

Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ

Зырянов С.К.^{1,2}, Затолочина К.Э.¹

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² – ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Резюме. В статье рассматриваются перспективы таргетной радионуклидной терапии (ТРТ) как одного из быстро растущих направлений ядерной медицины. Представлены характеристики, особенности воздействия, преимущества и недостатки наиболее применяемых α - и β -излучателей: ^{223}Ra , ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{211}At , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu . Обсуждаются новые подходы, основанные на использовании α -излучающих изотопов в терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы с костными метастазами, острого миелоидного лейкоза, меланомы, нейроэндокринных опухолей, опухолей головного мозга. Подчеркивается значимость ТРТ в рутинной клинической практике и необходимость скорейшего развития данного направления в нашей стране.

Ключевые слова: радионуклидные лекарственные препараты; Ксофиго; таргетная радионуклидная терапия; радиофармпрепараты; радий-223; хлорид радия

Для цитирования:

Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ // *Качественная клиническая практика*. 2018;2:51–57.

DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10044.

Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment of malignant tumors in Russia

Zyryanov S.K.^{1,2}, Zatolochina K.E.¹

¹ – Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² – City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow

Abstract. This article reviews perspective of the targeted radionuclide therapy (TRT) as one of the rapidly growing fields of nuclear medicine. The characteristics, features of action, advantages and disadvantages of the most used α - and β -emitters (^{223}Ra , ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{211}At , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu) are presented. New approaches based on the use of α -emitting isotopes in the treatment of castration-resistant prostate cancer with bone metastases, acute myeloid leukemia, melanoma, neuroendocrine tumors, and brain tumors are discussed. The importance of TRT in routine clinical practice is underlined. The use of targeted radionuclide therapy in clinical settings in our country should be expanded

Keywords: radionuclide drugs; Xofigo; targeted radionuclide therapy; radiopharmaceuticals; radium-223; chloride radium

For citations:

Zyryanov SK, Zatolochina KE. Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment of malignant tumors in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;2:51–57. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10044.

Стандартом лечения в современной онкологии являются такие методы, как хирургический, химиотерапия и лучевая терапия. Однако, несмотря на развитие и совершенствование каждого из этих направлений, глобальное бремя онкологических заболеваний продолжает расти [1]. Ограниченный успех современной противоопухолевой терапии объясняется отчасти недостаточной специфичностью, характерной для многих классов цитотоксических агентов и дистанционной лучевой терапии. Молекулярно-нацеленная таргетная терапия, успешно вошедшая в арсенал современной противоопухолевой терапии, столкнулась со сложной проблемой приобретённой резистентности, требующей индивидуального подхода для выбора оптимальной тактики лечения и улучшения выживаемости пациентов. В связи с этим во всём мире становится привлекательной стратегия таргетной радионуклидной терапии (ТРТ),

в основе которой лежит селективная доставка радиоактивных изотопов к опухолевой клетке с минимальным влиянием на окружающие здоровые ткани [2–4].

Необходимо отметить, что радиофармпрепараты (РФП) лежат в основе ядерной медицины, которая включает в себя два направления: диагностика с использованием РФП и терапия с использованием РФП.

В России последние годы вопросам диагностики уделялось достаточно большое внимание. В рамках модернизации здравоохранения многие медицинские организации были оснащены сложным диагностическим оборудованием, таким как ПЭТ, ОФЭКТ, сцинтиграфия. Вместе с тем, несмотря на лидирующую позицию нашей страны до начала 80-х годов XX века в области использования мирных атомных технологий в медицине, в постсоветское время количество научных разработок в области ядерной медицины и в частности РФП зна-

чительно уменьшилось [5]. Это привело к сильному отставанию в применении РФП для терапии пациентов в сравнении с такими странами, как США, развитые страны Европы и Япония. В мире производится около 200 наименований РФП, при этом их мировое производство и потребление ежегодно растёт на 10–15 %. Производство отечественных РФП покрывает не более 3 % потенциального спроса [6]. Отставание на сегодняшний день идёт как в количественном выражении, так и в спектре используемых препаратов.

В связи с очевидными плюсами РФП в последнее время интерес к ним возрос. Исследования опять активно ведутся в различных направлениях на базе Росатома, ФМБА, других специализированных медицинских организациях федерального и регионального подчинения [6, 7]. В тоже время развитие ядерной медицины в России ещё не достигло мирового уровня. Средний показатель обеспеченности радионуклидной терапией в других странах в разы превышает этот показатель в России (Германия, Англия, Австрия — 1 «активная койка» на 100–200 тыс. населения; остальные Европейские страны — 1 «активная койка» на 340 тыс. населения) [6].

В отличие от используемых в традиционной лучевой терапии закрытых радионуклидных источников, РФП для радионуклидной терапии представляют собой открытые источники ионизирующего излучения.

