

УДК 615.277

ТЕРАНОСТИКА В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

© 2023 г. П. О. Румянцев¹, К. А. Сергунова^{2,*}, А. Л. Коневега^{2,4,5}, С. В. Корнев³

¹ООО “Мой медицинский центр высокие технологии”, Всеволожск, Россия

²Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

³Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

⁴Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Гатчина, Россия

⁵Политехнический Университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: Sergunova_KA@nrcki.ru

Поступила в редакцию 20.07.2023 г.

После доработки 20.07.2023 г.

Принята к публикации 21.07.2023 г.

Представлены преимущества персонализированной медицины и современных технологий таргетной ядерной медицины. Приведены примеры наиболее эффективных тераностических пар при лечении нейроэндокринных опухолей, рака предстательной железы и других патологических состояний. Описаны характеристики, которыми должны обладать тераностические радиофармацевтические лекарственные препараты, а также перечислены и приведены примеры таргетных мишеней. Обозначены основные аспекты безопасности радионуклидной терапии.

DOI: 10.56304/S1992722323040155

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Радиофармпрепараты как средства ранней диагностики и прецензионной терапии

2. Тераностические радиофармацевтические лекарственные препараты в онкологии

3. Безопасность радионуклидной терапии

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Ключевым фактором развития живых организмов на Земле является эволюция, основанная на борьбе за выживание и превосходство. Нет ничего удивительного, что клетки опухоли, образованные в результате неопластической трансформации нормальных клеток, руководствуются теми же принципами.

На стадии опухолевой прогрессии в результате жесткой конкуренции и отбора свое существование продолжают лишь атипичные клетки, способные запускать молекулярные механизмы самопроизвольного контроля пролиферации и отключения иммунного ответа, например, за счет блокировки действия внешних регуляторных стимулов (цитокинов и др.) [1]. Повышенная способность опухолевых клеток к выживанию и развитию в агрессивной для них внутренней сре-

де организма часто становится основной причиной отсутствия или неуспешности лечения многих видов рака.

Расшифровка молекулярно-генетических и метаболических механизмов жизнедеятельности опухолевых клеток в каждом конкретном клиническом случае открывает новые горизонты для диагностики и терапии (тераностики) различных заболеваний, основанные на принципах персонализированной медицины, что позволяет:

– обеспечить раннее начало лечения болезней на основании более чувствительных биомаркеров, в том числе до появления симптомов;

– повысить вероятность хорошего прогноза лечения за счет избирательного воздействия на клетки опухоли;

– снизить вероятность побочных эффектов.

Технологии ядерной медицины (ЯМ), а именно молекулярной визуализации (ОФЭКТ, ПЭТ) в совмещении с кросс-секционной компьютерной томографией (рентгеновской и магнитно-резонансной) дополнили арсенал методов лучевой диагностики, применяемых в сети здравоохранения во всем мире.

Сегодня ЯМ выдвигает на передовые позиции концепцию прецизионной тераностики (таргетной радионуклидной диагностики и терапии), основанной на избирательной селективной доставке, накоплении и удержании диагностического

или терапевтического радионуклида непосредственно в клетки злокачественных опухолей. Это позволяет обеспечить эффективную диагностическую визуализацию или локальную радиотерапию без существенного лучевого поражения как рядом лежащих, так и отдаленных органов и тканей.

Современные технологии таргетной ЯМ позволяют:

- повысить точность и достоверность диагностических исследований;
- минимизировать воздействия ионизирующего излучения на окружающие здоровые ткани;
- обеспечить возможность визуализации биологических процессов в организме на ранних стадиях развития заболеваний;
- повысить эффективность лечения отдаленных метастазов и диссеминированных опухолей, а также учесть сложную гетерогенную природу самой опухоли;
- улучшить точность посттерапевтической оценки проведенного радионуклидного лечения пациентов;
- расширить возможности существующих технологий за счет применения комбинированных методов лечения и тераностики.

Таким образом, тераностика является интеграционной платформой для персонализированной медицины, обеспечивающей реализацию мультидисциплинарного подхода и взаимодействия науки и практики – развития трансляционной медицины. Все это способствует более ускоренному формированию нового направления радиомолекулярной онкологии, основанной не только на традиционных методах диагностики, но и на технологиях молекулярной визуализации, молекулярно-генетической палитре опухолевого процесса в результате совершенствования генетических и транскриптомных панелей, онкомаркеров и жидкостной биопсии крови. Перечисленное выше дает возможность улучшить качество дифференциальной диагностики, стадирования заболевания, прогнозирования ответа на лечение и определения оптимальной тактики ведения каждого пациента с целью повышения эффективности и безопасности лечения и достижения максимально возможного положительного результата.

