

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лечебный факультет

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Реферат

**ОСНОВЫ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ.
РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ВЫПОЛНИЛ _____
ДАТА, ПОДПИСЬ

Клинический ординатор СТОЯН Д.А.
ФАМИЛИЯ, ИНИЦИАЛЫ

ПРОВЕРИЛ _____
ДАТА, ПОДПИСЬ

ФАМИЛИЯ, ИНИЦИАЛЫ

Красноярск, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	4
2 РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ	8
2.1. Радионуклидная терапия самарием оксабифором (^{153}Sm).....	11
2.2. Радионуклидная терапия стронция хлоридом	12
2.3 Нежелательные явления при радионуклидной терапии стронция хлоридом и самарием оксабифором	14
3 ТЕХНОЛОГИИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ, ОСНОВАННЫЕ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ РЕНИЙ-188 И РАДИЯ-223	16
3.1 Рений -188	16
3.2 Радий-223	21
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	23

ВВЕДЕНИЕ

Радионуклидная терапия (РНТ) – метод лучевой терапии с использованием открытых источников ионизирующего излучения, вводимых непосредственно в организм пациентов. Также используют термины «терапия открытыми источниками излучения», «системная лучевая терапия», «радиометаболическая терапия», «радиотаргетная терапия».

Радионуклидная терапия фактически является собой лучевую терапию на молекулярном уровне.

Радиоактивные источники вводят в организм в виде радиофармпрепаратов (РФП). При этом доставка в патологические очаги может осуществляться различными путями, как за счет биохимической тропности, так и путем непосредственного введения. Это позволяет достигать высоких терапевтических поглощенных доз в очагах-мишенях при минимальном повреждении здоровых тканей.

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Радиоактивные источники (радионуклиды), используемые при проведении РНТ, являются источниками открытого типа. Они могут выводиться из организма пациента как в результате метаболизма РФП, так и ввиду особенных путей их введения, что отражено в термине «терапия открытыми источниками излучения».

По способу введения РФП различаются три основных вида РНТ:

Системная РНТ (системная лучевая терапия) – наиболее представительная группа, включающая радиойодтерапию, радионуклидную терапию остеотропными РФП, пептидно-рецепторную терапию и другие направления. Препараты вводят, как правило, внутривенно и перорально, распределяются они в организме путем гематогенного транспорта, активно накапливаются и фиксируются в патологических очагах за счет молекулярно-биохимических механизмов, определяющих тропность к определенным «мишеням». При этом из здоровых тканей они быстро выводятся. Таким образом, в очагах-мишенях удается получить высокие поглощенные дозы при относительной интактности здоровых тканей. Кроме того, лучевое воздействие производится одновременно на все метаболически активные очаги сразу.

Регионарная РНТ, или радиоэмболизация, - селективное поведение частиц, содержащих радиоактивные источники, в сосуды, кровоснабжающие опухоль или ее метастазы. В данном случае избирательность лучевого воздействия осуществляется за счет механической задержки радиоактивных частиц в сосудах опухоли, а не за счет биохимической тропности. Чаще всего метод радиоэмболизации используют при лечении опухолей печени. ■

Локальная РНТ - введение РФП непосредственно в очаг, в орган-мишень или внутрь полости. Наибольшее распространение получили

внутрисуставные введения радиоколлоидов, микросфер или макроагрегатов при резистентных синовитах, сопровождающих ревматические заболевания, или при гемофилических артропатиях. По механизму метаболизации радиоактивных агентов можно выделить несколько групп РФП.