К преимуществам терапии РФП относят:

- избирательность повреждения опухоли или патологического очага;
- воздействие одновременно на все патологические очаги;
- высокую толерантность здоровых тканей;
- возможность создания больших поглощённых доз в патологических очагах;
- хорошую переносимость процедуры терапии,
- относительно короткое время госпитализации;
- возможность использования для лечения тяжело-больных;
- высокую эффективность в купирование болевого синдрома [8].

Современное использование радиоизотопов для терапии онкологических заболеваний основано на возможности доставки РФП непосредственно к опухолевым клеткам.

В целом можно выделить две основные категории таргетной радионуклидной терапии. Первая – агенты, естественным образом накапливающиеся в опухолевой ткани, к которым относят йод-131 (¹³¹I) для лечения дифференцированного рака щитовидной железы [8, 9], радий-223 (²²³Ra) и стронций-89 (⁸⁹Sr) для лечения костных метастазов [8, 10]. Вторая категория включает агенты, нацеленные на ассоциированные с опухолью антигены, aberrантно экспрессируемые в опухолевой ткани. Так, например, для лечения больных распространёнными нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта используют аналоги соматостатина, меченные терапевтическими радионуклидами иттрия-90 (⁹⁰Y)

и лютеция-177 (¹⁷⁷Lu) [11–13]. Кроме того, радиоиммунконъюгаты моноклональных антител с радионуклидами также используют для адресной доставки излучателя — конъюгат ибритумомаба с радиоактивным изотопом иттрия-90 применяют в терапии рецидивирующей и рефрактерной CD20-положительной неходжкинской лимфомы [14–16].

Существует три типа излучения, которые могут быть использованы для ТРТ: β-частицы, α-частицы и оже-электроны. Каждый радионуклид имеет свои физико-химические характеристики, что предполагает возможность адаптировать особенности радионуклида к определённому типу опухоли и потребностям конкретного пациента [17].

Традиционно для радионуклидной терапии использовались β-излучатели [8], характеристики наиболее применимых из них представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристики изучаемых и применяемых β-излучателей

Изотоп	Период полураспада изотопа	Дочерние нуклиды	E _{max} (кэВ)	Мах пробег в тканях, мм
³² P	14,3 сут	³² S	1710	7,9
⁸⁹ Sr	50,5 сут	⁸⁹ Y	1496	8,0
⁹⁰ Y	64,1 ч	⁹⁰ Zr	2280,1	11,0
¹³¹ I	8,02 сут	¹³¹ Xe	606	2,4
¹⁵³ Sm	46,5 ч	¹⁵³ Eu	808,2	3,1
¹⁶⁹ Er	9,4 сут	¹⁶⁹ Tm	350	1,0
¹⁷⁷ Lu	6,7 сут	¹⁷⁷ Hf	497,8	1,7
¹⁸⁸ Re	17,0 ч	¹⁸⁸ Os	2120,4	11,0

β-частицы имеют низкую линейную передачу энергии (LET) (0,2 кэВ/мкм), создают восстановимое повреждение ДНК, включая одно- или двухцепочечные разрывы, химические модификации и белковые сшивки [18]. Повреждению способствуют непрямые эффекты, вызванные свободными радикалами кислорода. Низкая ионизирующая способность, которая считается одним из недостатков излучателей β-частиц, означает, что β-излучение при недостаточном высоком дозировании не может доставить летальную дозу в целевую опухолевую клетку [19]. Так, для индукции клеточной гибели при проходе через сечение ядра необходимо от 100 до 1000 треков. β-частицы имеют относительно длинный пробег в тканях (1–10 мм), что позволяет электронам проходить через несколько клеток, увеличивая среднюю дозу облучения [20]. В связи с этим β-излучатели считают предпочтительными для терапии крупных и гетерогенных опухолей. С другой стороны, по этой же причине, увеличивается доза для окружающих здоровых тканей и цитотоксическое действие на окружающие нецелевые клетки, с чем ассоциирован широкий спектр серьёзных нежелательных явлений [8, 21].

Потенциальными кандидатами для ТРТ являются эммитеры электронов Оже. Возникающие при распаде ряда изотопов (⁷⁷Br, ¹¹¹In, ¹²³I, ¹²⁵I) оже-электроны имеют малую кинетическую энергию и субклеточный пробег порядка нескольких нанометров [22]. Это позволяет при адресной внутриклеточной доставке излучателя, в непосредственной близости к ядру клетки, обеспечить высокий уровень цитотоксичности с минимальным ущербом для нецелевых клеток [18, 20, 23].

Таргетная α-терапия (ТАТ) представляет собой новый подход, важным преимуществом которого является высокая LET α-частиц (50–230 кэВ/мкм) в сочетании с коротким пробегом (50–100 мкм), который соответствует 5–10 клеточным размерам [24] (табл. 2), что означает потенциальную летальность для целевых клеток при небольшом воздействии на окружающие здоровые ткани.