Прогноз клинического течения опухоли и неопластическая трансформация требуют знания опухолевой биологии, рецепторных и сигнальных механизмов, процессов межклеточного взаимодействия и специфики микроокружения, генотип-фенотип-нарушений в мутировавших клетках [2]. Неопластическая трансформация приводит к изменениям клеточного метаболизма, чаще всего повышения скорости обмена веществ и функциональной активности, а также к потере

регуляторных сигнальных механизмов контроля клеточного роста и деления. Степень выраженности этих нарушений обычно прямо пропорциональна потенциалу злокачественности опухолевых клеток. Эти изменения, в свою очередь, являются объектом для молекулярной визуализации с использованием инструментов ЯМ. С помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG визуализируется повышенный захват глюкозы опухолевыми клетками, а активность опухоль-специфических рецепторов может визуализироваться на ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ такими радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП), как ^{68}Ga -PSMA-11, ^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTA-Exendin-4 [3].

Выраженность этих эффектов, определяемая методами радионуклидной диагностики, важна для выявления очагов опухоли, а также помогает при оценке прогноза ответа на специализированный или комбинированный вид терапии.

1. РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ КАК СРЕДСТВА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРЕЦЕНЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

В онкологической клинической практике существуют пять направлений – профилактика, скрининг, диагностика, лечение и реабилитация. Онкологические заболевания возможно прогнозировать индивидуально. Своевременное выявление наследственной (герминальной) онкомутации или предракового заболевания позволяет прогнозировать развитие конкретной злокачественной опухоли или множественных неоплазий. Следовательно, можно осуществлять индивидуальную профилактику, например превентивное удаление органа(ов) или излечение предракового заболевания. Или можно обнаружить злокачественную опухоль на ранней стадии и выполнить минимально травматичное хирургическое лечение. Разумеется, чем позднее выявлено злокачественное новообразование, тем ниже шансы радикального лечения. Биологическое поведение опухолей вариабельно и часто непредсказуемо. Скрининг с целью обнаружения предракового процесса или ранней (локализованной) стадии рака в группах риска (генетическая предрасположенность, длительное влияние канцерогенных факторов в анамнезе) является единственным способом изменить ситуацию к лучшему. При наличии семейного онкологического анамнеза скрининг должен начинаться раньше. В исследовании [4] было установлено, что наличие семейного анамнеза рака молочной железы (РМЖ) обосновывает начало скрининга (маммографии) заболевания на 10 лет раньше, чем среди женщин без онкоанамнеза. При проведении дифференциальной диагностики и установлении стадии злокачественной опухоли методы традиционной лучевой диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) часто дополняются гибридными

Тераностика в ядерной медицине



Рис. 1. Направления и принципы тераностики в ядерной медицине.

технологиями молекулярной визуализации с применением методов радионуклидной диагностики (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ).

Применяемые при проведении подобных исследований РФЛП нацелены на выявление специфических функциональных (метаболических) процессов в клетках и все шире используются в онкологии, а также эндокринологии, кардиологии, неврологии и других областях медицины. Метаболические нарушения, которые можно выявить на ОФЭКТ или ПЭТ, всегда предшествуют структурным изменениям, определяемым методами анатомической визуализации (УЗИ, КТ, МРТ). Повышенное накопление туморотропных РФЛП способно фокусировать внимание методов традиционной анатомической визуализации и обеспечить навигацию для проведения прицельной биопсии, а также повысить прецизионность брахитерапии и дистанционной лучевой терапии [5].

Кроме того, методы ПЭТ и ОФЭКТ позволяют не только обеспечить эффективность ранней диагностики, но и повысить точность терапии с помощью таргетных тераностических РФЛП.

В основе тераностики лежит применение препаратов, которые являются одновременно и средством ранней диагностики, и терапевтическим агентом (рис. 1). В ЯМ тераностические РФЛП предусматривают использование одного и того же нерадиоактивного предшественника (субстрата) для задач диагностики и лечения, помеченного разными радиоизотопами одного и того же или

близких по физико-химическим характеристикам радионуклида(ов). Для того чтобы добиться полной аналогии между диагностическим и терапевтическим препаратами, применяют так называемые изотопные пары, например $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$, $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$, $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$, $^{61}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$, $^{152}\text{Tb}/^{161}\text{Tb}$, $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ и др.

2. ТЕРАНОСТИЧЕСКИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ОНКОЛОГИИ

В ЯМ для создания тераностических пар используют радиоизотопы как для ПЭТ (диагностика), так и для ОФЭКТ (диагностика, дозиметрия, радионавигация, терапия). Например, при лечении нейроэндокринных опухолей (НЭО) для ПЭТ/КТ применяется ^{68}Ga -DOTA-TATE (диагностика), а для проведения пептид-рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ) – ^{177}Lu -DOTA-TATE. Международное признание ПРРТ с ^{177}Lu -DOTA-TATE получила в 2017 г. по результатам РКИ NETTER-1 в сравнении с общепринятой терапией аналогами соматостатина. Выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших ^{177}Lu -DOTA-TATE, через 20 мес после начала лечения была 65.2% по сравнению с 10.8% в контрольной группе [6].

