

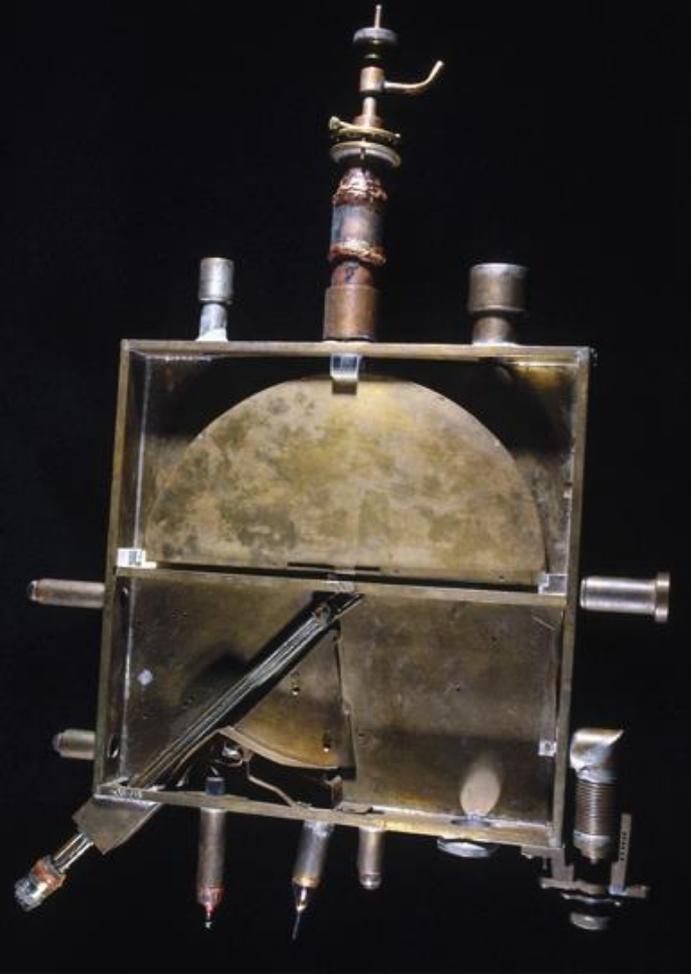
Возможности эндорадиотерапии в онкологии и гематологии

Алиев Рамиз Автандилович
НИЦ "Курчатовский институт"

Этапы развития

- Хевеши: метод радиоактивных индикаторов, 1911
- Эрнест Лоуренс, циклотрон, 1930
- David Smithers, успешное лечение карциномы щитовидной железы, 1949
- Walter Tucker and Margaret Greene, генератор технеция-99m, 1958
- Ido, 18F-FDG, 1978

