



Радионуклидная терапия. Что сделано и что можно сделать.

В.В. Крылов

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава
России

Радионуклидная терапия (РНТ) – часть ядерной медицины.
РНТ - лучевая терапия на молекулярном уровне.
Радиоактивный источник таргетно доставляется непосредственно в патологические очаги путем биохимической тропности или прямым введением.

Радиойодтерапия (РЙТ),
Остеотропные РФП

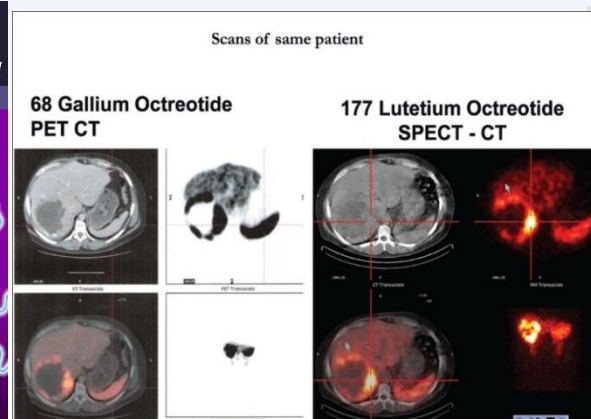
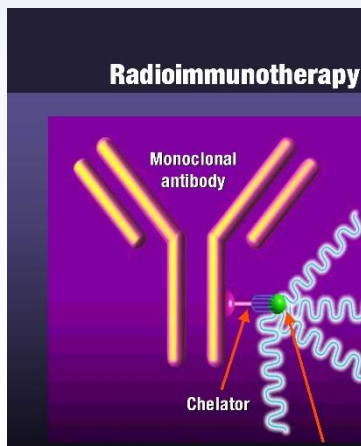
Радиоэмболизация сосудов опухоли,
Внутриполостные введения РФП,
Радиосиновэктомия

Пептидно-рецепторная РНТ

РНТ I-131
метайодбензилгуанидином

Радиоиммунотерапия
(моноклональные антитела с
радиоактивными метками)

Радиотерапия альфа-излучателями



Одобрённые в Европе технологии РНТ

(протоколы EANM):

- ✓ **Радиойодтерапия при дифференцированном раке ЩЖ**
- ✓ **Радионуклидная терапия при метастазах в кости**
- ✓ Лечение рака печени и метастазов в печень путем интра-артериального введения радиоактивных компонентов (Y-90 микросферы, I-131 липиодол)
- ✓ Пептиднорецепторная терапия нейроэндокринных опухолей
- ✓ Терапия I-131 метайодбензилгуанидином
- ✓ Радиоиммунотерапия В-клеточной лимфомы с Y-90 иритумомабом тиуксетаном (Zevalin®)
- ✓ Лечение миелопролиферативных заболеваний P-32

РНТ при неонкологических заболеваниях:

- ✓ **Радиойодтерапия доброкачественных заболеваний ЩЖ**
- ✓ Радионуклидная синовэктомия (радиосиновиортез)

Радиойодтерапия при раке щитовидной железы Безальтернативна при отдаленных метастазах



!В России появился капсульный I-131 (Медрадиопрепарат)!



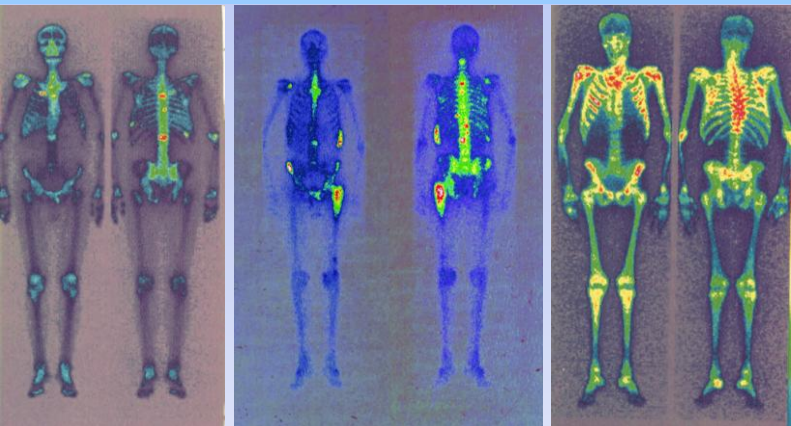
1-й курс РИТ
Метастазы в
легкие



После 10 курсов
Полный эффект



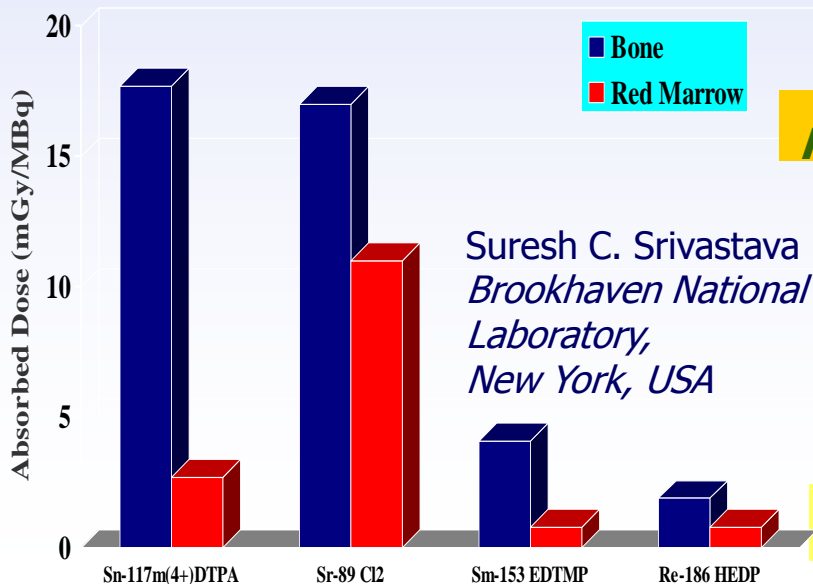
Системная радионуклидная терапия больных с метастазами в кости



- Принцип действия – накопление РФП в костных метастазах и их «внутреннее» облучение.

Опыт МРНЦ – 20 лет, РФП, более 1000 больных. Собственные разработки и участие в клинических исследованиях

Различные РФП имеют свои особенности по клиническому эффекту и побочным действиям



Sr-89 хлорид

*Sm-153 EDTMP/
оксабифор*

Ra-223 chloride

Re-188 HEDP/ОЭДФ

Re-188 Золедроновая к-та

Re-186 HEDP

Lu-177 EDTMP

Y-90 Citrate

Sn-117m(+4) DTPA

P-32 orthophosphate

P-33 orthophosphate

Оргвопросы: Кто виноват? Что делать?