Таблица 2

Характеристики изучаемых и применяемых α-излучателей

Изотоп	Период полураспада изотопа	Дочерние нуклиды	E _{max} (кэВ)	Излучение (доля, %)
²¹¹ At	7,2 ч	—	5867	α (41,8)
	516 мс	²¹¹ Po	7450	α (100)
²²⁵ Ac	10,0 сут	—	5830	α (100)
	4,9 мин	²²¹ Fr	6341	α (100)
	32,3 мс	²¹⁷ At	7069	α (99,98)/β(0,01)
	45,6 мин	²¹³ Bi	6051	α (2,2)/β(97,8)
	4,2 мкс	²¹³ Po	8377	α (100)
²¹³ Bi	45,6 мин	—	6051	α (2,2)/β(97,8)
	4,2 мкс	²¹³ Po	8377	α (100)
²¹² Bi	61 мин	—	5870	α (36)/β(64)
	298 нс	²¹² Po	8785	α (100)
²²⁷ Th	18,7 сут	—	6038	α (100)
	11,4 сут	²²³ Ra	5871	α (100)
	4 с	²¹⁹ Rn	6819	α (100)
	1,8 мс	²¹⁵ Po	7386	α (100)
	2,14 мин	²¹¹ Bi	6623	α (99,7)/β(0,3)
²²³ Ra	11,4 сут	—	5871	α (100)
	4 с	²¹⁹ Rn	6819	α (100)
	1,8 мс	²¹⁵ Po	7386	α (100)
	2,14 мин	²¹¹ Bi	6623	α (99,7)/β(0,3)

Высокая цитотоксичность α-излучения обусловлена практически невозможными кластерными повреждениями ДНК, такими как двухцепочечные разрывы [18, 25]. В отличие от β-частиц, для индукции клеточной гибели α-частицам достаточно 2–3 треков, при этом возникающие нарушения, в данном случае, не зависят ни от генерации активных форм кислорода и оксигенации, ни от активной пролиферации клеток [18].

Значительным событием, произошедшим в ТАТ, стало одобрение FDA в 2013 г. дихлорида радия-223 для терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы с костными метастазами (мКРРПЖ) [26].

Радий-223 представляет собой радиоактивный изотоп, который через цепочку короткоживущих дочер-

них радионуклидов (три из которых являются также α-излучателями) распадается до стабильного изотопа свинца (²⁰⁷Pb), испуская α-излучение. Радий входит в одну подгруппу с кальцием, в связи с чем, способен, подобно кальцию, образовывать соединение с гидроксипатитом и таргетно воздействовать на участки ремоделирования костной ткани [27]. Физико-химические характеристики ²²³Ra обеспечивают его более высокую локальную противоопухолевую активность и минимальное воздействие на костный мозг в сравнении с такими β-излучателями как стронций-89 и самарий-153 [28].

Эффективность и безопасность радия-223 исследовались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ALSYMPCA [29, 30]. Пациенты (n = 922) были рандомизированы на группу (n = 615) получавших 6 внутривенных введений Ra-223 через каждые 4 нед. и группу плацебо (n = 307). Анализ результатов показал преимущество Ra-223 с увеличением медианы общей выживаемости на 32 % — 14,9 мес. против 11,3 мес. в группе плацебо (HR: 0,7; p = 0,00007). При этом увеличение данного показателя не зависело от предыдущей химиотерапии и наблюдалось как в группе пациентов, не принимавших (HR: 0,74; 95 % CI: 0,56–0,99), так и в группе принимавших доцетаксел в анамнезе (HR: 0,71; 95 % CI: 0,56–0,89).

В группе Ra-223 было показано снижение на 30 % риска смерти, снижение доли пациентов, имеющих скелетные осложнения и снижение почти в 2 раза риска компрессии спинного мозга по сравнению с группой плацебо. Также радий-223 увеличивал время до наступления первого скелетного осложнения на 60 % (15,9 против 9,8 мес.; HR: 0,658; p = 0,00039). В группе пациентов, получавших Ra-223, отмечено сохранение качества жизни и снижение продолжительности госпитализации в течение года в сравнении группой плацебо (4,4 против 6,7 дн.; p = 0,004).

Терапия Ra-223 характеризовалась небольшим количеством побочных эффектов и низким уровнем миелотоксичности. Хорошая переносимость препарата была подтверждена результатами 3-летнего наблюдения, согласно которым радий-223 вызывает минимальные негематологические нежелательные явления и низкую частоту миелосупрессий [31].