Лоуренс, 1931



Ядерная медицина

Диагностика

Тераностика

Терапия

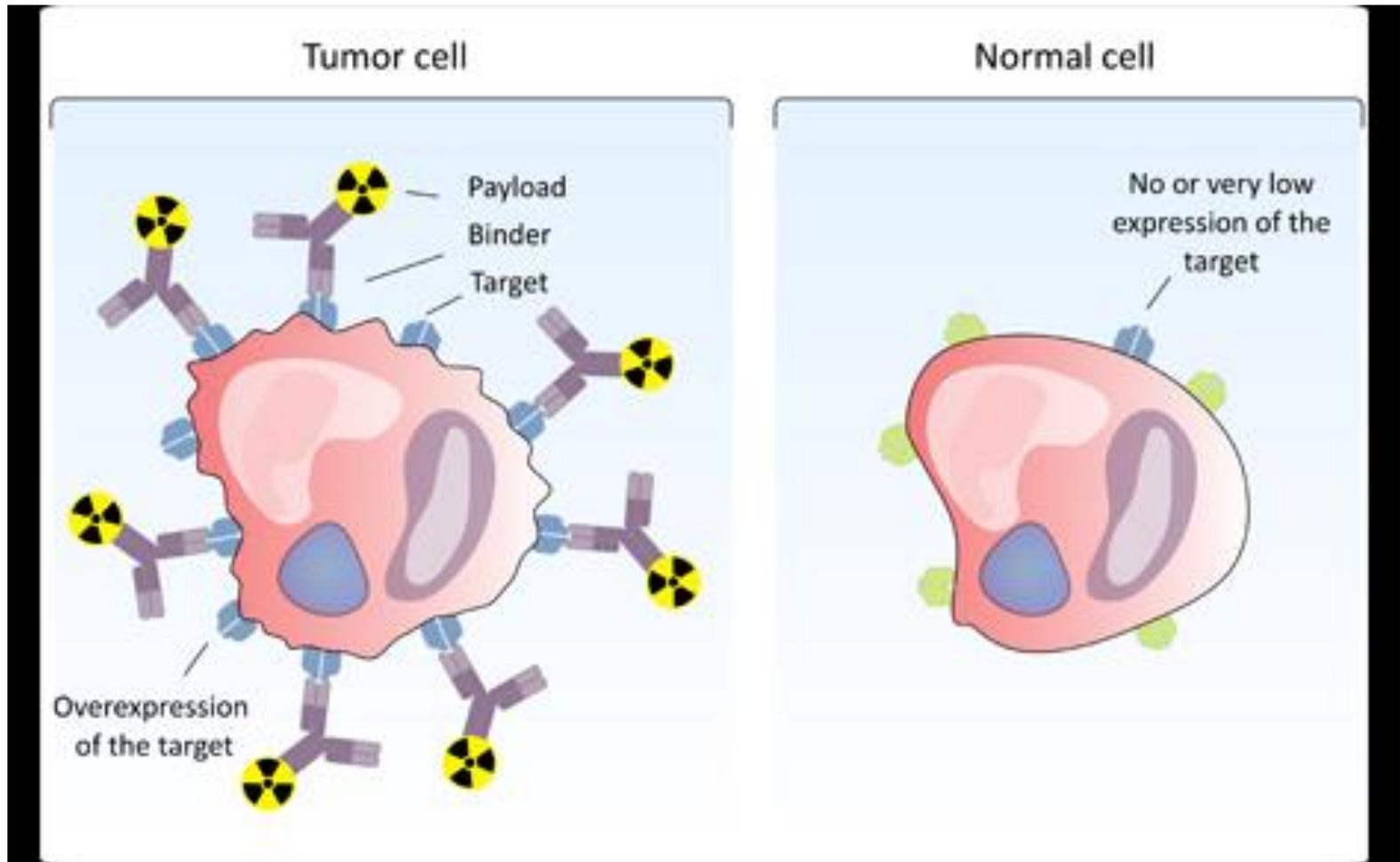
ПЭТ

ОФЭКТ

Пептидная
таргетная терапия

Радиоиммунотерап
ия