- Естественные тканеспецифические РФП
 - ^{131}I , ^{123}I и другие изотопы йода в виде йодида натрия фактически выступают природными таргетными агентами, специфичными к клеткам щитовидной железы (здоровым или опухолевым).
 - дихлорид стронция, ^{89}Sr , и дихлорида радия, ^{223}Ra , - конкурентные аналоги кальция, которые активно накапливаются в костных очагах с патологически усиленным минеральным метаболизмом.
 - ^{32}P в виде фосфата натрия – препарат, активно накапливающийся в быстро пролиферирующих клетках, что используется при лечении злокачественных миелопролиферативных заболеваний.
- Искусственные тканеспецифичные РФП:
 - Аналоги гуанидина – метайодбен-зилгуанидин, меченный ^{131}I (MIBG, I-131) – применяются при феохромоцитомах, параганглиомах, карциноидах, нейробластомах, метастатическом или рецидивирующем медуллярном раке щитовидной железы.
 - Меченые моноклональные антитела, специфичные к опухолевым клеткам. Агонисты и антагонисты соматостатиновых рецепторов (октреотид и его производные, меченные терапевтическими радионуклидами ^{90}Y , ^{177}Lu и др.), применяемые для лечения опухолей с

высокой экспрессией соматостатиновых рецепторов (опухоли симпатoadреналовой системы – феохромоцитомы, нейробластомы, ганглионевромы и параганглиомы; гастроэнтеро-панкреатические опухоли – карциноиды, гастриномы, глюкагономы, виомы; медуллярный рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легкого и др.).

- РФП для радиолигандной терапии (Lu-177 PSMA, Ac-225 PSMA для лечения рака простаты).
- Меченые фосфонаты (тетрафосфонаты – Re-186 HEDP, Re-188 HEDP, Sm-153 EDTMP, бисфосфонаты – Re-188 золедроновая кислота) для РНТ при метастазах в кости. Условно неметаболизируемые препараты: микросферы, макроагрегаты, радиоколлоиды на основе различных изотопов (^{198}Au , ^{90}Y , ^{32}P , ^{169}Er , ^{166}Ho , ^{186}Re , ^{188}Re и др.), применяемые для регионарных, локальных, внутритканевых и внутрисполостных введений.

В качестве источников лучевого воздействия на органы и ткани-мишени выступают различные радиоактивные изотопы (радионуклиды), входящие в состав РФП. Известно большое количество радионуклидов, пригодных для терапевтического использования.

На фоне интенсивного технологического развития ядерной медицины активно разрабатываются новые методы, которые проходят клиническую и доклиническую апробацию. Многие технологии РНТ включены в широкую клиническую практику, что позволяет существенно повысить результативность лечения большого спектра заболеваний.

В странах Европы применяются следующие методы РНТ, одобренные Европейским обществом ядерной медицины (EAMN).

РНТ при онкологических заболеваниях: радиойодтерапия при дифференцированном раке щитовидной железы; радионуклидная терапия при метастазах в кости; лечение рака печени и метастазов в печень путем интраартериального введения радиоактивных компонентов; пептидно-рецепторная терапия нейроэндокринных опухолей⁴ терапия ¹³¹I-метайодбензилгуанидином; радио-иммунотерапия при В-клеточных лимфомах ⁹⁰Y и бритумомабом тиуксетаном; лечение миелопролиферативных заболеваний ³²P.

РНТ при неонкологических заболеваниях: радиойодтерапия доброкачественных заболеваний щитовидной железы; радионуклидная синовэктомия (радиосиновииортез).

Такие методы как, как радиойодтерапия при дифференцированном раке щитовидной железы и при ее доброкачественных заболеваниях, а также радионуклидная терапия при метастазах в кости успешно применяют в России. Остальные методы РНТ в настоящее время в нашей стране применяются ограниченно в рамках клинических исследований.

2 РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ

РНТ остеотропными РФП заключается во введении в организм больного радиоактивных средств, обладающих способностью к избирательному накоплению в костных очагах с патологически усиленным минеральным обменом (метастазы, зоны переломов и др.). Механизм действия заключается в облучении патологических очагов В-частицами, испускаемыми радионуклидами, которые адресно доставляются в очаги патологического ремоделирования костной ткани.

В настоящее время в нашей стране зарегистрированы и рутинно применяются два отечественных радиофармпрепарата: самарий оксабифор, ^{153}Sm , и стронция хлорид, ^{89}Sr . Еще два новых отечественных РФП на основе ^{188}Re (^{188}Re -КОЭДФ и ^{188}Re -золедроновая кислота) находятся на этапе получения регистрации.