В России:

I – 131 (раствор):

Фасовка в 2 ГБк –
ок. 30 000 руб

!!! Инструкция !!!

Sm-153 оксабифор

Фасовка в 2 ГБк –
ок. 80 000 руб

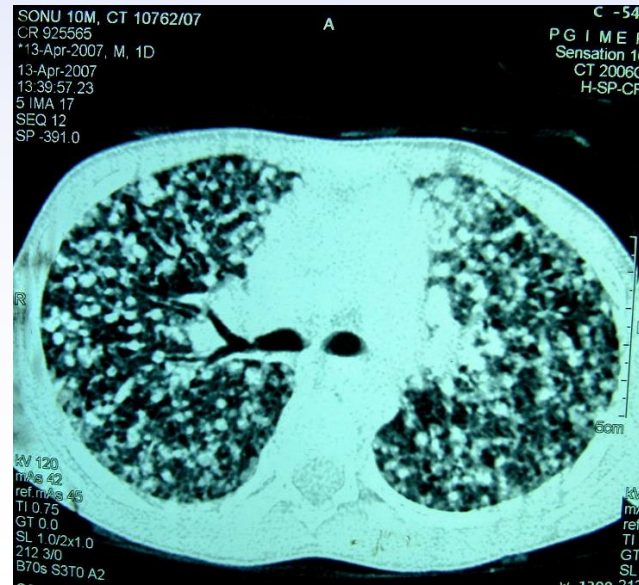
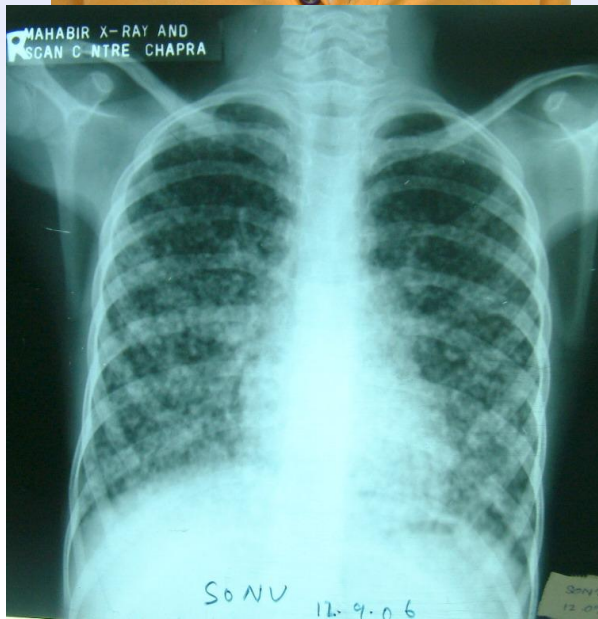
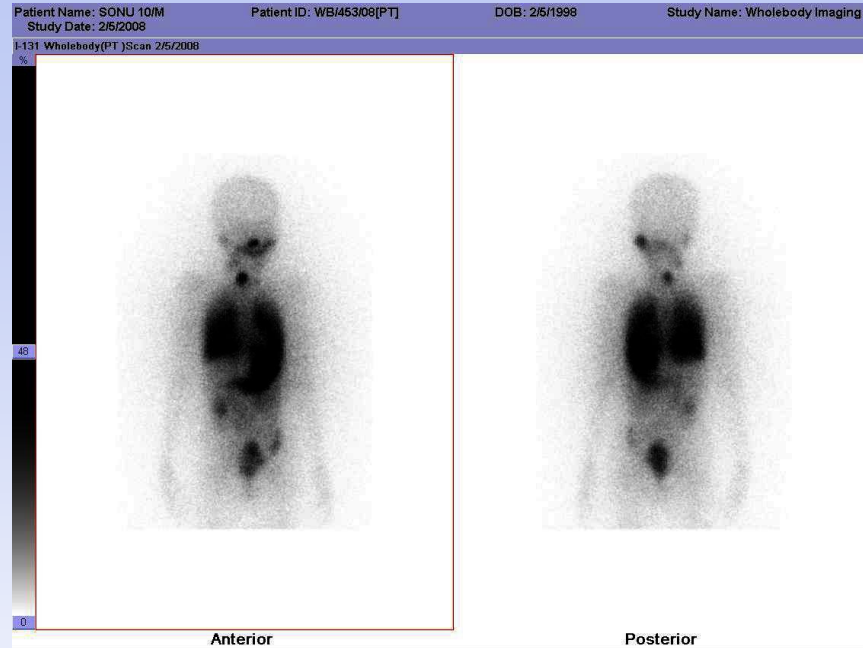
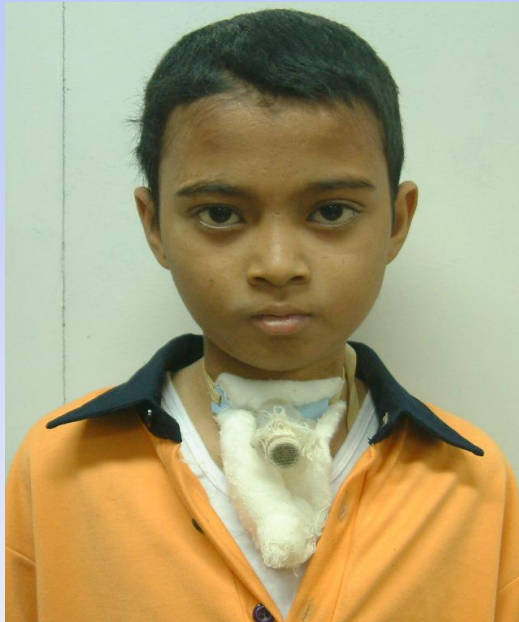
! Инструкция !

Генератор Re-188 (18,5
ГБк) – ок. 700 000 руб

За рубежом:

- Белоруссия (Гомель): I – 131 капсулы (Polatom)
Фасовка в 2 ГБк – ок.80 Евро
- Финляндия (Хельсинки
MarMedical) I – 131 капсулы
фасовка в 4 ГБк – 150 Евро
- Узбекистан (Ташкент) Sm-153 оксабифор: Фасовка в 2 ГБк – ок. 150 USD
- Генератор Re-188 (18,5 ГБк)
/Германия/ - ок. 10 000 Евро

Что будет, если ребенка вовремя не пролечить радиоактивным йодом?