Мишенная терапия/диагностика

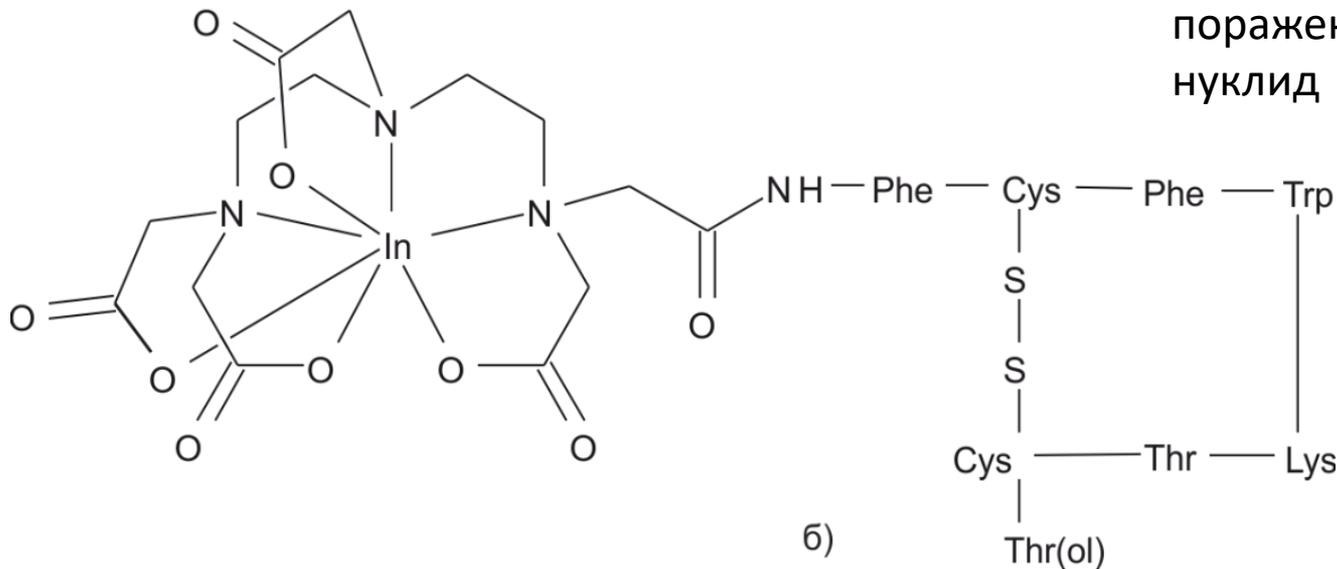


Мишечная терапия/диагностика



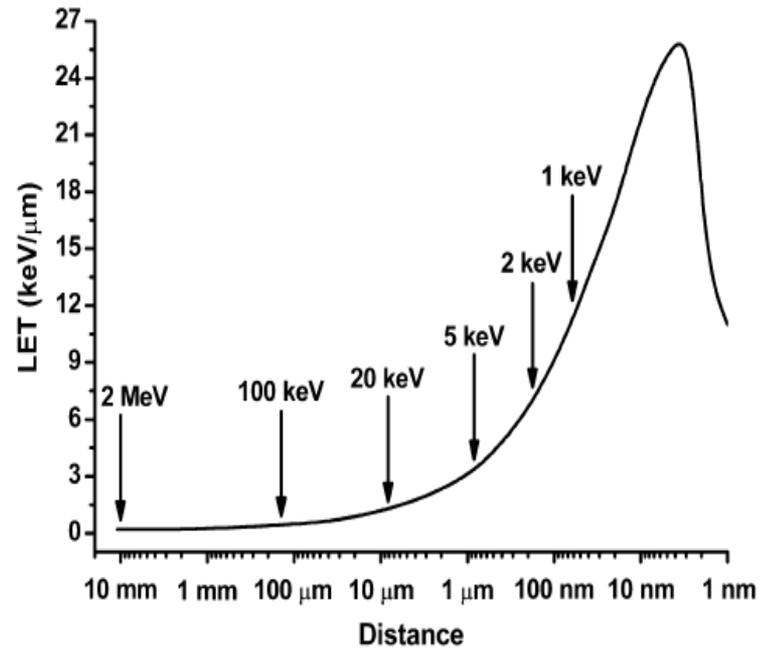
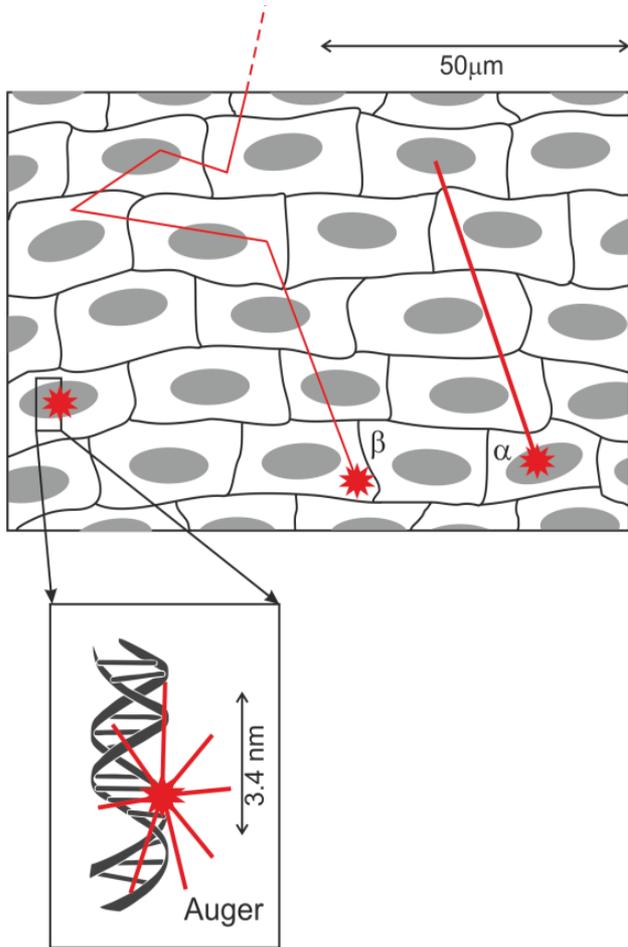
а)