Цель РНТ остеотропными РФП заключается в повышении эффективности паллиативного лечения больных с метастазами в кости. Она дает возможность достичь стойкого подавления болевого синдрома, снизить потребность в анальгетиках и повысить качество жизни пациентов. Повторно проводимые курсы РНТ, комбинированные и сочетанные схемы их использования позволяют тормозить прогрессирование костных метастазов и увеличивать выживаемость пациентов.

Наиболее высокая эффективность (до 80%) отмечена в группах больных раком молочной и предстательной железы.

Показания к радионуклидной терапии:

- множественные метастазы в кости;
- болевой синдром, вызванный костными метастазами;
- прогрессирование костных метастазов на фоне лечения.

Она может быть назначена при позитивных результатах остеосцинтиграфии, т.е. повышенном накоплении в метастазах диагностических остеотропных препаратов на основе ^{99}Tc .

Противопоказания (относительные):

- снижение гематологических показателей (число тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, число лейкоцитов $<2,5 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина $<90 \text{ г/л}$);
- более чем 2-кратное превышение концентрацией креатинина верхней границы нормы;
- более чем 2-кратное превышение активностью трансаминаз верхней границы нормы;
- тяжелое общее состояние (статус по шкале Карновского $<50\%$);
- прогноз продолжительности жизни <2 мес; патологический перелом позвоночника с синдромом компрессии спинного мозга;
- быстрое прогрессирование внекостных метастазов (метастазы в печень, легкие, головной мозг и др.);
- одновременно проводимая или планируемая в течение 4 нед до или после РНТ миелосупрессивная терапия;

Абсолютное противопоказание: беременность, лактация.

РНТ при метастазах в кости можно применять в клиниках, имеющих лицензированные радиоизотопные лаборатории. Работу с терапевтическими РФП следует проводить в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010), «Нормами радиационной безопасности НРБ-99/2009», «Санитарными правилами и нормативами СанПиН 2.6.1.2523-09». На основании этих же документов предусмотрено обеспечение радиационной безопасности отдельных

лиц, которые эпизодически или постоянно контактируют с пациентом с введенным в его организм РФП. Все помещения для работы с РФП должны быть оборудованы необходимыми средствами радиационной защиты персонала и пациентов, дозиметрическим и радиометрическим оборудованием и дезактивационными материалами.

При подготовке пациента к РНТ специальной диеты или ограничений в приеме пищи не требуется. В день введения рекомендовано употреблять больше жидкости (на 1,0-1,5 л/сут больше, чем обычно).

Радиофармпрепарат самарий оксабифор, ^{153}Sm представляет собой бесцветный прозрачный раствор, предназначенный для внутривенных введений. В 1 мл водного раствора содержится: 240-740 МБк ^{153}Sm ; 25,0-100,0 мкг самария в виде комплекса самарий оксабифор; 15,0-25,0 мг натрия оксабифора; 4,0-6,0 мг натрия хлорида. Изотоп самария-153 испускает В-излучение со средней энергией 233 кэВ (максимально 800 кэВ) и гамма-кванты с энергией 103 кэВ (выход 29%). Период полураспада ^{153}Sm - 46,3 ч. Средний пробег в-частиц в костной ткани - 1,7 мм, в мягких тканях - 3,1 мм.

Механизм действия: оксабифор, оксabis(этиленнитрило)тетраметилефосфоновая кислота, служит транспортным соединением, доставляющим радионуклид ^{153}Sm в патологические очаги, а лучевое воздействие осуществляется за счет испускаемых в-частиц.

Стандартная форма выпуска - флаконы активностью по 2 ГБк (на дату калибровки). Срок годности - до 6 сут.