Prof. C S Bal
New Delhi,
INDIA

Генераторы Вольфрам-188/Рений-188 (W-188/Re-188)

Основные производители :

- Oak Ridge National Laboratory (ORNL) (Окридж, США),
- Polatom (Польша),
- ITG (Германия),
- IReFleurus (Бельгия),
- ФЭИ (Обнинск, Россия)
- Стационарный генератор («ФЦ по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, Москва)

Генератор рения-188 ГРЕН-1 (W-188/ Re-188)

Предприятие-производитель	ФГУП «ГНЦ РФ-ФЭИ им. А.И. Лейпунского»
Активность материнского изотопа	3,7; 5,5; 7,4; 18,5; 37,0 ГБк
Вес генератора	16кг (без упаковки)
Срок использования	40, 80, 110, 150, 200 дней (в зависимости от номинала генератора)
Направления применения	Предназначен для многократного получения стерильного апиrogenного раствора перрената натрия с радионуклидом ¹⁸⁸ Re (элюата), применяемого для изготовления радиофармацевтических препаратов с помощью специальных наборов реагентов. Полученные препараты применяются в медицине в терапевтических целях.



Рений-188, бета-излучатель с периодом полураспада 16,98 часа, обладающий способностью к комплексообразованию, что позволяет синтезировать РФП для диагностики и терапии злокачественных новообразований, костных метастазов, ревматоидных артритов и других заболеваний. Вольфрам-188 является материнским изотопом.

Достоинством этого генератора является наличие как бета-, так и гамма-составляющей (0,155 МэВ) излучения, т.к. первая определяет терапевтический эффект, а вторая – визуализацию с получением информации на обычных гамма-камерах.

Почему Re-188 так перспективен в РНТ?

- Оптимальные ядерно-физические свойства
- Универсальность, применимость в различных областях, в составе различных препаратов
- Тераностик-пара Tc 99m - Re 188
- Генераторное получение непосредственно в клинике
- Экономические преимущества

С широким внедрением в радионуклидную терапию Re-188 возможна революция, подобная той, что произошла в диагностике с внедрением Tc-99m

$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ генератор

$T_{1/2} ^{188}\text{Re}$ 17
часов →
безопасность

$E \beta$ -частиц до
2,11 МэВ →
эффективность



^{188}Re

γ -излучение →
возможность
сцинтиграфии

$T_{1/2} ^{188}\text{W}$ 69
суток →
использование
генератора до 6
мес

- Решение транспортных проблем
- Экономические преимущества
- Можно получать различные РФП по мере необходимости

- ^{188}Re -ОЭДФ
- ^{188}Re золедроновая кислота
- ^{188}Re липоидол
- ^{188}Re -Sn
- ^{188}Re -DMSA
- ^{188}Re -MIBG
- ^{188}Re -липосомы
- $^{188}\text{ReO}_4$

Российские проекты: Re-188-КОЭДФ (Фосфорен)

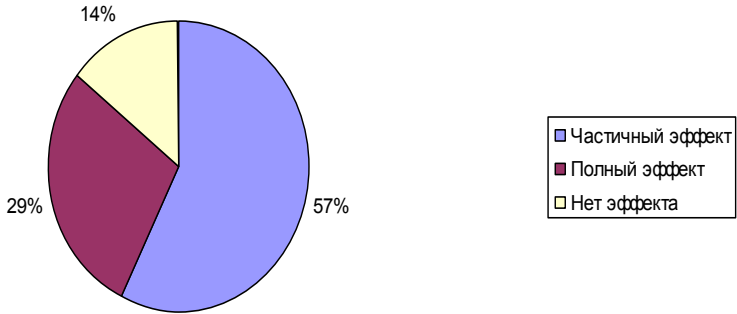
Моно калиевая соль гидроксидэтилендифосфоновой кислоты



**Разработан в МРНЦ
Клинические
исследования
в МРНЦ**

- 14 пациентов:
- Рак простаты- 5
- Молочной железы - 6
- Легкого – 1
- Желудка -1
- Щитовидной железы – 1
- Дозировка: 37 МБк/кг
- Период наблюдения: 3 месяца

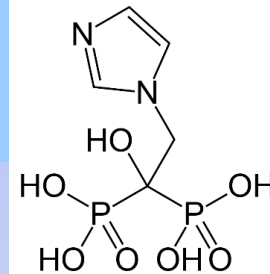
Эффект лечения препаратом Re-188 - КОЭДФ "Фосфорен"



Больной раком простаты с мтс в кости :
ОФЭКТ-КТ через 20 часов после
введения ¹⁸⁸Re-ОЭДФ

Российские проекты

Re-188-золедроновая кислота (Золерен)



Первый в мире препарат двойного радиометаболического действия.
Химическое (метаболическое) действие золедроновой кислоты + радиоактивное воздействие Re-188.

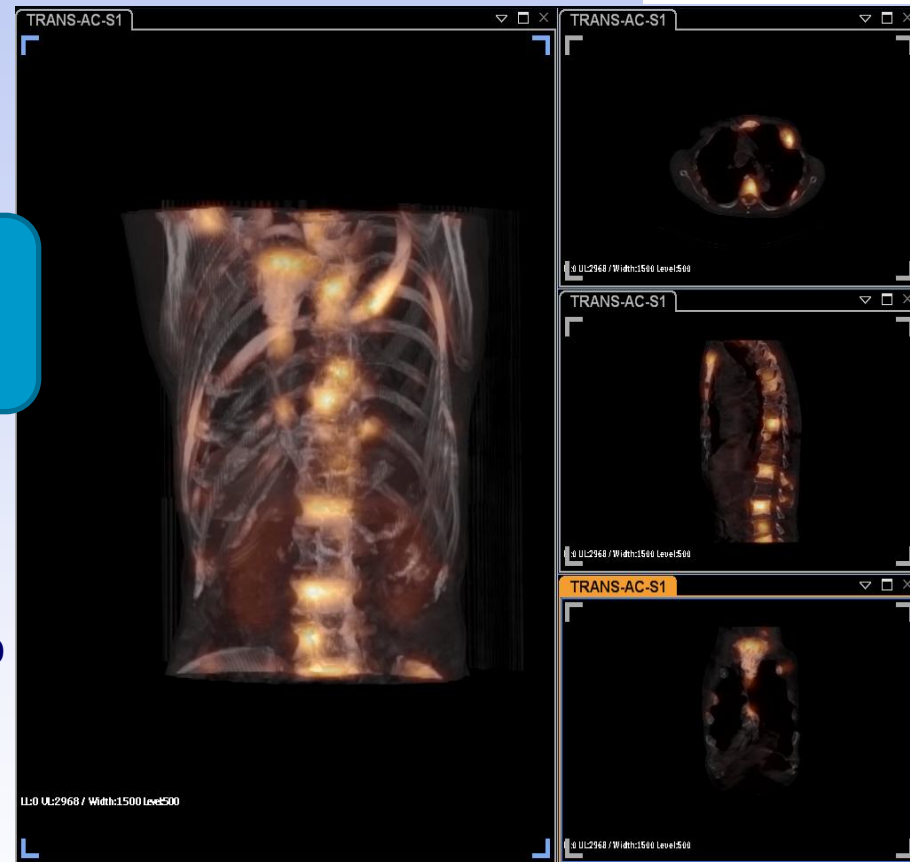
Высокоэффективное внутреннее облучение очагов
Собственный терапевтический эффект трейсера
Максимальное сродство к костной ткани
Низкая миелотоксичность