За адресную доставку
отвечает вектор,
за связывание – хелатор, за
поражение/визуализацию –
нуклид



Важна удельная активность!

Пробег частиц в биологической ткани (1)



A. I. Kassis. Int. J. Radiat. Biol., 2004, 80, 789–803

Требования к нуклидам-кандидатам для эндорадиотерапии

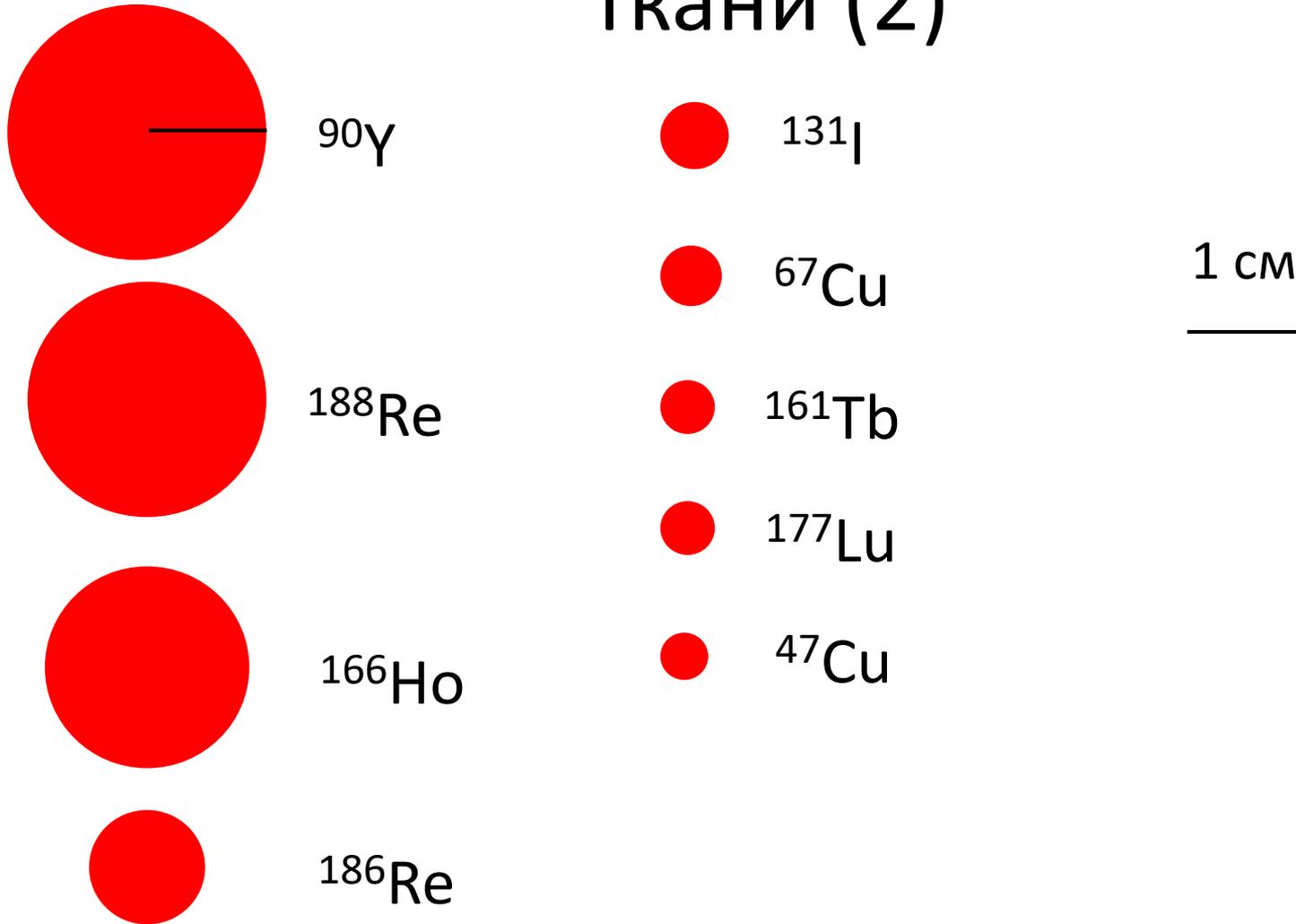
- Период полураспада – от 1 ч до ~10 сут
- Корпускулярное излучение: β -частицы, конверсионные электроны, Оже-электроны, α -частиц
- Соответствие пробега частиц размеру мишени
- Сопутствующее γ -излучение ($E \sim 100-300$ кэВ) для визуализации
- Подходящие химические свойства для получения устойчивых *in vivo* молекул РФП