Радиофармпрепарат стронция хлорид, ^{89}Sr , - бесцветный прозрачный раствор, предназначенный для внутривенных введений. В 1 мл водного раствора содержится 33,3-40,7 МБк стронция-89, стронция хлорид 0,2 мг, натрия хлорид 9 мг, вода для инъекций до 1 мл. Изотоп ^{89}Sr испускает В-излучение со средней энергией 583 кэВ (максимально

1460 кэВ), период полураспада ^{85}Sr составляет 50,5 сут. Гамма-излучения изотоп практически не имеет. Средний пробег В-частиц в костной ткани - 2,4 мм, (максимальный - до 8 мм). Механизм действия основан на том, что ионы стронция более активно, чем ионы кальция, накапливаются в костной ткани в очагах с патологически усиленной минерализацией, где реализуется локальное облучение в-частицами.

Стандартная форма выпуска: флаконы активностью по 150 МБк (на дату калибровки). Срок годности - до 30 сут.

2.1. Радионуклидная терапия самарием оксабифором (^{153}Sm)

Метод радионуклидной терапии самарием оксабифором, ^{153}Sm , заключается во внутривенном введении раствора препарата. Расчет вводимой активности производят индивидуально. При однократном введении пациенту с удовлетворительными гематологическими показателями препарат применяют из расчета 1,0 мКи/кг (37 МБк/кг). В редких случаях вводимая активность может быть повышена до 1,5 мКи/кг (55,5 МБк/кг). При сниженных гематологических показателях, в случаях комбинации с химиотерапией, при сочетании с дистанционной лучевой терапией, при плановых курсах повторных введений в адъювантном режиме величина вводимой активности может быть редуцирована до 0,5 мКи/кг (18,5 МБк/кг). Процедуру проводят в специально оборудованном кабинете или палате. Препарат вводят внутривенно капельно.

Для введения используют периферические вены или катетер, установленный в подключичную или иную вену. Предусмотрена определенная последовательность действий.

Подготовка препарата к введению включает:

- измерение активности во флаконе при помощи радиометра;

- расчет количества (объема) РФП, необходимого для введения пациенту, исходя из объемной активности;
- отбор рассчитанного количества РФП в шприц для введения пациенту;
- контрольное измерение активности в шприце (при помощи радиометра) перед введением пациенту.

Далее выполняют подключение системы для капельного внутривенного вливания с флаконом, содержащим изотонический раствор натрия хлорида. Объем раствора зависит от необходимости в гидратации и может составлять 100 мл и более. По мере проведения инфузии изотонического раствора натрия хлорида следует контролировать правильность установки системы и отсутствие экстравазации.

После того как во флаконе подключенной системы останется менее 50 мл изотонического раствора натрия хлорида, следует пережать зажимом трубку системы, затем ввести во флакон с изотоническим раствором необходимое количество самария оксабифора, ^{153}Sm , и, после снятия зажима, продолжить внутривенное вливание.

После введения радиоактивного раствора при необходимости можно продолжить вливание нерадиоактивного изотонического раствора натрия хлорида. Эта мера, помимо дополнительной гидратации, позволит промыть инфузионную систему, что обеспечит более полное расходование РФП. После завершения введения и удаления иглы из вены ее вместе с системой для капельного вливания и другими использованными материалами следует поместить в контейнер для радиоактивных отходов для последующей утилизации.

2.2. Радионуклидная терапия стронция хлоридом

Методика радионуклидной терапии стронция хлоридом, ^{85}Sr , заключается во внутривенном введении раствора препарата. Рекомендована стандартная активность 150 МБк для однократного введения или подбираемая индивидуально из расчета 2 МБк/кг. Процедуру проводят в специально оборудованном процедурном кабинете или палате. Препарат вводят внутривенно болюсно или капельно. Для введения используют периферические вены или катетер, установленный в подключичную или иную вену. После завершения введения и удаления иглы из вены шприц (или систему для капельного вливания) и другие использованные материалы следует поместить в контейнер для радиоактивных отходов для последующей утилизации.