Клинические исследования в МРНЦ

Рак простаты или молочной железы

- I фаза
 - Исследование безопасности возрастающих активностей от 35 до 55 МБк/кг
 - 21 пациент
- II фаза
 - Рандомизированное исследование эффективности в сравнении со $^{89}\text{SrCl}_2$ 45 МБк/кг
 - 22+22 пациента

Период наблюдения 2 месяца



Больной раком простаты с метастазами в кости: ОФЭКТ-КТ через 20 часов после введения ^{188}Re золедроновой кислоты

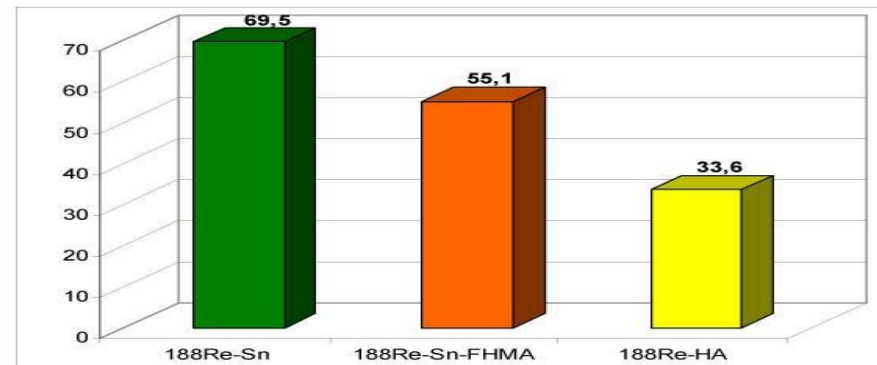
Re-188: Радиосинонэктомии

В МРНЦ имеется большой опыт радиосинонэктомий Au-198 коллоидом. Метод востребован, но в России сейчас отсутствуют необходимые РФП

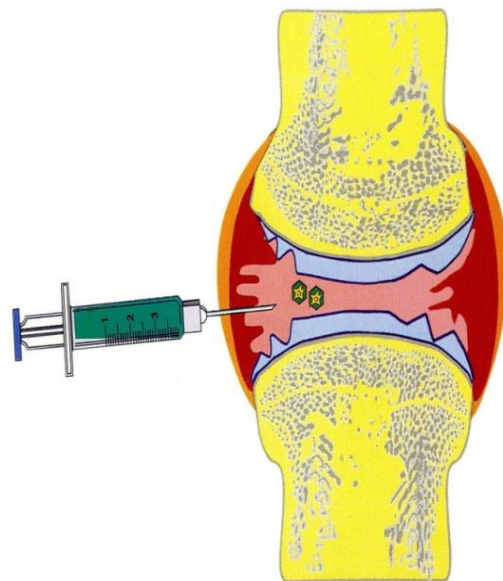
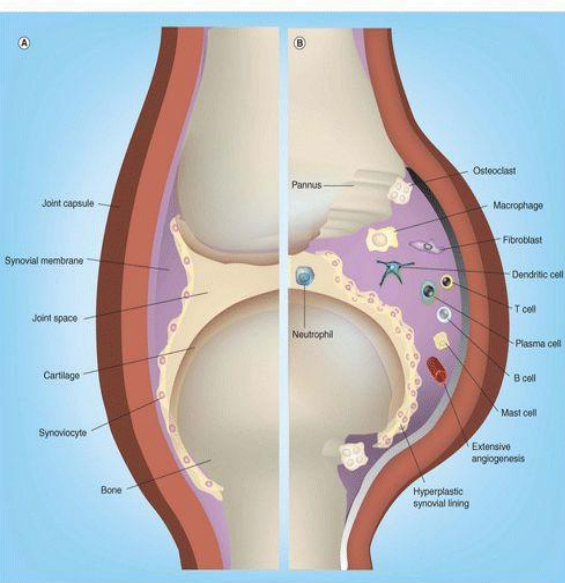
Показания

- Синовит при гемофилии
- Ревматоидном артрите
- Спонлоартропатии.....

Для крупных и средних суставов
(коленные, тазобедренные, плечевые, локтевые)



Процент накопления активности различных РФП в коленном суставе через 48 часов после введения (BMC Nucl Med. 2004; 4: 1)



Введение $^{188}\text{Re-Sn}$ в коленный сустав больного гемофилией A (F.Lemos et al // Alasbimn J 29.05.2013.)

Российские проекты с Re-188.

Re-188 для радиосиновэктомии.

■ Проект ФМБЦ им. Бурназяна

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ СУСПЕНЗИИ НА ОСНОВЕ ^{188}Re , КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ РАДИОСИНОВЕКТОМИИ (Г.Е. Кодина, В.Н. Корсунский, О.Е. Клементьева, А.О. Малышева, М.В. Жукова, Н.А. Таратоненкова)
Разработан синтез суспензии на основе $^{188}\text{Re-Sn}$ с размером частиц 2 – 10 мкм.

■ Суспензия стабильна более 3 дней.

■ Частицы суспензии остаются в месте введения 72 ч, что достаточно для подведения терапевтической дозы бета-излучения к патологическому очагу.

■ Проект МРНЦ :

Создание нового радиофармпрепарата «Микросферы альбумина 5-10 мкм, Re-188» для лечения резистентных синовитов (В.М.Петриев, В.Г. Скворцов и соавт.)

■ При внутрисуставном введении - удержание в коленном суставе до 100%.

■ В печени и других органах и тканях следовое накопление.

■ Поглощенная доза в синовии - 240 Гр (при введении 3 МБк).

■ Через 21 сутки - подавление воспаления.

Лечение рака печени и метастазов в печень интра-артериальными введениями РФП (Y-90 микросферы, ¹³¹I липиодола, Re-188 липиодола и Re-188 микросферы)

• **Показания:** Нерезектабельные опухоли печени - первичные и метастатические
опухоли печени - первичные и метастатические.

• **Принцип** основан на существовании артериальной опухолевой гиперваскуляризации. Селективное введение радиоактивных компонентов достигается их введением через печеночную артерию, которая кровоснабжает опухолевые узлы в печени

Опухоли больше 2 см на 80% кровоснабжаются из печеночной артерии (B).