В настоящее время на разных этапах исследований находятся препараты и других α-излучателей с подходящим периодом полураспада: астат-211 (²¹¹At), актиний-225 (²²⁵Ac), висмут-213 (²¹³Bi), висмут-212 (²¹²Bi), торий-227 (²²⁷Th), свинец-212 (²¹²Pb) и некоторые другие [21, 27, 32]. В отличие от радия-223, который естественным путём образует комплексное соединение с минералом костной ткани, другим α-излучателям для доставки к интересующим клеткам необходима молекула-переносчик. Основными переносчиками радионуклидов являются антитела и пептиды, которые обладают высоким сродством и специфичностью по отношению к мишени. В свою очередь, в качестве мишеней обычно выступают макромолекулы, экспрессируемые опухо-

левой клеткой, такие как гликопротеины клеточной поверхности, ферменты, молекулы сигнальной трансдукции и сигнально-регуляторные белки [33]. Радиоизотоп и переносчик могут быть связаны напрямую или с помощью бифункционального хелатора (DOTA, DEPA, HENА, PEPA и др.), выступающего в роли молекулы линкера.

Потенциал α -излучателей изучается при широком спектре заболеваний, включая лейкоз, лимфому, меланому, опухоли головного мозга, нейроэндокринные опухоли, рак яичников, предстательной и молочной железы [34]. Первое клиническое исследование таргетной α -терапии было разработано для острого миелоидного лейкоза. α -излучающий изотоп ^{213}Bi был конъюгирован с анти-CD33 моноклональным антителом — NuM195 [35]. Полученные результаты продемонстрировали эффективность, безопасность и противолейкозную активность препарата у всех исследуемых пациентов. Было показано, что поглощение α -иммуноконъюгатов лейкоцитами клетками происходит в течение 5 мин после системной инъекции. Средняя продолжительность восстановления после развития миелосупрессии составила 22 дня. Никакой значительной экстрамедуллярной токсичности отмечено не было. Снижение циркулирующих бластов наблюдалось у 93 % пациентов, снижение процентного содержания бластов костного мозга — у 78 %. При этом дозиметрическое сравнение α -излучающего ^{213}Bi с β -излучателями, исследуемыми ранее (^{131}I -M195, ^{131}I -NuM195, ^{90}Y -NuM195), показало, что мощность поглощённой дозы между костным мозгом, печенью, селезёнкой и всем телом была примерно в 1000 раз выше для ^{213}Bi -NuM195, чем для β -излучателей. Этот результат подтвердил высокую целевую дозу и значительно более низкую нецелевую дозу при применении ^{213}Bi по сравнению с ^{90}Y и ^{131}I [36–38].

Основным недостатком ^{213}Bi -NuM195 является относительно короткий период полураспада (46 мин), в связи с чем был разработан радиоиммунотерапевтический препарат второго поколения, в состав которого вошёл α -излучающий ^{225}Ac [39]. Помимо более длительного периода полураспада (10 дней), который предоставляет достаточно времени для изготовления и доставки препарата, дочерние радионуклиды ^{225}Ac также являются α -излучателями (^{221}Fr , ^{217}At , ^{213}Bi , ^{213}Po). Они обеспечивают в 1000 раз большую цитотоксичность в сравнении с тем же показателем ^{213}Bi [39]. Клиническое исследование I фазы, включившее 18 пациентов с острым миелоидным лейкозом на фоне терапии ^{225}Ac -DOTA-SCN, продемонстрировало снижение уровня бластов костного мозга у 67 % пациентов [40].

Препарат ^{213}Bi как в виде системных внутривенных инъекций, так и внутривенно применялся для лечения меланомы. ^{213}Bi -DTPA-9.2.27 представляет собой α -иммуноконъюгат, в котором 9.2.27 — моноклональное антитело, нацеленное на антиген NG2 (neural/glial antigen 2), экспрессируемый в клеточных линиях меланомы. Внутривенное введение препарата 16 пациентам показало

значительное снижение белка MIA (melanoma inhibitory activity) спустя 2 недели после ТАТ [41]. В случае внутривенных инъекций медиана выживаемости у пациентов со стабилизацией заболевания или частичным ответом (10 % пациентов) составила 612 дней, что значительно выше медианы выживаемости (266 дней) среди общей исследуемой популяции [42]. Наблюдение полной или частичной регрессии солидной опухоли после системных ТАТ привело к выдвиганию концепции антивазкулярной α -терапии опухолей. Так, в случае метастатической меланомы, α -частицы достигают ядер эндотелиальных клеток, вызывая их гибель, что приводит к закрытию капилляров и прерыванию питательной поддержки опухоли. Если ликвидировано достаточное количество капилляров, может произойти частичная или полная регрессия опухоли. Таким образом, этот подтип ТАТ нацелен на сосудистую систему и обозначен как tumor anti-vascular α -therapy — TAVAT [43].