Пациентов следует инструктировать о необходимости соблюдения особых гигиенических требований, связанных с тем, что препарат выводится с мочой, которая остается радиоактивной в течение нескольких первых суток после введения. Более 90% выделяемой из организма радиоактивности выводится в течение 24 ч после инъекции. При пользовании туалетом следует стараться не допускать попадания мочи на белье или пол вокруг унитаза. Как женщинам, так и мужчинам рекомендовано мочиться в сидячем положении, поскольку это снижает вероятность загрязнения окружающих предметов. После мочеиспускания необходимо как минимум дважды смыть за собой воду. Помочившись, следует тщательно вымыть руки. Белье, испачканное мочой, надо стирать отдельно от другого белья. Если пациент находится в больнице, то обслуживающие больного должны носить специальные защитные перчатки и халаты. Мочу из судна следует сразу выливать в туалет, отнеся судно в резиновых перчатках. Дома при обращении с одеждой, смоченной мочой, тоже необходимо использовать резиновые перчатки. У пациентов, страдающих недержанием мочи, матрасы рекомендовано

покрывать пленкой, а также применять специальные прокладки для взрослых.

2.3 Нежелательные явления при радионуклидной терапии стронция хлоридом и самарием оксабифором

В процессе проведения радионуклидной терапии самарием оксабифором, ^{153}Sm или стронция хлоридом, ^{89}Sr , а также при последующем наблюдении у пациентов не наблюдалось симптомов интоксикации. Биохимические исследования показали отсутствие клинически значимого влияния данного метода на работу печени и почек.

Влияния метода на работу дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы не выявлено. После введения самария оксабифора, ^{153}Sm , или стронция хлорида, ^{89}Sr , в течение нескольких дней (от 2 до 5 сут, в редких случаях - до 2 нед) может наблюдаться временное усиление болей, которое проходит самостоятельно. В случае проявления данного синдрома на этот период следует повысить дозу обезболивающих препаратов. *Основное нежелательное действие - миелотоксичность, которая проявляется преимущественно в снижении числа лейкоцитов и тромбоцитов.* Минимальные значения показателей крови обычно отмечают через 3-5 недель после введения самария оксабифора, ^{153}Sm , и через 4-8 нед после введения стронция хлорида. Показатели изменяются обратимо, в большинстве случаев они самостоятельно восстанавливаются до исходного уровня в течение последующих 2-4 нед.

После введения самария оксабифора, ^{153}Sm , восстановление происходит быстрее, чем после стронция хлорида, ^{89}Sr . Выраженность миелотоксических проявлений зависит как от исходного состояния

кроветворения, так и от вводимой активности. Контроль анализов крови следует выполнять 1 раз в неделю в течение 2 мес после терапии. При необходимости следует проводить коррекцию гематологических нарушений согласно существующим рекомендациям. Выполнение других видов лечения и процедур, сопровождаемых побочным миелотоксическим действием, следует начинать после восстановления гематологических показателей.

Особенности РФП, применяемых для РНТ при метастазах в кости, обусловлены различиями в их ядерно-физических и химических свойствах. Длительный период полураспада ^{89}Sr в сочетании с высокой энергией β -излучения требует использования значительно более низких вводимых активностей. При использовании хлорида стронция, ^{89}Sr , клинический эффект реализуется медленнее, а длительность и выраженность нежелательных явлений (миелотоксичность) более выражены, чем у самария оксабифора, ^{153}Sm . Отсутствие гамма-излучения у ^{89}Sr не позволяет выполнять гамма-сцинтиграфию после его введения. Вместе с тем эти же свойства (длительный период полураспада, отсутствие гамма-излучения) делают его более удобным для транспортировки и хранения.

3 ТЕХНОЛОГИИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ, ОСНОВАННЫЕ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ РЕНИЙ-188 И РАДИЯ-223

3.1 Рений -188

Генератор вольфрам-188/рений-188 ($^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$) позволяет получать ^{188}Re непосредственно в клинике. Рений-188 - дочерний нуклид, образуемый при распаде ^{188}W , который, в свою очередь, является реакторным продуктом с физическим периодом полураспада ($T_{1/2}$) 69 дней. Это дает возможность использовать генератор для приготовления РФП до 6 мес при достаточно высокой исходной активности. Среди производителей генераторов $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ наиболее известны Oak Ridge National Laboratory (ORNL) (Окридж, США), Polatom (Польша), ITM, Мюнхен (Германия), IReFleurus (Бельгия), ФЭИ (Обнинск, Россия). Изотоп ^{188}Re имеет период полураспада 17 ч и максимальную энергию β -излучения до 2,12 МэВ. Высокая энергия β -частиц обеспечивает среднюю глубину их проникновения 3,1 мм (максимально до 10,4 мм). Благодаря таким параметрам излучения β -частицы могут достигать опухолевых клеток, расположенных в нескольких миллиметрах от зоны фиксации изотопа. Гамма-излучение мощностью 159 кэВ (15%) позволяет проводить сцинтиграфию костей высокого качества после введения лечебной активности, что особенно важно для клинικο-дозиметрических исследований. Организационная проблема широкого использования Re-188-HEDP заключается в недостатке коммерчески доступных наборов, сертифицированных по GMP, и производств, соответствующих стандартам GMP. Технологическая проблема заключается в том, что нерадиоактивный рений в виде перрената аммония имеет большое влияние на связь с гидроксиапатитами кости

и может сильно воздействовать на процентное накопление введенной активности.

Первые данные о клиническом использовании Re-188-HEDP были опубликованы Palmedo с соавт. в 2000 г. Введения начинали с активности 2,6 ГБк. При повышении активности до 4,4 ГБк наблюдались проявления миелотоксичности. При введении активности 3,3 ГБк у одного пациента возникла обратимая тромбоцитопения II степени, при введении 4,4 ГБк тромбоцитопения наблюдалась уже у трех больных, причем III и IV степени. Именно поэтому в дальнейших исследованиях применяли стандартную активность 3,3 ГБк. В одном из своих исследований автор изучал влияние терапии на качество жизни с учетом индекса Карновского. У больных кастрационно-резистентным раком простаты удавалось повысить индекс Карновского с 74+-7% до 85+-9% ($p=0,001$) через 12 нед после введения 3,3 ГБк Re-188-HEDP. По визуально-аналоговой шкале с десятью степенями (0 - отсутствие боли; 10 - максимальная боль) было отмечено снижение боли с 4,4+-1,8 до 2,7+-2,0. Максимальный эффект наблюдался между 3-й и 8-й неделями после введения препарата. Снижение боли по визуально-аналоговой шкале на две ступени на протяжении двух следующих друг за другом недель наблюдали у 76% пациентов, причем у 20% пациентов боль полностью исчезала после терапии. У одного пациента через 12 нед после терапии по данным сцинтиграфии была отмечена отчетливая положительная динамика. Подобные эффекты описаны и при других опухолях: при раке легкого, почечно-клеточном раке, ринофарингеальных карциномах, раке мочевого пузыря. При применении Re-188-HEDP наиболее частым нежелательным явлением выступает тромбоцитопения. Лейкопения и анемия представляют несколько меньшую клиническую значимость. Исследования с применением 3,3 ГБк Re-188-HEDP продемонстрировали умеренно выраженную обратимую

тромбоцитопению с уменьшением количества тромбоцитов с $286 \pm 75 \times 10^9/\text{л}$ до $218 \pm 83 \times 10^9/\text{л}$ с наименьшим значением через 3 нед после введения. Это значительно раньше, чем после введения стронция хлорида, ^{89}Sr , после которого тромбоцитопения максимально выражена через 6 недель.