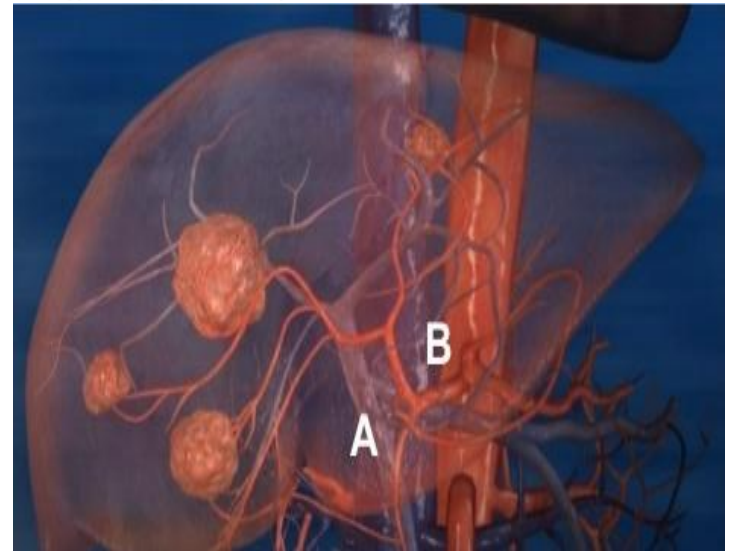
Нормальная печеночная паренхима на 80% кровоснабжается из воротной вены (A).

Eur J Nucl Med Mol Imaging
DOI 10.1007/s00259-011-1812-2

GUIDELINES

EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds

Francesco Giammarile · Lisa Bodei · Carlo Chiesa · Glenn Flux · Flavio Forrer · Françoise Kracher-Bodere · Boudewijn Brans · Beke Lambert · Mark Konijnenberg · Françoise Borson-Chazot · Jan Tennvall · Markus Luster · the Therapy, Oncology and Dosimetry Committees



Archer S, Gray BN. *Br J Surg.* 1989;76:545-548, LIV_MOA.

Проекты МРНЦ :

Создание РФП на основе микросфер, меченных Y-90 и Re-188 для лечения первичных и метастатических опухолей печени

Проект АтомМед – МРНЦ: РФП на основе Re-188 липиодола

Радиоиммунотерапия

В-клеточных лимфом и бритумомабом тиуксетаном меченым Y-90 (Zevalin®)

EANM procedure guideline of radio-immunotherapy for B-cell lymphoma with ^{90}Y -radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)

Jan Tennvall¹, Manfred Fischer², Angelika Bischof Delaloye³, Emilio Bombardieri⁴, Lisa Bodei⁵, Francesco Giammarile⁶, Michael Lassmann⁷, Wim Oyen⁸, Boudewijn Brans⁹.

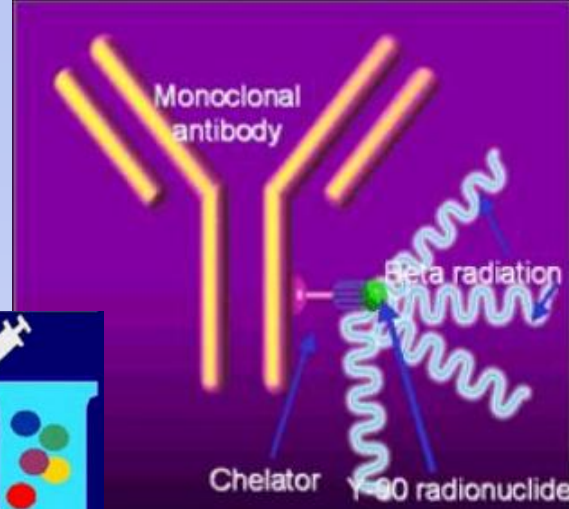
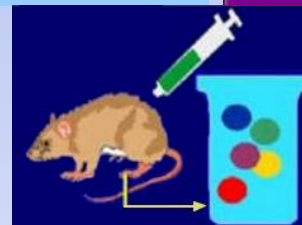
Принцип терапии: в/в введение $[\text{Y-90}]$ -меченого ибритумомаба тиуксетана (крысиного антитела к антигену CD20). CD20 - выражен на поверхности В-лимфоцитов

Y-90 - чистый β -излучатель, с максимальной энергией 2.2MeV и пробегом в 5.3 мм, около 90% его энергии поглощается в радиусе 5.3 мм, что соответствует диаметру 100-200 клеток.

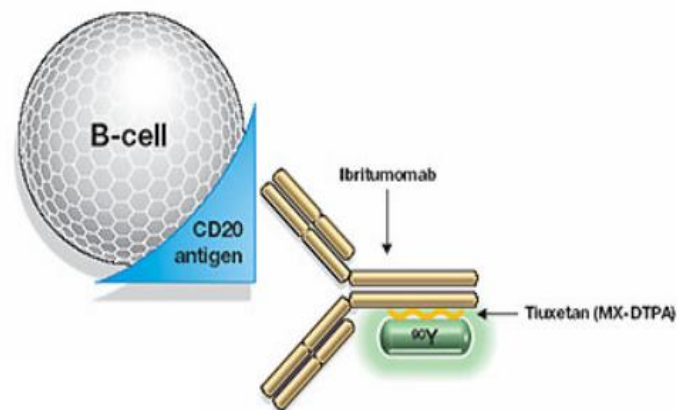
Второй РФП : ВЕХХАР™ Тозитумомаб, Йод I 131

Клиническая эффективность высока, но есть проблема «финансовой токсичности» Lymphomation.org

В России метод радиоиммунотерапии отсутствует, но есть возможность реализовать его с компанией «Биокад», производящей ритуксимаб.



Yttrium-90 labelled Zevalin®



Пептиднорецепторная радионуклидная терапия (ПРРНТ) при нейроэндокринных опухолях (НЭО)

The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours

John J. Zaknun • L. Bodei • J. Mueller-Brand • M. E. Pavel • R. P. Baum • D. Hörsch • M. S. O'Dorisio • T. M. O'Dorisio • J. R. Howe • M. Cremonesi • D. J. Kwekkeboom

87-92% НЭО имеют соматостатиновые рецепторы (SSR).