При раке предстательной железы (РПЖ) тераностической парой является ^{68}Ga -PSMA-11 для ПЭТ/КТ и ^{225}Ac или ^{177}Lu -PSMA-617 для радио-

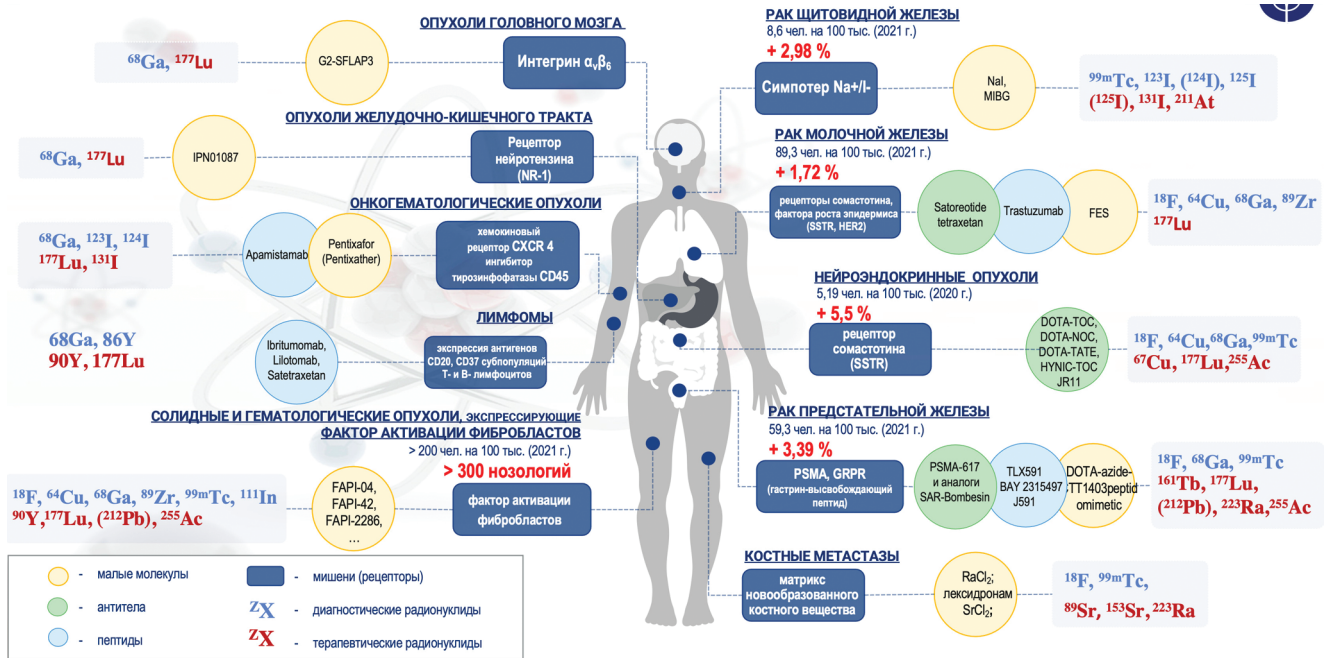


Рис. 2. Наиболее перспективные для ядерной медицины радиоактивные изотопы и радиофармацевтические препараты.

лигандной терапии. При хромоаффинных опухолях для визуализации выполняется ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -mIBG и проводится радионуклидная терапия с ^{131}I -mIBG. Преимущество тераностических пар заключается в возможности визуализации и индивидуальной дозиметрии (изучения радиофармакинетики) очагов опухоли перед радионуклидной терапией [7].

Первой тераностической парой в истории ЯМ стали ^{123}I и ^{131}I , в XXI веке она дополнилась ^{124}I , который может применяться и для ПЭТ/КТ. Радиоактивный йод (^{131}I) для терапии болезни Грейса (диффузный токсический зоб) был впервые применен Saul Hertz в начале 1940-х гг. Затем ^{131}I стал использоваться при лечении узловых форм гипертиреоза (функциональной автономии), а Samuel Seidlin в середине 1940-х гг. начал его применение для терапии дифференцированного рака щитовидной железы, который составляет 95% всех случаев заболевания [8].

Однако не все лиганды можно рассматривать в качестве тераностиков. Так, метаболиты глюкозы, широко используемой для молекулярной визуализации при ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG, накапливаются не только в клетках рака, но и других тканях, особенно хорошо в клетках мозга, что не предполагает возможность создания тераностической пары [9, 10].

Для обеспечения эффективности и безопасности проводимого лечения тераностические РФЛП должны обладать высокой специфичностью (избирательность взаимодействия с опреде-

ленным типом рецепторов) и селективностью (избирательность действия на те или иные органы и ткани).

Специфичность отвечает за степень сродства лиганда к рецептору и зависит от правильности определения таргетной молекулы-носителя, в то время как селективность связана в первую очередь со степенью присутствия мишени (таргета, рецептора) в онкологическом новообразовании по сравнению нормальной тканью. Идеальной мишенью является рецептор, сверхэкспрессированный в злокачественном новообразовании, но не экспрессирующийся или имеющий очень низкую экспрессию в физиологических тканях. Кроме того, рецептор должен быть легко доступен и, следовательно, преимущественно экспрессироваться на клеточной мембране или микроокружении опухоли. Поэтому крайне важной задачей при разработке современных РФЛП для тераностики становится правильность выбора таргетной мишени (рис. 2) [11].