Кинетика Re-188-HEDP сравнима с таковой для других радиоактивно меченных фосфонатов. Примерно 50% введенной активности поглощается в скелете в течение 3 ч. В то же время наблюдается быстрое выведение из мягких тканей (биологический $T_{1/2}$ составляет 51 ± 43 ч), биологический $T_{1/2}$ в метастатических очагах в костях достоверно выше – 269 ± 166 ч. В итоге накопленная доза во всем теле относительно невелика ($0,23 \pm 0,07$ Гр) при достоверно более высокой накопленной дозе в костных метастазах ($12,9 \pm 6,2$ Гр). Доза в костном мозге, равная $2,0 \pm 0,6$ Гр, допустима для пациентов и ведет к развитию обратимой миелотоксичности легкой степени. Дозы, накопленные в почках ($2,3 \pm 0,7$ Гр) и мочевом пузыре ($3,3 \pm 0,6$ Гр), ниже известных допустимых доз в радиотерапии (максимально допустимая доза для почки составляет 20-30 Гр). Проблема использования моделей при расчете дозы заключается в отсутствии полноценных данных о накоплении РФП в нормальной кости и костных метастазах. Коммерческий программный комплекс MIRDose предполагает одинаковое 50% накопление в кортикальном и трабекулярном отделах кости. Однако это чисто гипотетическое предположение. MIRDose предполагает гомогенное накопление в костном метастазе, но на практике это сомнительно. Остеотропные РФП накапливаются благодаря повышенному обмену веществ в костях. Поскольку костный метастаз состоит из стромальных клеток, костного мозга, опухолевых клеток и остеоцитов, то накопление должно быть неоднородным.

Чтобы получить надежные данные о накоплении Re-188-⁹⁰Y в здоровой кости, K. Liepe и соавт. была разработана новая модель для индукции остеобластических костных метастазов, так как известные ранее модели не воспроизводили процесс метастазирования в достаточной мере. Для этого на модели крыс MatLyLu R3327 клетки рака предстательной железы вводили непосредственно в кость, после чего на сцинтиграммах и МРТ костей наблюдали развитие метастазов. В последующих автораддиографических исследованиях после внутривенного введения Re-188-⁹⁰Y отмечали 65% поглощение в трабекулярном отделе кости и только 35% - в кортикальном. Это обусловлено более высокой площадью резорбции в трабекулярной системе. Следовательно, при расчете доз в нормальном скелете MIRDOSE недооценивал накопленную дозу в костном мозге после введения Re-188-⁹⁰Y. С учетом накопленной дозы в 65% в трабекулярном отделе и 35% в кортикальном, реальная накопленная доза оказывается существенно выше, чем доза, рассчитанная из соотношения 50% к 50%. При расчете дозы, накопленной в костных метастазах, предполагается поверхностное накопление РФП только на глубине до 1 мкм или гомогенное накопление в костных метастазах. В результате этого в MIRDOSE были созданы две модели накопления. Однако при автораддиографии K. Liepe и соавт. продемонстрировали очень неоднородное накопление радиоактивности во всем костном метастазе и, соответственно, довольно неоднородное распределение дозы. Согласно этим данным, вновь приходится подумать о предпочтительном использовании радионуклидов с низкой энергией в-частиц, что теоретически предсказывает меньшую миелотоксичность. Однако клинически в сравнительных исследованиях РФП на основе радионуклидов с низкой и высокой в-энергией это предположение подтвердить не удалось. С другой стороны, В-излучатели с высокой В-энергией, такие как рений-188, благодаря большому пробегу и

большему глубинно-сфокусированному перекрестному облучению клеток приводят к более гомогенному распределению дозы и вместе с тем к накоплению более высокой дозы в опухолевых клетках. Создание российских препаратов на основе ^{188}Re было начато в 2000-х гг. Первым таким российским РФП стал ^{188}Re -К-гидроксиэтилидендифосфонат (^{188}Re -КОЭДФ), аналогичный зарубежному Re-188-HEDP . Результаты его доклинического исследований были опубликованы в 2007 г.