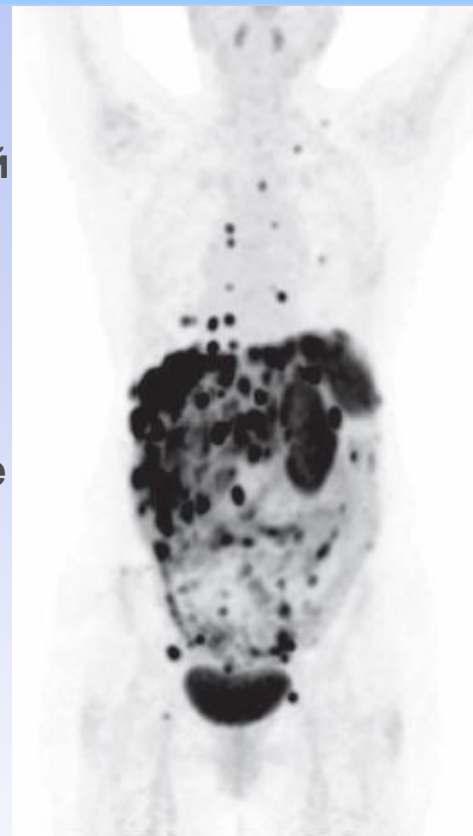
Принцип основан на системном (внутривенном) введении специфического радиофармпрепарата, способного связываться с рецепторами на мембранах клеток опухоли. Облучение этих клеток бета частицами определяет адресное воздействие на опухолевую ткань

В России метод отсутствует , но есть возможность реализовать его с ЗАО «Фарм - Синтез», производящим октреотид. Радионуклидная диагностика НЭО - большой опыт РОНЦ

Высокая экспрессия SSR:
Опухоли симпатoadренальной системы:
феохромацитома, нейробластома, ганглионеврома, парагангиома
Гастроэнтеропанкреатические опухоли:
карциноиды, гастринома, глюкагома, вилома
Медуллярный рак ЩЖ
Аденома гипофиза
Карцинома клеток Меркеля
Мелкоклеточный рак легкого

РФП: 90Y-DOTATOC; 90Y-DOTATATE,, 177Lu-DOTATATE, 90Y-DOTA-lanreotide, и др

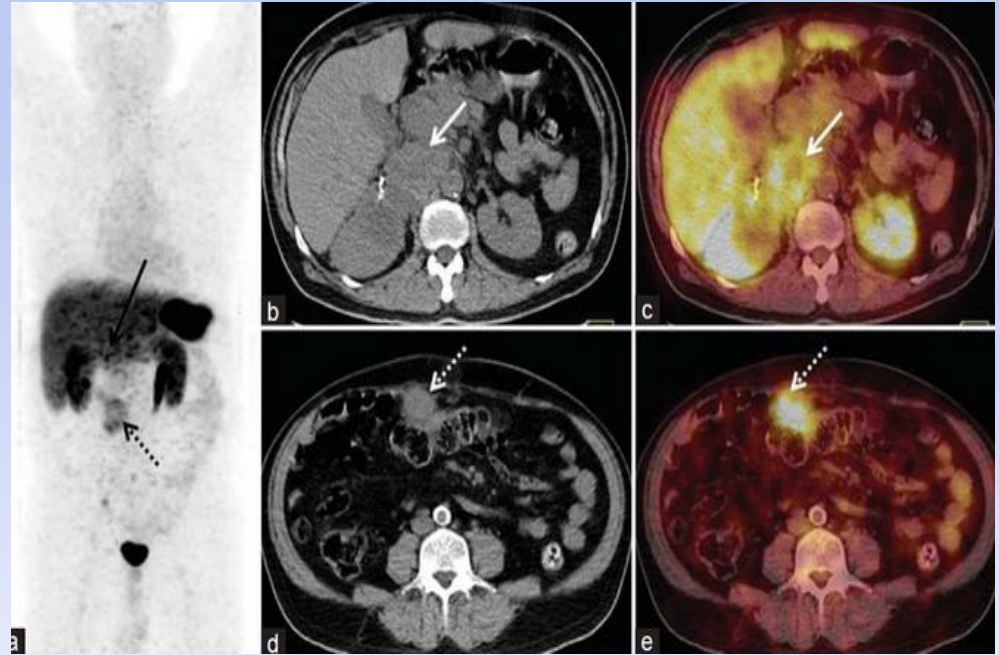
Соматостатин - циклический нейропептид, присутствующий в нейронах и эндокринных клетках. Наибольшая плотность - в головном мозге, периферических нейронах, эндокринных клетках поджелудочной железы и ЖКТ.



I-131-MIBG : Показания к применению

Неоперабельные:

- ✓ Феохромоцитома
- ✓ Параганглиома
- ✓ Карциноидная опухоль
- ✓ Нейробластома III- IV ст
- ✓ Метастатический или рецидивирующий медуллярный рак ЩЖ



Recurrent malignant pheochromocytoma with unusual omental metastasis: 68 Ga-DOTANOC PET/CT and 131 I-MIBG SPECT/CT scintigraphy findings Krishan Kant Agarwal *Indian Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 29, No. 4, October-December, 2014, pp. 286-288 ,

Необходимое условие: адекватное накопление I-131/123 MIBG в опухолях по данным предварительного сканирования

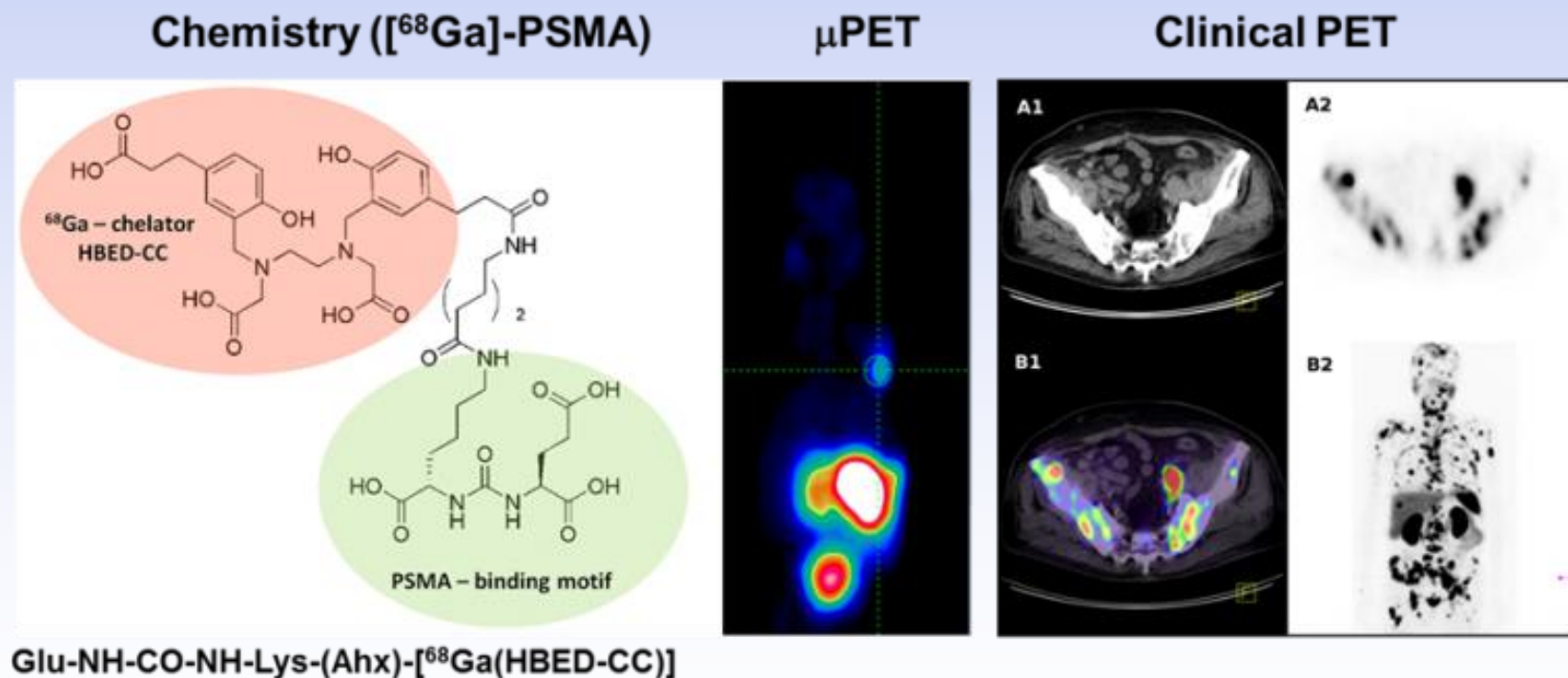
В России метод применялся только ограниченно в РНЦРР.