Рецептор человеческого эпидермального фактора роста второго типа

Лидирующей причиной заболеваемости и смертности в женской популяции РМЖ. Для ОФЭКТ-визуализации очагов РМЖ в клинической практике широко используется $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP (костные метастазы) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрил (МИБИ), в то время как для ПЭТ/КТ применяются ^{18}F -ФДГ и другие РФЛП: ^{18}F -FES,

^{68}Ga -PSMA [12, 13]. Антитела к человеческому эпидермальному фактору роста 2 типа (**HER2**) используются для визуализации HER2-позитивных очагов рецидива РМЖ [14]. В исследовании [15] сообщалось об информативности ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТРА-бис-метионин (ДТРАbis-MET) в визуализации РМЖ.

Белок активации фибробластов

Фибробласт-активированный белок (Fibroblast Activation Protein, **FAP**) является универсальным компонентом опухолевой стромы, гиперэкспрессирован на поверхности опухоль-ассоциированных фибробластов. Ингибиторы FAP (Fibroblast Activation Protein Inhibitors, **FAPi**) не так давно начали применяться для ПЭТ-визуализации большого числа злокачественных новообразований. Точность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi оказалась очень высокой в молекулярной визуализации более 30 типов карцином [16]. Этот перечень далеко не полный и исследования продолжаются, но уже сейчас очевидно, что рак пищевода, молочной железы, легких, сарком и холангиокарцинома в наилучшей степени визуализируются на ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi. Выявление FAPi-положительных опухолей характеризуется возможностью проведения радионуклидной терапии с FAPi-лигандами, меченых ^{177}Lu (β -эмиттер) или ^{225}Ac (α -эмиттер). Преимуществом α -частиц в сравнении с β -частицами является накопление высокой дозы облучения при малом пробеге частиц (две–три клетки) в связи с высокой линейной энергией передачи. При этом превалирует летальное повреждение клеток в результате двухнитевых разрывов ДНК. Несмотря на то что подавляющее большинство исследований выполнено с применением β -излучателей (в основном ^{177}Lu , ^{90}Y , и ^{131}I), успешное использование α -излучателей, например ^{223}Ra , при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (**мкрРПЖ**) подтверждает идею перспективности данного вида излучателей, особенно при наличии резистентности к терапии β -излучателями [17–20]. Наиболее заметные α -излучающие изотопы ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{227}Th , ^{211}At и ^{212}Pb изучаются при ряде солидных и гематологических новообразованиях [21, 22].

Хемокиновый рецептор четвертого подтипа

Рецепторы хемокина играют важнейшую роль в прогрессировании рака. Среди большого числа рецепторов четвертый подтип рецептора хемокина (**CXCR4**) наиболее часто встречается в злокачественных опухолях и потому наиболее изучен [23]. Методом *in vivo* детекции во всем теле клеточной гиперэкспрессии CXCR4, специфичной для отдельных злокачественных новообразова-

ний, является ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -Pentixafor, высокая диагностическая информативность которого доказана при множественной миеломе, лимфопролиферативных заболеваниях и раке легкого [24]. Возможность клинического применения ^{68}Ga -Pentixafor/ ^{177}Lu - или ^{213}Bi -Pentixather в качестве тераностической пары для диагностики и терапии CXCR4 экспрессирующих карцином в настоящее время изучается. CXCR4-специфичная терапия имеет неплохие перспективы по результатам клинических испытаний с учетом того, что многие солидные и гематологические злокачественные новообразования гиперэкспрессируют CXCR4, что особенно актуально в отсутствие вариантов конвенциональной терапии, ее переносимости или резистентности. Пилотное исследование пациентов с мультиформной глиобластомой при проведении ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -Pentixafor для количественной оценки экспрессии CXCR4 продемонстрировало возможность повышения выживаемости пациентов при применении тераностической тактики с использованием на терапевтическом этапе β - и α -радиолигандов (^{177}Lu - или ^{225}Ac -Pentixather). Для подтверждения этих выводов планируются многочисленные проспективные мультицентровые клинические исследования. Но уже сегодня понятно, что прецизионная радиомолекулярная онкология является будущим доказательной персонализированной медицины и шагом к оптимальной тактике ведения онкологических пациентов.

Простат-специфичный мембранный антиген

Простат-специфичный мембранный антиген (**ПСМА**) в качестве тераностической мишени является революцией в диагностике и терапии РПЖ. Спектр ПСМА ингибиторов уже довольно внушительный – от коротких до моноклональных антител, значительно расширяющий тераностический потенциал, направленный на ПСМА [25]. Накапливаются данные по эффективности и безопасности ПСМА-ориентированной радиолигандной терапии с целью обеспечения доказательной базы для обновления алгоритмов диагностики и лечения РПЖ [26–29]. Мультицентровые исследования демонстрируют значительно более хорошие показатели общей выживаемости у пациентов, получавших ПСМА-радиолигандную терапию ^{177}Lu -PSMA-617 без предшествующей химиотерапии, чем после нее [8].