В 2012-2013 гг. в ФГБУ МРНЦ были выполнены клинические исследования, которые показали возможности использования этого препарата в лечении больных с метастазами в кости и болевым синдромом. Исследование фармакокинетики показало сходство ^{188}Re -КОЭДФ (фосфорен) с его тераностик-парой - диагностическим препаратом Фосфотех* (этидроновая кислота $^{99\text{mTc}}$ -ОЭДФ). Комплекс Re-188 и золедроновой кислоты (Золерен) - уникальная российская разработка. Это первый в мире РФП с двойным радиометаболическим действием. В нем сочетается эффект золедроновой кислоты в терапевтической дозе (4 мг) и воздействие γ -излучения Re-188 , для которого она выступает еще и в роли транспортного соединения. Первое в мире введение человеку было выполнено в июле 2013 г. в МРНЦ (Обнинск). Исследования фармакокинетики показали сходство Re-188 золедроновой кислоты с его диагностической тераностик-парой $^{99\text{mTc}}$ -золедроновой кислотой (Резоскан). Были проведены исследования по подбору оптимальной дозы. Пациентам (больным раком молочной и предстательной железы с метастазами в кости) вводили препарат из расчета 35, 45 и 55 МБк/кг. Оптимальной была признана доза 45 МБк/кг. Клинические исследования в настоящее время продолжаются. Препарат продемонстрировал очень хорошие перспективы для широкого клинического применения. Потенциально его можно

рассматривать как РФП для многократных введений с целью торможения прогрессирования костного метастазирования и увеличения выживаемости.

Таким образом, препараты на основе ^{188}Re удобны в клиническом применении, так как они могут быть получены непосредственно в клинике по мере необходимости. Физические свойства радионуклида ^{188}Re позволяют говорить о его высокой эффективности в качестве источника лучевого воздействия. Re-188- HEDP - эффективный РФП для паллиативной терапии при множественных метастазах в кости. Российский аналог Re-188-КОЭДФ (фосфорен) показал схожие свойства. $\text{Re-188-золедроновая кислота}$ (Золерен) - новый отечественный РФП, первый в мире препарат с двойным радиометаболическим действием, показавший очень хорошие клинические перспективы. Повторные введения данного препарата могут повысить выживаемость больных. При соответствующем количестве пациентов применение остеотропных РФП на основе Re-188 может быть предпочтительным с экономической точки зрения.

3.2 Радий-223

Препарат, выпускаемый за рубежом компанией «Байер» под названием Ксофиго, зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы, симптоматическими костными метастазами и неустановленными висцеральными метастазами.

Принципиально радия хлорид [^{223}Ra] может быть использован для лечения любых пациентов с множественными метастазами в кости, у которых эти метастазы имеют усиленную метаболическую

активность, а состояние костного мозга позволяет проводить радионуклидную терапию.

Каждый миллилитр раствора содержит 1100 кБк радия ^{223}Ra -дихлорида, что соответствует 0,58 нг ^{223}Ra на дату регистрации. Радий присутствует в растворе в виде свободного иона. Каждый флакон содержит 6 мл раствора (6,6 МБк ^{223}Ra -дихлорида на дату регистрации).

Радий-223 - α -активное вещество с периодом полураспада 11,4 дней. Удельная радиоактивность ^{223}Ra составляет 1,9 МБк/нг.

Из всех существующих ныне РФП для РНТ при метастазах в кости только по радия хлориду [^{223}Ra] изучена и показана возможность улучшения выживаемости благодаря многократным введениям и длительному периоду наблюдения за пациентами. В плацебоконтролируемых исследованиях (ALSYMPCA) показано, что медиана общей выживаемости в группе Ксофиго (N=614) составила 14,9 мес (13,9-16,1), а в группе плацебо-контроля (N=307) - 11,3 мес (10,4-12,8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Злокачественные опухоли головы и шеи. Под ред. М.А. Кропотова, С.О. Подвязникова, С.Б. Алиевой, А.М. Мудунова. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США). М.: АБВ-пресс, 2011 5.
- 2 Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А. и др. Рак гортани. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. С. 209–212 6.
- 3 Jones T.M., De M., Foran B. et al. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. J Laryngol Otol 2016;130 (Suppl S2):S75–82 7.
- 4 Fleming A.J. Jr, Smith S.P. Jr, Paul C.M. et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucosepositron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. Laryngoscope 2007;117:1173–9 8.
- 5 Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018
- 6 Болотина Л. В., Владимирова Л. Ю., Деньгина Н. В., Новик А. В., Романов И. С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 71–82