В 2017 г. был опубликован результат таргетной α -радионуклидной терапии изотопом ^{213}Bi с использованием простат специфического мембранного антигена (PSMA) у больного метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРППЖ) [44]. ^{213}Bi -PSMA-617 вводился двумя циклами в общей дозе 592 МБк. Полный ответ на терапию подтверждён методами визуализации, биохимический ответ — снижением уровня простат-специфического антигена (ПСА) более чем в 5 раз (с 237 $\mu\text{g/L}$ до 43 $\mu\text{g/L}$).

Также недавно были представлены результаты применения изотопа ^{225}Ac , объединённого с PSMA — ^{225}Ac -PSMA-617 у двух пациентов: с диффузной инфильтрацией костного мозга на фоне мКРППЖ и противопоказанием к терапии β -излучателями; с перитонеальным канцероматозом и метастазами в печени, резистентными к терапии ^{177}Lu -PSMA-617 [45]. Оба пациента показали ответ на терапию, который также был подтверждён методами визуализации и значительным снижением уровня ПСА. Гематологической токсичности отмечено не было.

Преимущество α -терапии в некоторых случаях продемонстрировано у пациентов с нейроэндокринными опухолями, резистентными к терапии β -излучателями. Препарат ^{213}Bi -DOTATOC оказался эффективен у 8 пациентов с нейроэндокринными опухолями с метастазами в печени, резистентными к лечению ^{90}Y / ^{177}Lu -DOTATOC [46, 47]. Внутривенную инфузию в печёночную артерию ^{213}Bi -DOTATOC получали 7 больных, один — системную инфузию. Устойчивые ответы наблюдались у всех пациентов: 7 пациентов — отсутствие прогрессирования, 1 пациент — полная ремиссия. Применение ^{213}Bi -DOTATOC было ассоциировано с нефротоксичностью, однако острая гематологическая токсичность была менее выраженной, чем при предшествующей β -терапии.

Ранние исследования β -радиоиммуноконъюгатов, таких как ^{131}I и ^{90}Y при рецидивирующих новообразованиях головного мозга показывали многообещающие

результаты. Однако относительно большой пробег β -частиц был ассоциирован со значительным повреждением здоровых тканей мозга. Кроме того, необходимо учитывать гипоксическую природу большинства опухолей головного мозга, которая является основной причиной их радиорезистентности. Для α -излучателей коэффициент кислородного усиления равен почти 1, что отражает минимальную зависимость от состояния оксигенации и ведёт к эффективному уничтожению клеток в гипоксической среде. В первом клиническом исследовании с использованием α -иммуноконъюгата ^{211}At -ch81C6 было установлено увеличение медианны выживаемости пациентов с глиобластомой до 52 нед. по сравнению с 23 нед. в группе плацебо [48].

Позднее пилотное исследование интратуморального применения ^{213}Bi в сочетании с хелатором DOTA и субстанцией P, (физиологическим лигандом NK-1-рецепторов) было проведено у 5 больных с глиомами II–IV степени злокачественности (WHO) [49]. При этом глиомы у всех пациентов были локализованы в функционально критичных зонах мозга, что не позволяло проводить стандартное лечение. Согласно результатам исследования, наибольшая польза наблюдалась в случае относительно небольших опухолевых образований (12,0 и 17,1 см³). После инъекции были отмечены радионекротические изменения опухоли с демаркацией поражённой ткани. Примечательно, что демаркационная область оказалась намного большей, чем видимая рентгенографически область опухоли при первоначальном МРТ до применения ^{213}Bi -DOTA-Substance P. Это явилось показателем терапевтического эффекта и реальных размеров образования. Терапия переносилась без дополнительного неврологического дефицита, острой местной или системной токсичности.

Таким образом, α -излучающие изотопы имеют преимущества в случаях:

- гипоксической среды в связи с минимальной зависимостью действия от оксигенации;
- преодоления резистентности к β -терапии;
- более избирательного нацеливания на опухолевые клетки;
- антивазкулярной таргетной терапии.

В России, в настоящее время доступна терапия ограниченным числом α - и β -излучателей: хлорид радия (^{223}Ra), стронция хлорид (^{89}Sr), самарий-оксабифор (^{153}Sm) и натрия йодид (^{131}I) [50].

Стронция хлорид (^{89}Sr) и самарий-оксабифор (^{153}Sm) применяют в радионуклидной терапии больных с метастазами в кости, что позволяет достичь стойкого подавления болевого синдрома, снижения потребности в анальгетиках и повышения качества жизни пациентов [8]. Вместе с тем, радиотерапия этими препаратами сопряжена со значительной гематологической токсичностью, которая проявляется, главным образом, снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Минимальные значения показателей крови после введения самарий-оксабифора (^{153}Sm) обычно отмечают через 4–5 нед.,

а хлорида стронция (^{89}Sr) через 4–8 нед. после введения [8]. Положительного влияния этих препаратов на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов до сих пор не продемонстрировано [21].