Разработка и совершенствование ПСМА-радиолигандов открыли новые горизонты диагностики и терапии РПЖ. Наиболее удачными по результатам доказательной клинической апробации оказались ПСМА-радиолиганды: ^{68}Ga -PSMA-11 и ^{18}F -DCFPyL (ПЭТ/КТ); $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA (ОФЭКТ/КТ); $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ PSMA-I&T (ПЭТ/КТ и терапия) и

^{177}Lu -PSMA-617 (терапия) [30, 31]. Рандомизированное клиническое испытание третьей фазы мкрРПЖ радиолигандной терапии с ^{177}Lu -PSMA-617 и кабазитакселом показало более высокую частоту ответа (66% против 37% соответственно) в группе радиолигандной терапии, причем при более низкой частоте нежелательных явлений третьей и четвертой степени (33% против 53% соответственно) [32].

Традиционно вначале проводится ПРРТ с β -эмиттерами ^{90}Y или ^{177}Lu , но недавно начали успешно применяться α -эмиттеры (такие как ^{225}Ac) [33]. По своим побочным радиобиологическим эффектам ^{177}Lu (пробег 0.2 см, максимальная энергия излучения 497 кэВ) менее нефротоксичен, чем ^{90}Y (1.1 см и 2 280 кэВ соответственно). Другим преимуществом РФЛП на основе ^{177}Lu является эмиссия γ -квантов для дозиметрии и пост-терапевтического ОФЭКТ в отличие от ^{90}Y , их не имеющих [34].

В настоящее время главными ограничениями развития α -терапии являются высокая стоимость и низкая доступность α -излучающих радионуклидов. Потенциал радиотераностики ПСМА-лигандов не ограничивается применением при РПЖ. Дополнительным преимуществом лиганда ПСМА является способность связываться с неоваскуляризированными эндотелиальными клетками опухоли [35–37]. Это особенно важно при таких прогностически неблагоприятных злокачественных опухолях, как агрессивная саркома, глиобластома и рак поджелудочной железы.

Рецептор меланокортина-1

Рецептор меланокортина-1 (MC1-R) изучался как тераностическая мишень у пациентов с меланомой. Доклинические исследования продемонстрировали высокое селективное накопление таргетных лигандов к MC1-R при метастатической меланоме [38].

Рецептор глюкагоноподобного пептида-1

Глюкагоноподобный пептид первого типа (ГПП-1), меченный ^{68}Ga (Exendin-4), оказался чрезвычайно информативен при визуализации инсулином, редкого вида высококодифференцированных НЭО, отличающихся высоким уровнем экспрессии ГПП-1 в клетках опухоли [39]. У пациентов с метастатическими НЭО таргетная ПРРТ может обеспечить высокодозную селективную радионуклидную терапию очагов опухоли, при этом с низкой системной токсичностью, характерной для данного вида терапии.

Многие опухоли человека сверхэкспрессируют рецепторы регуляторных пептидов, большинство из которых принадлежат семейству рецепторов, со-

пряженные с G-белком: рецепторы соматостатина, гастрин-высвобождающий пептидный рецептор, нейрокининовые рецепторы, рецептор холецистокинина и ряд других.

Рецепторы соматостатина

Высокодифференцированные НЭО отличаются гиперэкспрессией рецепторов соматостатина (РС), особенно второго подтипа. Для определения профиля соматостатин-рецепторной гиперэкспрессии во всех очагах опухоли выполняется ПЭТ/КТ и/или ОФЭКТ/КТ с пептидами-агонистами соматостатиновых рецепторов (ТАТЕ, ТОС, ДОС), имеющих разный профиль специфичности к различным рецепторам (в основном второго, третьего и пятого подтипов, которые чаще всего встречаются в НЭО). Их терапевтическими аналогами являются эти же пептиды (ТАТЕ, ТОС, ДОС), меченные ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{225}Ac [30, 40]. Соматостатин-рецепторные аналоги, меченные ^{68}Ga , обладают высокой чувствительностью (82–97%) и специфичностью (80–92%) в обнаружении НЭО, как гастро-энтеро-панкреатической [41], так и другой локализации, а также при других опухолях с экспрессией соматостатиновых рецепторов, например, менингиомах [42].

Несмотря на достижимую интернализацию радионуклида в опухолевых клетках при использовании лигандов-агонистов РС, современные исследования обращены в сторону поиска перспективных антагонистов [43], способных взаимодействовать с большим количеством сайтов связывания. В [44, 45] приводятся данные о высоком потенциале лиганда OPS201 (DOTA-JR11), продемонстрировавшего на клеточных линиях и в рамках доклинических исследований более высокое поглощение опухолью, более длительное время пребывания в опухоли и улучшенное соотношение дозы опухоль/почка, чем ^{177}Lu -DOTA-TATE.