Доступного в России I-131 MIBG для терапии нет.

Есть надежда реализовать производство на заводе «Медрадиопрепарат»

^{68}Ga -PSMA/ ^{177}Lu -PSMA – новое слово в лечении рака предстательной железы

- Таргетная радионуклидная терапия
- Сродство к мембранному ПСА




Проект МРНЦ – ФЭИ: Создание радиофармпрепарата Re-188 PSMA для лечения метастатического рака простаты

Кластер ядерной медицины в Обнинске



ФВЦЯМ

**ИАТЭ НИЯУ
«МИФИ»**



**КЛИНИКА
МРНЦ
им.А.Ф. Цыба**

**АО НИФХИ
им. Л.Я. Карпова**

**АО «ГНЦ РФ-
ФЭИ»**

**Экспериментальны
й сектор МРНЦ**



**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!**



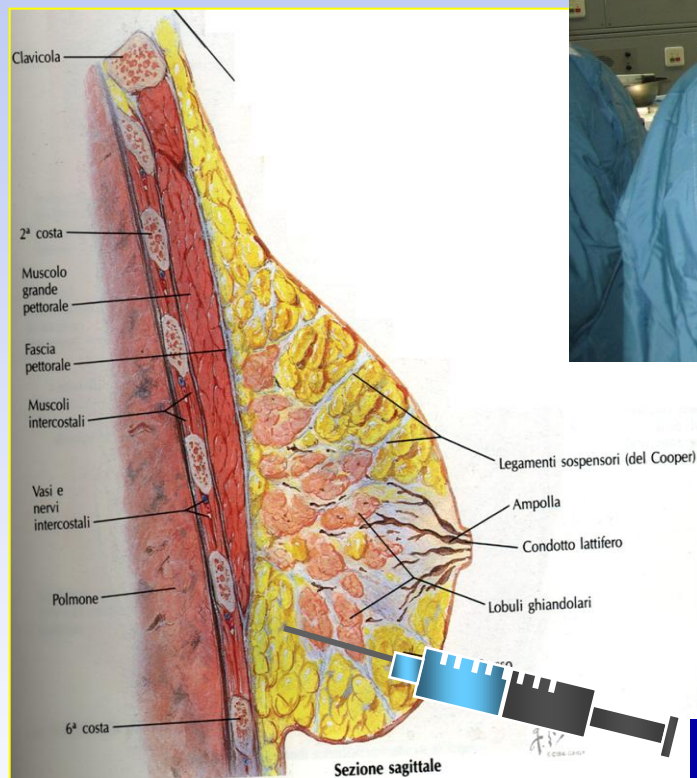
РФП для РНТ

Прошлое	Настоящее	Продолжение настоящего и ближайшее будущее	Перспективы
I-131 (Раствор натрия йодида, капсулы) для РИТ рака щитовидной железы (РЩЖ) и тиреотоксикоза.	I-131 (Раствор натрия йодида, капсулы) для РИТ рака щитовидной железы и тиреотоксикоза.	I-131 (Раствор натрия йодида, капсулы) для РИТ рака щитовидной железы и тиреотоксикоза.	<p>То, что обозначено в графе «Ближайшее будущее», вероятно, сохранится. Главный «прорыв» будет связан не с изотопами, а с таргетными механизмами их доставки: Моноклональные антитела, адресно транспортирующие радионуклиды на поверхность опухолевых клеток; Векторная доставка радионуклида в ядро опухолевой клетки; Аптомеры, способные в кровотоке связываться с циркулирующими опухолевыми клетками; Нанокolloиды с радиоактивными частицами – возможный способ РНТ на уровне лимфогенного метастазирования</p>
Sm-153 оксабифор – РНТ при метастазах в кости	Sm-153 оксабифор – РНТ при метастазах в кости	Sm-153 оксабифор – РНТ при метастазах в кости	
Sr-89 хлорид – РНТ при метастазах в кости	Sr-89 хлорид – РНТ при метастазах в кости	Sr-89 хлорид – РНТ при метастазах в кости	
*Au-198 коллоид – для в/суставных (синовиты при ревматических заболеваниях, гемофилические артропатии) и в/полостных введений (мезотелиомы) *Сейчас не производится ни в России, ни в мире	*Re-188 ОЭДФ (фосфорен) – РНТ при метастазах в кости *Re-188 золедроновая кислота (золен) – РНТ при метастазах в кости * выполнены клинические исследования. Отечественные разработки.	Re-188 ОЭДФ (фосфорен) – РНТ при метастазах в кости Re-188 золедроновая кислота (золен) – РНТ при метастазах в кости Другие РФП на основе Re-188: - Re-188 микросферы, Re-188 коллоид (синорен) – для в/суставных введений - Re-188 микросферы, Re-188 липиодол – радиоэмболизации при опухолях печени. -Re-188 DMSA -Ангиодилаторы, содержащие Re-188 -Аппликаторы с Re-188	
*P-32 ортофосфат – для лечения полицитемии. *Сейчас не производится в России, но есть в др. странах	**Ra-223 дихлорид – РНТ при метастазах в кости ** Продукт компании BAYER.	Ra-223 дихлорид – РНТ при метастазах в кости (Продукт компании BAYER). Возможно отечественное производство	
	In-111 Октреотид для диагностики и попыток терапии нейроэндокринных опухолей	I-131 МИБГ для РНТ при нейробластомах, нек-рых нейроэндокринных опухолях, медуллярном РЩЖ	
		Вместо/вместе In-111 октреотида – Lu -177 октреотид или Y-90 октреотид для терапии нейроэндокринных опухолей	
		Y-90 Микросферы – для в/суставных введений, для радиоэмболизаций при опухолях печени	
		I-131 Липиодол – для радиоэмболизаций при опухолях печени	
		I 131 тозитумомаb tositumomab (Бексар) – для РНТ резистентных к ХТ В-клеточных лимфом	
		Y-90 ибритумомаb тиуксетана (Зевалин) – для РНТ резистентных к ХТ В-клеточных лимфом	
		Sn-117 ДТПА – для РНТ при метастазах в кости	
		Lu -177 PMSA (мембранный ПСА) – для РНТ рака простаты	
		Re -188 PMSA (мембранный ПСА) – для РНТ рака простаты	