Йодид натрия (^{131}I) используют в радиотерапии рака щитовидной железы (РЩЖ) после её оперативного удаления. При лечении метастазов дифференцированного РЩЖ радиойодтерапия является методом выбора. Радиойодтерапия ^{131}I достоверно уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость пациентов [8].

Единственный представитель нового класса α -излучателей — хлорид радия (^{223}Ra) (Ксофиго®) зарегистрирован в России в декабре 2016 г. [50]. Препарат применяется в терапии мКРППЖ с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов. Хлорид радия (^{223}Ra) позволяет достоверно увеличить общую выживаемость пациентов и улучшить качество их жизни [51–53].

Радиофармпрепараты в силу объективных физических свойств характеризуются коротким сроком годности. Это ставит новые вызовы перед логистическими системами и требует исключительно чёткой координации действий большого количества участников — производственной площадки, логистических перевозчиков, сертификационных органов, таможенных служб и, конечно же, медицинских организаций. То, как организована поставка радиофармпрепарата в Россию, можно продемонстрировать на примере хлорида радия (^{223}Ra).

Хлорид радия (^{223}Ra) производится на заводе в Норвегии индивидуально для каждого пациента в России. Поскольку срок годности препарата составляет всего 28 дней, с помощью чётко выстроенной логистической системы, хлорид радия (^{223}Ra) доставляется в медицинскую организацию в точно назначенный день, где будет введён пациенту. Для инициации заказа на производство упаковки радия-223 из той российской медицинской организации, которой было принято решение о начале лечения пациента, был создан специальный программный продукт «Radium». Врач вносит в компьютерную программу «Radium» параметры массы тела пациента и требуемую активность радия-223. В свою очередь, программа сообщает дату ближайшей инъекции, и врач назначает пациенту дату визита для её проведения. Далее препарат производится и на 11-й день от начала производства доставляется в медицинскую организацию.

В ближайшие годы ожидается появление большого количества препаратов, содержащих β - и α -излучающие изотопы с инновационными возможностями в терапии онкологических заболеваний. В Номенклатуру медицинских услуг уже внесены методы радионуклидной терапии, с применением таких β -излучателей как рений (^{188}Re), иттрий (^{90}Y) и лютеций (^{177}Lu). Их клинические исследования ведутся российскими производителями.

Не смотря на то, что сегодня не вызывает сомнений значимость таргетной радионуклидной терапии в рутинной клинической практике, для реализации

передовых технологий ядерной медицины необходимо решение целого ряда проблем. Это вопросы нормативно-правового регулирования, специфической разработки и производства таких препаратов, необходимости высоко-технологичной дорогостоящей инфраструктуры, начиная от стадии наработки радионуклида, обслуживания объектов ядерной медицины и заканчивая клиническим применением РФП, кадрового обеспечения, в том числе образования и сертификации врачей, имеющих право для работы с РФП.

Планы по развитию ядерной медицины, как наиболее эффективного направления борьбы с онкологическими заболеваниями, которое ещё не реализовало весь свой потенциал, активно поддерживаются медицинским сообществом, органами исполнительной и законодательной власти. Вместе с тем, можно констатировать,

что в реальной практике эти методы терапии пока ещё малодоступны для обычного пациента. Очевидно, что только при поддержке государства как в части развития радионуклидной терапии, так и её обеспечения за счёт понятных и стабильных источников финансирования, возможно улучшить качество лечения социально значимых заболеваний и обеспечить пациентов современной лечебной помощью на основе новых технологий ядерной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. *Затолочина К.Э.* — написание текста, редактирование; *Зырянов С.К.* — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович
 Автор, ответственный за переписку
 e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-6348-6867
 SPIN-код: 2725-9981

д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Затолочина Карина Эдуардовна
 ORCID ID: 0000-0003-0925-0623
 SPIN-код: 9251-524

к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Zyryanov Sergey
 Corresponding author
 e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-6348-6867
 SPIN code: 2725-99817

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Zatolochina Karina
 ORCID ID: 0000-0003-0925-0623
 SPIN-код: 9251-524

PhD, Assistant of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Литература / References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–386. DOI: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
2. Jadvar H. Targeted Radionuclide Therapy: An Evolution Toward Precision Cancer Treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Aug;209(2):277–288. DOI: 10.2214/AJR.17.18264. Epub 2017 May 2.
3. Gill MR, Falzone N, Du Y, Vallis KA. Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):e414–e423. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30379-0.
4. Zukotynski K, Jadvar H, Capala J, Fahey F. Targeted radionuclide therapy: practical applications and future prospects. *Biomark Cancer*. 2016; 8(suppl):35–38.
5. Родионова А., Шубина Д. Атомный взрыв: чем объясняется плачевное состояние российской ядерной медицины // *Vademecum*. 2018;3. [Rodionova A, SHubina D. Atomnyi vzryd: chem ob yasnyaetsya plachevnoe sostoyanie rossiiskoi yadernoi meditsiny / *Vademecum*. 2018;3. (In Russ).] URL: https://vademec.ru/article/atomnyy_vzryd_-_chem_obyasnyaetsya_plachevnoe_sostoyanie_rossiyskoj_yadernoy_meditsiny/
6. Уйба В.В. Ядерная медицина - проект будущего. Федеральное медико-биологическое агентство. [Uiba VV. Yadernaya meditsina — proekt budushchego. *Federal'noe mediko-biologicheskoe agentstvo*. (In Russ).] URL: http://iphebr.ru/netcat_files/userfiles/7_Uyba.pdf
7. Курашвили Ю. Стратегия развития радиофармацевтической промышленности в РФ 2030. ГК Росатом. IV ежегодный международный форум по развитию фармацевтической отрасли в России. «ФармЭволюция».