Рецептор бомбезина (гастринвысвобождающий пептид)

Гиперэкспрессия рецептора бомбезина (РБ) обнаружена во многих различных опухолях, включая мелкоклеточный рак легкого, РМЖ, поджелудочной железы или простаты. Нацеливание на РБ является хорошей стратегией визуализации и лечения пациентов с ER-положительным РМЖ. Разрабатываются новые РФЛП на основе пептидов-антагонистов РБ, например NeoBOMB1, меченный ^{68}Ga , ^{111}In и ^{177}Lu . ПЭТ/КТ-сканирование двух пациентов с РПЖ показало, что использование ^{68}Ga -NeoBOMB1 обеспечивает высококонтрастную визуализацию патологических поражений. В настоящее время продолжа-

ются исследования перспектив применения данного РФЛП для тераностических целей [46].

Рецепторы нейрокина (или тахикинина)

Сверхэкспрессия рецептора нейрокина наблюдается в первичных злокачественных глиомах. Субстанция P (нейропептид из 11 аминокислот семейства тахикининов, SP) является эндогенным лигандом для рецептора нейрокина первого типа (РН1) и представляется интересным агентом для нацеливания на опухоли головного мозга.

С учетом возрастающего интереса к α -излучающим радионуклидам была проведена серия экспериментов по оценке эффективности и безопасности SP, меченных ^{213}Bi , ^{225}Ac и ^{211}At , при лечении пациентов с мультиформной глиобластомой. Использование от 1.4 до 9.7 ГБк ^{213}Bi Bi-DOTA-SP продемонстрировало среднюю выживаемость без прогрессирования 5.8 мес и 16.4 – в целом [47]. В настоящее время проводятся дополнительные доклинические и клинические исследования (первая фаза) ^{225}Ac Ac-DOTA-SP и ^{211}At At-DOTA-SP. Кроме того, внимание обращено в сторону изучения перспектив применения низкомолекулярных антагонистов, например L732,138. С помощью методов молекулярного моделирования в [48] продемонстрировано высокое сродство к РН1, определяющее перспективу проведения дальнейших исследований (включая *in vivo*) данного лиганда и его аналогов.

3. БЕЗОПАСНОСТЬ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

Таргетная тераностика должна быть не только эффективной, но и безопасной [6, 26, 49]. Безопасность и эффективность ПРРТ НЭО и ПСМА-основанной радиолигандной терапии уже подтверждены большим количеством проспективных клинических исследований, причем множественными циклами терапии [26, 40]. В случае НЭО речь идет об обширном числе опухолей по всему телу: феохромоцитомы, параганглиома, нейробластома, опухолей желудочно-кишечного тракта, легких и др. [38–40]. Соматостатин-рецепторная ПЭТ/КТ, в частности с ^{68}Ga -DOTA-NOC, доказала свою эффективность при обнаружении и определении тактики лечения НЭО с неизвестным первичным очагом [50]. Метайодбензилгуанидин (МЙБГ, англ. mIBG) с ^{123}I (или ^{124}I) для диагностики и с ^{131}I для терапии является классической тераностической парой при хроммаффинных НЭО, в частности нейробластом и феохромоцитом-параганглиом [51–53]. В результате терапии распространенных нейробластом ^{131}I -mIBG частота ответа с приемлемым профилем токсичности с/без

химиотерапией и последующим восстановлением стволовыми клетками составляла 20–40% [54].

В отличие от конвенциональной лучевой терапии вопросы дозиметрического сопровождения планирования и оценки эффективности лечения при проведении радионуклидной терапии остаются открытыми [55]. Отсутствие единых подходов может приводить как к избыточному облучению здоровых органов и тканей, развитию детерминированных и стохастических эффектов, так и снижению эффективности лечения в случае расчета терапевтической дозы ниже требуемого значения.

Применяемый в настоящее время подход основан на введении фиксированных активностей РФЛП или активностей, нормированных на единицу массы тела [56]. Он не позволяет учитывать индивидуальные особенности пациентов, связанные с различиями в биораспределении и фармакокинетики одного и того же РФЛП, что в свою очередь приводит к значительным расхождениям между оцененными и реальными поглощенными дозами в здоровых тканях и злокачественных новообразованиях.

В целях обеспечения эффективности и безопасности радионуклидной терапии дозиметрическое планирование должно осуществляться на основе персонализированного подхода при расчете поглощенных доз и формирования индивидуального плана лечения.