I.A.R.T.®

Intra-operative Avidination *for* Radionuclide Therapy

Авидин
образует
биологически
неактивный
комплекс с
биотином



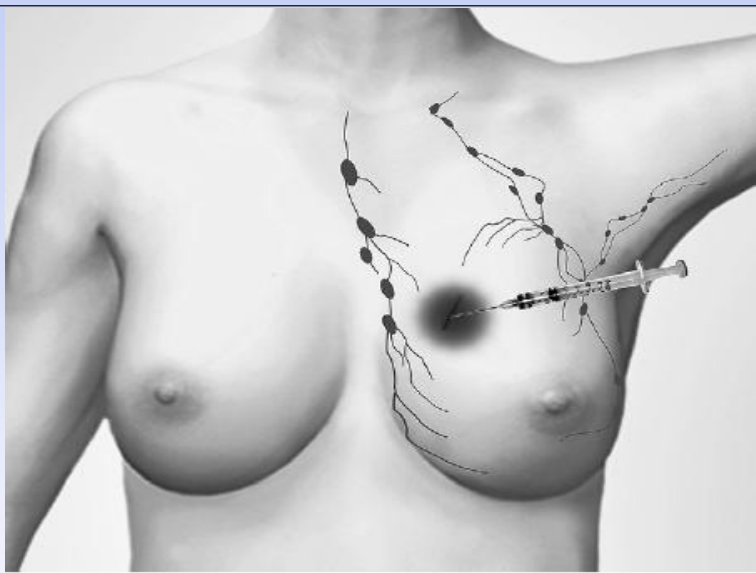
Prof. G.Paganelli

Авидин

Авидин вводят во время операции в область ложа опухоли. Через 12-24 часов после операции – 3,7ГБк Y-90 (Lu-177) -биотина в/венно. Дополнительно - через 4 недели – ДЛТ 40Гр.

Новые методы радионуклидной терапии

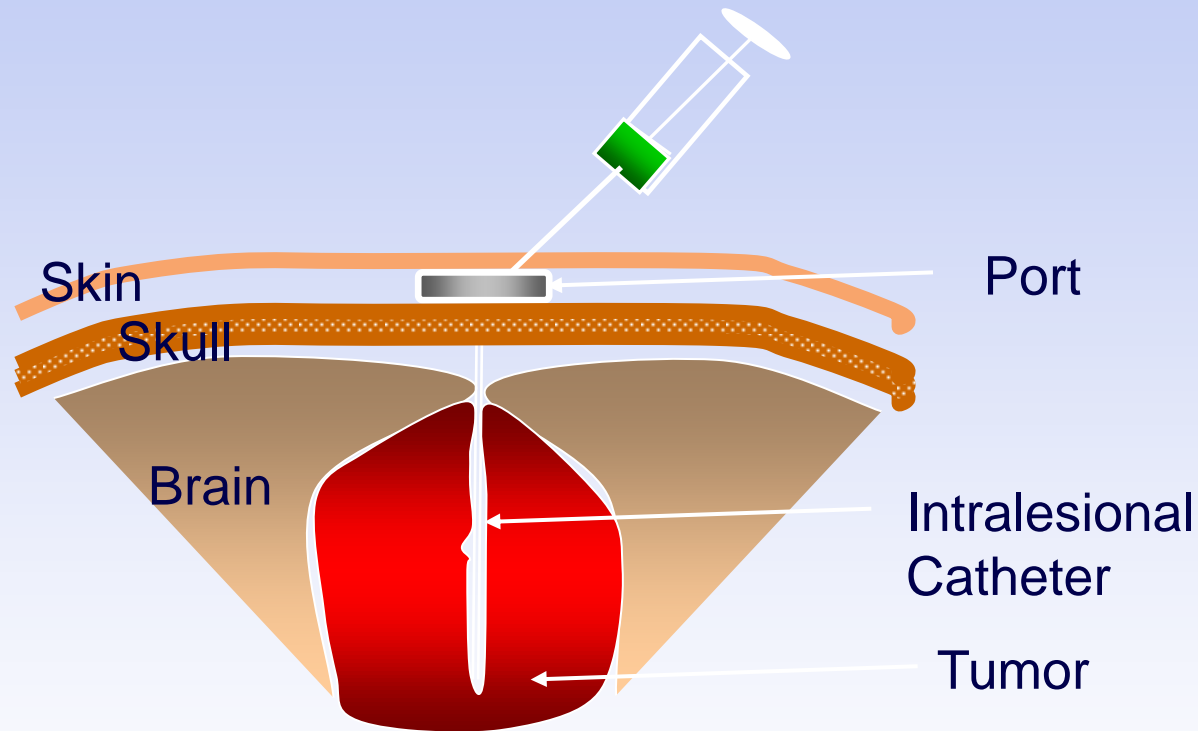
Re-186 и Re-188 на липосомах



B.HRYCUSHKO et al. IJROBP, Vol. 79, No. 3, pp. 948–955, 2011

РФП на основе липосом, содержащих Re-186 или Re-188, вводят после операции в ложе удаленной опухоли . Достигается локальное высокодозное облучение ложа опухоли (глубина для Re-186 - 2 мм, для Re-188 -5 мм). За счет миграции по путям лимфооттока облучаются зоны лимфогенного метастазирования (как при поиске сторожевого л/узла)

Local application of radiolabelled [Y-90] or [Bi-213] DOTAGA-substance P



Adrian Merlo MD

Prof of Neurosurgery University of Basel

Head of Neurosurgery Sonnenhof Clinic Berne

President of Swiss Society of Neurosurgery