[Kurashvili Yu. Strategiya razvitiya radiofarmatsevticheskoi promyshlennosti v RF 2030. GK Rosatom. IV ezhegodnyi mezhdunarodnyi forum po razvitiyu farmatsevticheskoi otrasli v Rossii. "FarmEvolyutsiya". (In Russ).] URL: <https://events.vedomosti.ru/events/pharma18/materials>

8. Руководство для врачей. / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. – М.: ООО «МК», 2010. – 552 с. [Rukovodstvo dlya vrachei. / Ed by AF Tsyba, YuS Mardynskogo. (In Russ).]
9. Middendorp M, Grünwald F Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med*. 2010;40(2):145–152. Elsevier Inc.
10. Van Dodewaard-de Jong J, Oprea-Lager D, Hooft L, et al. Radiopharmaceuticals for palliation of bone pain in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: a systematic review. *Eur Urol*. 2015. European Association of Urology.
11. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005;46(1):62S–6S.
12. Valkema R, Pauwels S, Kvols L, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2006;36(2):147–156.
13. De Jong M, Valkema R, Jamar F, et al. Somatostatin receptortargeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med*. 2002;32(2):133–140.
14. Koppe MJ, Postema EJ, Aarts F, et al. Antibody-guided radiation therapy of cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2005;24(4):539–567.
15. Ghobrial I, Witzig T. Radioimmunotherapy: a new treatment modality for B-cell non-Hodgkin's Lymphoma. *Oncology* (Williston Park). 2004;18(3):623–630.