В [57] проанализирован отчет международной комиссии по радиационным единицам и измерениям № 96 “Проведение радионуклидной терапии под дозиметрическим контролем”. Был сделан вывод, что основным приоритетным уровнем дозиметрического планирования радионуклидной терапии является Уровень 2, предусматривающий проведение оценки доз в очагах и критических органах и тканях с помощью методов радионуклидной диагностики (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ). Обеспечение требуемой точности дозиметрических измерений может быть достигнуто путем использования тераностических РФЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогресс тераностики в ядерной медицине (как ее еще называют, радиотераностике) определяется не только созданием и клинической апробацией тераностических пар, но и совершенствованием эффективности, а также снижением риска и профилактикой побочных эффектов радиотаргетной терапии. Эта задача будет решаться путем развития дозиметрических технологий, позволяющих управлять индивидуальной эффективностью и безопасностью радиотаргетной терапии.

Тераностика объединяет потенциал персонализированной и прецизионной медицины, требующей мультидисциплинарной команды экспертов в

области ЯМ, радиационной онкологии, радиобиологии, онкохирургии, онкопатологии и молекулярной медицины. Дополнительно для развития радиотераностики в многопрофильных медицинских центрах необходимо подключение специалистов различных клинических профилей: урологии, гастроэнтерологии, эндокринологии, нейрохирургии, гинекологи, пульмонологии и др.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тюкавин А.И., Сучков С.В. // Формулы фармации. 2021. Т. 3. № 2. С. 86.
<https://doi.org/10.17816/phf65284>
2. Vander Heiden M.G., DeBerardinis R.J. // Cell. 2017. V. 168 (4). P. 657.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.039>
3. Parihar A.S., Vadi S.K., Kumar R. et al. // Clin. Nucl. Med. 2018. V. 43 (8). P. 285.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002155>
4. Durham D.D., Abraham L.A., Roberts M.C. et al. // Cancer. 2022.
<https://doi.org/10.1002/cncr.34365>
5. Румянцев П.О. // Digital Diagnostics. 2022. Т. 2. № 4. С. 488.
<https://doi.org/10.17816/DD96197>
6. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E. et al. // N Engl. J. Med. 2017. V. 376 (2). P. 125.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
7. Trukhin A.A., Rumyantsev P.O., Sirota Y.I. et al. // J. Phys.: Conf. Ser. 2019. V. 1189.
<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1189/1/012039>
8. Румянцев П.О., Корнев С.В. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. № 4. С. 51.
9. Parihar A.S., Singh H., Kumar R. et al. // Clin. Nucl. Med. 2018. V. 43 (4). P. 115.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001989>
10. Moadel R.M., Nguyen A.V., Lin E.Y. et al. // Breast Cancer Res. 2003. V. 5 (6).
<https://doi.org/10.1186/bcr643>
11. Lepareur N., Ramée B., Mouglin-Degraef M. et al. // Pharmaceutics. 2023. V. 15 (6). P. 1733.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061733>
12. Basu S., Alavi A. // Curr. Med. Imaging Rev. 2011. V. 7 (3). P. 202.
<https://doi.org/10.2174/157340511796411168>
13. Ulaner G.A., Jhaveri K., Chandarlapaty S. et al. // J. Nucl. Med. 2021. V. 62 (3). P. 326.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.120.247882>
14. Rinne S.S., Orlova A., Tolmachev V. // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22 (7). P. 3663.
<https://doi.org/10.3390/ijms22073663>
15. Sharma S., Singh B., Mishra A.K. et al. // Cancer Biother Radiopharm. 2014. V. 29 (7). P. 283.
<https://doi.org/10.1089/cbr.2014.1655>
16. Kratochwil C., Flechsig P., Lindner T. et al. // J. Nucl. Med. 2019. V. 60 (6). P. 801.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227967>
17. Parihar A.S., Chandekar K.R., Singh H. et al. // Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol. 2021. V. 9 (1). P. 67.
<https://doi.org/10.22038/AOJNMB.2020.50820.1347>
18. Morgenstern A., Apostolidis C., Kratochwil C. et al. // Curr Radiopharm. 2018. V. 11 (3). P. 200.
<https://doi.org/10.2174/1874471011666180502104524>
19. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. // N Engl. J. Med. 2013. V. 369 (3). P. 213.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>
20. Kratochwil C., Giesel F.L., Bruchertseifer F. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014. V. 41 (11). P. 2106.
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2857-9>
21. Haberkorn U., Giesel F., Morgenstern A. et al. // J. Nucl. Med. 2017. V. 58 (7). P. 1017.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.117.190124>
22. Parker C., Lewington V., Shore N. et al. // JAMA Oncol. 2018. V. 4 (12). P. 1765.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4044>
23. Buck A.K., Serfling S.E., Lindner T. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2022. P. 4133.
<https://doi.org/10.1007/s00259-022-05849-y>
24. Hadebe B., Sathekge M.M., Aldous C. et al. // Diagnostics. 2022. V. 12 (9). P. 2135.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics12092135>
25. Neels O.C., Kopka K., Liolios C., Afshar-Oromieh A. // Cancers (Basel). 2021. V. 13 (24). P. 6255.
<https://doi.org/10.3390/cancers13246255>
26. Ahmadzadehfard H., Rahbar K., Essler M., Biersack H.J. // Semin. Nucl. Med. 2020. V. 50 (1). P. 98.
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.07.003>
27. Heck M.M., Tauber R., Schwaiger S. et al. // Eur. Urol. 2019. V. 75 (6). P. 920.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.016>
28. Kratochwil C., Giesel F.L., Eder M. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015. V. 42 (6). P. 987.
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2978-1>
29. Satapathy S., Das C.K., Parihar A.S. et al. // Clin. Nucl. Med. 2021. V. 46 (7). P. 582. P. 1108.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003541>
30. Prasad V., Steffen I.G., Diederichs G., Makowski M.R. et al. // Mol Imaging Biol. 2016. V. 18 (3). P. 428.
<https://doi.org/10.1007/s11307-016-0945-x>
31. Singh B., Sharma S., Bansal P. et al. // Nucl. Med. Commun. 2021. V. 42(5). P. 482.
<https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001361>
32. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S. et al. // Lancet. 2021. V. 397 (10276). P. 797.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3)
33. Sathekge M., Bruchertseifer F., Knoesen O. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019. V. 46 (1). P. 129.
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4167-0>
34. Parihar A.S., Sood A., Sood A. et al. // Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol. 2020. V. 8 (2). P. 132.
<https://doi.org/10.22038/AOJNMB.2020.44324.1297>
35. Parihar A.S., Sood A., Mittal B.R. et al. // Clin. Nucl. Med. 2020. V. 45 (1). P. 57.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002764>
36. Parihar A.S., Sood A., Kumar R. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018. V. 45 (10). P. 1836.
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4036-x>
37. Parihar A.S., Singh H., Kumar R. et al. // Clin. Nucl. Med. 2018. V. 43 (4). P. 115.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001989>

