$ . Ten následnou přeměnou  $\beta^-$  přechází na výsledné lutecium  $^{177}\text{Lu}$ . Při tomto způsobu sice nevzniká nežádoucí isomer  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ , ale potřebný nuklid  $^{177}\text{Lu}$  se získává ve velmi malé koncentraci v převažujícím výchozím ytterbiovém materiálu, což vyžaduje jeho velmi nákladnou izolaci. Nalezení efektivního dělení lutecia od ytterbia je další dobrou zprávou o luteciu a je zvláště příjemné, že k ní významně přispěli čeští vědci. Skupina Dr. Poláška z Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR (ÚOCHB) vyvinula rychlejší a účinnější metodu izolace radioaktivního lutecia<sup>15</sup>. Přední výrobce radioaktivních látek pro zdravotnické účely – americká firma SHINE Medical Technologies – uzavřela na tento postup s ÚOCHB licenční smlouvu a brzy nato oznámila<sup>16</sup> výrobu první šarže terapeutického isotopu lutecia plně splňujícího testy kvality společnosti GE Healthcare. Doktor Polášek upřesnil obtížné podmínky dělení produktu ozařování<sup>17</sup>. V něm je nuklid  $^{177}\text{Lu}$  s výchozím ytterbiem ve velmi nevýhodném poměru 1 : 5 000 a navíc je třeba, aby dělení bylo co nejrychlejší vzhledem k relativně krátkému poločasu radioaktivního rozkladu lutecia  $^{177}\text{Lu}$ . Nalezený efektivní způsob izolace lutecia spočívá v použití patrně makrocyclického chelátoru, jehož dutina přesně odpovídá velikosti iontu  $\text{Lu}^{3+}$ , ale nikoliv nepatrně rozměrnějším iontům ytterbia (menší velikost iontů lutecia je důsledkem lanthanidové kontrakce zmíněné v úvodu).

Použití isotopu  $^{177}\text{Lu}$  v radioterapii specifických nádorových onemocnění se stává celosvětovým hitem. Požadavky farmaceutických firem na dodávky tohoto radionuklidu stoupají. O tento rostoucí trh má zájem mnoho výrobců, v nedávné době se k nim připojil i ruský Rosatom<sup>18</sup>. Lze jen doufat, že v této soutěži dojde ke zlepšení dostupnosti zářiče  $^{177}\text{Lu}$  a k poklesu jeho ceny, což by se mělo následně promítnout i do ceny přípravku Lutathera<sup>®</sup>. Lékaři pak budou moci tento prokazatelně efektivní způsob léčby neuroendokrinních nádorů používat u většího počtu indikovaných pacientů. Potom bude prvek lutecium známý nejen v rodině křížovkářů.

## LITERATURA

1. Klikorka J., Hájek B., Votínský B., v knize: *Obecná a anorganická chemie*, 2. vyd., str. 539, SNTL Praha 1989.
2. <https://cs.wikipedia.org/wiki/Lutecium>, staženo 10. 12. 2020.
3. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/element/Lutetium#section=History>, staženo 10. 12. 2020.
4. <https://cs.wikipedia.org/wiki/Lanthanoidy>, staženo 10. 12. 2020.
5. <https://www.universetoday.com/140712/a-new-atomic-clock-has-been-built-that-would-be-off-by-less-than-a-second-since-the-big-bang/>, staženo 10. 12. 2020.
6. <https://www.e15.cz/magazin/vzacny-chemicky-prvek-nam-muze-pomoci-zlepsit-zpusob-jakym-merime-cas-1349067>, staženo 10. 12. 2020.
7. <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/05/180510133034.htm>, staženo 10. 12. 2020.
8. [https://cs.wikipedia.org/wiki/Izotopy\\_lutecia](https://cs.wikipedia.org/wiki/Izotopy_lutecia), staženo 10. 12. 2020.
9. [https://www.csfm.cz/userfiles/file/Prezentace\\_KRF2017/ullmann2.pdf](https://www.csfm.cz/userfiles/file/Prezentace_KRF2017/ullmann2.pdf), staženo 10. 12. 2020.
10. Dash A., Pillai M. R. A., Knapp F. F.: *Nucl. Med. Mol. Imaging* 49, 85 (2015).
11. Švec P., Hrubý M.: *Chem. Listy* 111, 3 (2017).
12. [https://en.wikipedia.org/wiki/Lutetium\\_\(177Lu\)\\_oxodotreotide](https://en.wikipedia.org/wiki/Lutetium_(177Lu)_oxodotreotide), staženo 10. 12. 2020.
13. <https://docplayer.cz/190495821-Charakteristika-pripravku.html>, staženo 10. 12. 2020.
14. Konijnenberg M. W.: *Curr. Radiopharm.* 8, 149 (2015).
15. <https://sciencemag.cz/lutecium-radiofarmakum-pro-lecbu-rakoviny/>, staženo 10. 12. 2020.
16. <https://www.uochb.cz/cs/novinky/157/shine-a-uochb-dodaly-spolecnosti-ge-healthcare-prvni-davky-lutecia-177-a-tim-posunuly-vyrodu-terapeutického-izotopu-blize-ke-komercnimu-vyuziti>, staženo 10. 12. 2020.
17. <https://radiozurnal.rozhlas.cz/jednoduchy-princip-ktery-muze-pomoc-zachranovat-zivoty-cesti-vedci-umeji-rychle-7945173>, staženo 10. 12. 2020.
18. <https://gmpnews.net/2020/10/rosatom-first-delivered-the-radioisotope-lutetium-177-to-a-medical-facility-in-europe/>, staženo 10. 12. 2020.