16. Chamrathy MR, Williams SC, Moedel RM. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: from the "magic bullets" to radioactive magic bullets. *Yale J Biol Med.* 2011;84(4):391–407.
17. Volkert WA, Goecklele WF, Ehrhardt GJ, et al. Therapeutic radionuclides: production and decay property considerations. *J Nucl Med.* 1991;32(1):174–185.
18. Kassis AI. Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. *Semin Nucl Med.* 2008 Sep;38(5):358–366. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2008.05.002.
19. Marcu L, Bezak E. Biomedical Physics in Radiotherapy for Cancer Ed. Allen B. 2012. Springer-Verlag London.
20. Dash A, Knapp FF, Pillai MR. Targeted radionuclide therapy—an overview. *Curr Radiopharm.* 2013 Sep;6(3):152–180.
21. Marcua L, Bezak E, Allend BJ. Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: In vitro, in vivo and clinical trials. *Critical Reviews in Oncology / Hematology.* 123 (2018): 7–20.
22. Buchegger F, Perillo-Adamer F, Dupertuis YM, et al. Auger radiation targeted into DNA: a therapy perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33(11):1352–1363.
23. Kassis AI. The amazing world of auger electrons. *Int J Radiat Biol.* 2004 Nov-Dec;80(11–12):789–803.
24. Mulford DA, Scheinberg DA, Jurcic JG. The promise of targeted {alpha}-particle therapy. *J Nucl Med.* 2005 Jan;46 Suppl 1:199S–204S.
25. Kim YS, Brechbiel MW. An overview of targeted alpha therapy. *Tumour Biol.* 2012 Jun;33(3):573–590. DOI: 10.1007/s13277-011-0286-y. Epub 2011 Dec 6.
26. FDA Approves Xofigo for Advanced Prostate Cancer [Internet]. 2013. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=203971>.
27. Dekempeneera Y, Keyaerts M, Krasniqija A, et al. Targeted alpha therapy using short-lived alpha-particles and the promise of nanobodies as targeting vehicle. *Expert opinion on biological therapy.* 2016. Vol. 16, No. 8, 1035–1047. URL: <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2016.1185412>.
28. Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Manag Res.* 2013;5:1–14. DOI: 10.2147/CMAR.S25537. Epub 2013 Jan 8.
29. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit and safety profile of radium-223 chloride, a first-in-class alpha-pharmaceutical: results from a phase III randomized trial (ALSYMPCA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30(Suppl 5) Abstr 8.
30. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
31. Parker C, Vogelzang NJ, Sartor O, et al. 3-year safety follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (Mets) from ALSYMPCA. *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl 7):abstr. 195. Proceedings of the Genitourinary Cancers Symposium.
32. Pais HL, Alho I, Vendrell Is, et al. Radionuclides in oncology clinical practice — review of the literature. *Dalton Transactions.* 2017;46:14475–14487. DOI: 10.1039/C7DT01929G
33. Gill MR, Falzone N, Du Y, Vallis KA. Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):e414–e423. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30379-0.
34. Allend B, Marcua L, Bezak E. Targeted Alpha Therapy for Cancer. 2016 In book: *Advances in Medical Physics*, Edition: Volume 6, Publisher: Medical Physics Publishing, Editors: Devon J. Godfrey, Jacob Van Dyk, Shiva K. Das, Bruce H. Curran, and Anthony B. Wolbarst, pp. 177–202.
35. Jurcic JG, Larson SM, Sgouros G, et al. Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia. *Blood.* 2002;100:1233–1239.
36. Caron PC, Jurcic JC, Scott AM, et al. A phase 1B trial of humanized antibody M195 (anti-CD33) in myeloid leukemia: specific targeting without immunogenicity. *Blood.* 1994 83:1760–1768.
37. Jurcic J, Divgi C, McDevitt M. Potential for myeloablation with yttrium-90-Hu (anti-CD33) in myeloid leukemia. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000;19(8):M195.
38. Schwartz MA, Lovett DR, Redner A, et al. Dose-escalation trial of M195 labeled with iodine 131 for cytoreduction and marrow ablation in relapsed or refractory myeloid leukemias. *J. Clin. Oncol.* 1993;11(2):294–303.
39. Jurcic J, Rosenblat T, McDevitt M. Phase I Trial of the Targeted Alpha-Particle Nano-Generator Actinium-225(225Ac)-Lintuzumab (anti-CD33; HuM195) In Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood.* 2011;118:768.
40. Jurcic JG, Rosenblat TL. Targeted alpha-particle immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e126–31. DOI: https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.e126.
41. Allen BJ, Raja C, Rizvi S, et al. Intralesional targeted alpha therapy for metastatic melanoma. *Cancer Biol. Ther.* 2005 Dec;4(12):1318–1324.
42. Allen BJ, Singla AA, Rizvi SMA, et al. Analysis of patient survival in a Phase I trial of systemic targeted alpha-therapy for metastatic melanoma. *Immunotherapy.* 2011;3(9):1041–1050.
43. Allen BJ, Raja C, Rizvi S, et al. Tumour anti-vascular alpha therapy: a mechanism for the regression of solid tumours in metastatic cancer. *Phys Med Biol.* 2007;52(13):L15–19.
44. Sathegke M, Knoesen O, Meckel M, et al. 213Bi-PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(6):1099–1100. URL: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3657-9>.
45. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted alpha-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(12):1941–1944.
46. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. 213Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Nov;41(11):2106–19. DOI: 10.1007/s00259-014-2857-9.
47. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel F, et al. Ac-225-DOTATOC – an empiric dose finding for alpha particle emitter based radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2015;56(3):1232.
48. Zalutsky MR, Reardon DA, Akabani G, et al. Clinical experience with alpha-particle emitting 211At: treatment of recurrent brain tumor patients with 211At-labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6. *J Nucl Med.* 2008 Jan;49(1):30–8. DOI: 10.2967/jnumed.107.046938.
49. Morgenstern A, Krolicki L, Kunikowska J, et al. Targeted alpha therapy of glioblastoma multiforme: first clinical experience with 213Bi-substance P. *J Nucl Med.* 2014;55(Suppl. 1):390.
50. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. (In Russ.)] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
51. A Review On The Development of Targeted Alpha Therapy in the Treatment of Cancer: Everyday Urology-Oncology Insights: Volume 2, Issue 2 <https://www.urotoday.com/journal/everyday-urology-oncology-insights/articles/98187-a-review-on-the-development-of-targeted-alpha-therapy-in-the-treatment-of-cancer-focusing-on-the-first-and-only-fda-approved-targeted-alpha-therapy-radium-223-in-the-treatment-of-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-mcrpc.html>.
52. Резолюция по итогам Совета экспертов по определению места радия-223 в терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. // *Онкология сегодня.* 2017;5(24):2–3. [Rezolyutsiya po itogam Soveta ekspertov po opredeleniyu mesta radiya-223 v terapii patsientov s metastaticheskim kastratsionno-rezistentnym rakom predstatel'noi zhelezy. *Onkologiya segodnya.* 2017;5(24):2–3. (In Russ.)]
53. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Радий-223 в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости // *Онкоурология.* 2017;3(13):3–10. [Matveev VB, Markova AS. Radium-223 in treatment of castration-resistant prostate cancer with skeletal metastases. *Cancer urology.* 2017; 3(13):3–10. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-140–147.