38. *Miao Y., Quinn T.P.* // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008. V. 67 (3). P. 213.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.02.006>
39. *Grigoriadou V.C., Kapoor A., Khan A. et al.* // J. Endocr. Soc. 2021. V. 5. P. 614.
<https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1252>
40. *Jokar N., Assadi M., Yordanova A., Ahmadzadehfar H.* // Curr. Pharm. Des. 2020. V. 26 (31). P. 3804.
<https://doi.org/10.2174/1381612826666200218104313>
41. *Haug A., Auernhammer C.J., Wängler B. et al.* // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009. V. 36 (5). P. 765.
<https://doi.org/10.1007/s00259-008-1030-8>
42. *Parihar A.S., Mittal B.R., Vadi S.K. et al.* // Clin. Nucl. Med. 2018. V. 43 (10). P. 769.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002217>
43. *Fani M., Mansi R., Nicolas G.P. et al.* // Cancers (Basel). 2022. V. 14 (5) P. 1172.
<https://doi.org/10.3390/cancers14051172>
44. *Nicolas G.P., Mansi R., McDougall L. et al.* // J. Nucl. Med. 2017. V. 58 (9). P. 1435.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191684>
45. *Mansi R., Plas P., Vauquelin G., Fani M.* // Pharmaceuticals. 2021. V. 14 P. 1265.
<https://doi.org/10.3390/ph14121265>
46. *Gruber L., Decristoforo C., Uprimny C. et al.* // Biomedicines. 2022. V. 10 (11). P. 2899.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10112899>
47. *Królicki L., Kunikowska J., Bruchertseifer F. et al.* // Semin. Nucl. Med. 2020. V. 50 (2). P. 141.
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.11.004>
48. *Matalińska, J., Kosińska K., Halik P.K. et al.* // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. P. 1214.
<https://doi.org/10.3390/ijms23031214>
49. *Baum R.P., Kulkarni H.R.* // Theranostics. 2012. V. 2 (5). P. 437.
<https://doi.org/10.7150/thno.3645>
50. *Prasad V., Baum R.P.* // The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of. 2010. V. 54(1). P. 61.
51. *Bombardieri E., Giammarile F., Aktolun C. et al.* // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. V. 37 (12). P. 2436.
<https://doi.org/10.1007/s00259-010-1545-7>
52. *Schmidt M., Simon T., Hero B. et al.* // Eur. J. Cancer. 2008. V. 44 (11). P. 1552.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.03.013>
53. *Decarolis B., Schneider C., Hero B. et al.* // J. Clin. Oncol. 2013. V. 31 (7). P. 944.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8794>
54. *Zhou M.J., Doral M.Y., DuBois S.G. et al.* // Eur. J. Cancer. 2015. V. 51 (16). P. 2465.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.023>
55. *Наркевич Б.Я., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Гелиа-швили Т.М.* // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023. № 6 (2). С. 66.
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-2-66>
56. *Водоватов А.В., Чипига Л.А., Петрякова А.В.* // Лучевая диагностика и терапия. 2022. № 13 (4). С. 9.
<https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-9-15>
57. *Станжевский А.А., Майстренко Д.Н., Важенкина Д.А. и др.* // Лучевая диагностика и терапия. 2022. № 13 (4). С. 16.
<https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-16-26>