Основные терапевтические радионуклиды:

β -излучатели

Нуклид	$T_{1/2}$	Излучение	Основной метод получения	Комментарий
^{177}Lu	6,7 сут	β^- , γ	$^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$	Доступен
^{131}I	8 сут	β^- , γ	$^{130}\text{Te}(n,\gamma)^{131}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I}$	Доступен
^{90}Y	64 ч	β^-	$^{235}\text{U}(n,f)^{90}\text{Sr}$, генератор $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	Доступен
^{188}Re	17.0 ч	β^- , γ	$^{188}\text{W}(\beta)^{188}\text{Re}$	Доступен
^{186}Re	3.8 сут	β^- , γ		Доступен
^{166}Ho	28.8 ч	β^- , γ		Малодоступен
^{67}Cu	61.9 ч	β^- , γ	$^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$	Малодоступен
^{47}Sc	80.4 ч	β^- , γ	$^{48}\text{Ti}(\gamma,p)^{47}\text{Sc}$	Малодоступен
^{161}Tb	6.9 сут	β^- , γ	$^{159}\text{Gd}(n,\gamma)^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd}(\beta)^{161}\text{Tb}$	В перспективе доступен

Пробег β -частиц в биологической ткани (2)



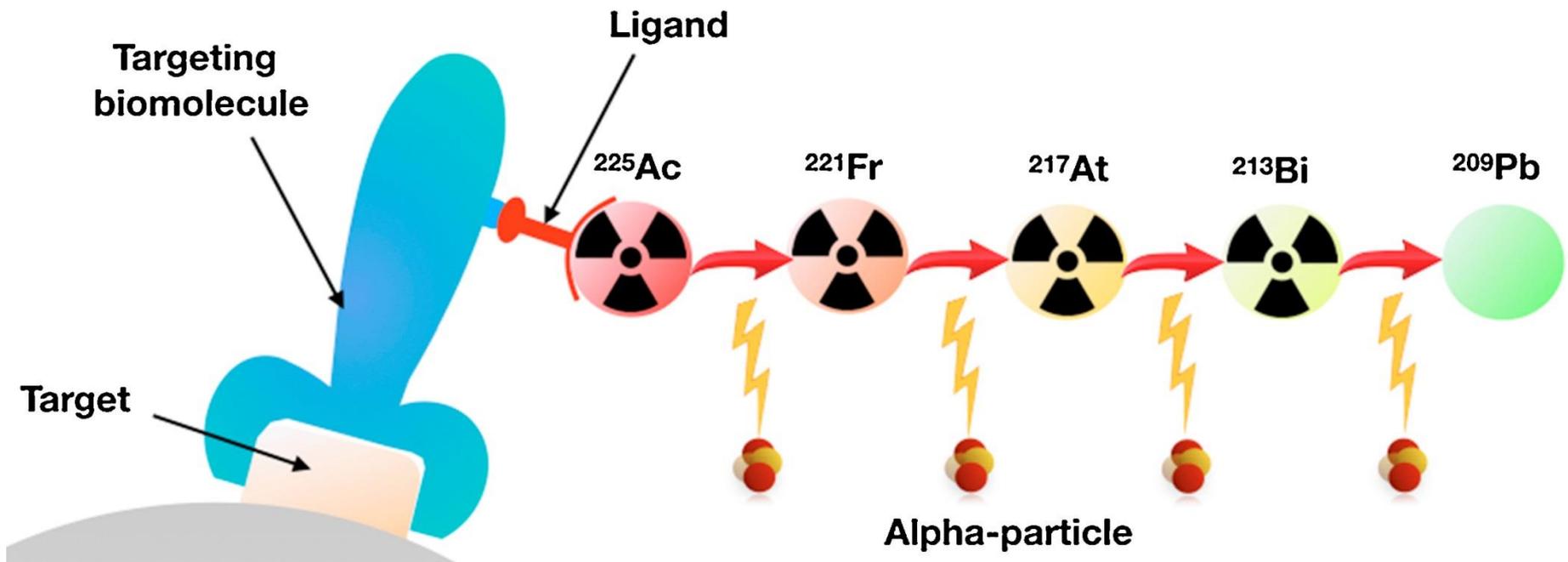
Не только β -излучатели

Создание новых векторов расширяет круг потенциальных радионуклидов, т.к. открывает возможность использования Оже- и конверсионных электронов с малым пробегом (от нм)

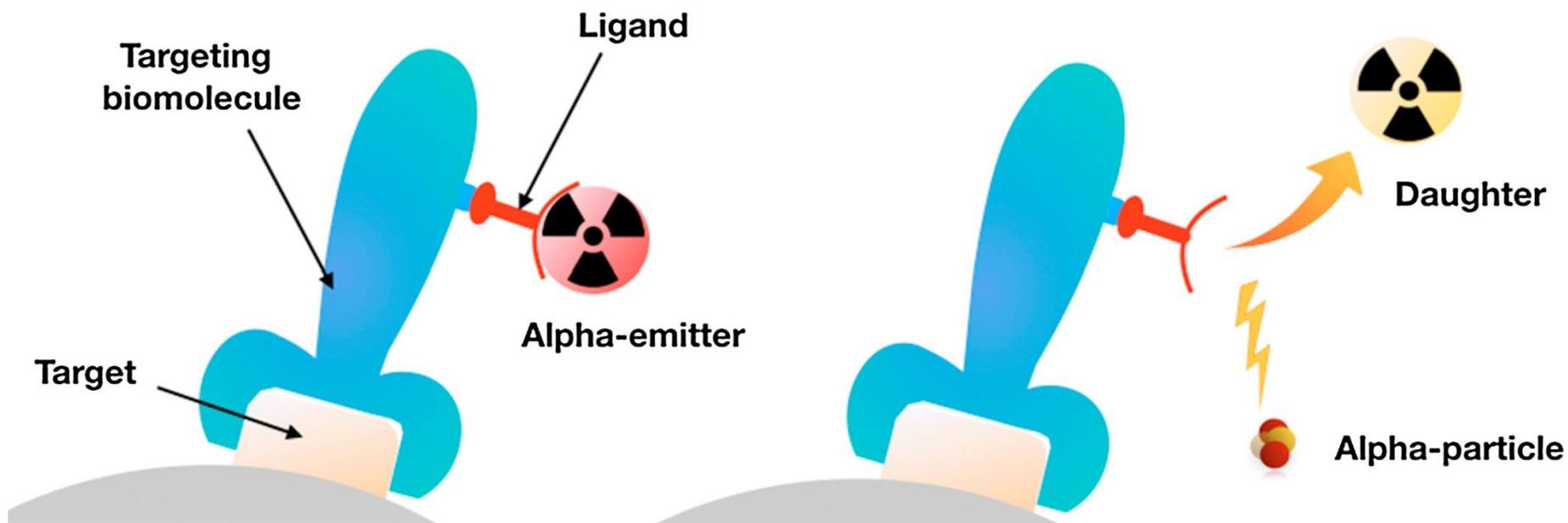
Основные терапевтические радионуклиды: α -излучатели

Нуклид	$T_{1/2}$	Основной метод получения	Комментарий
^{223}Ra	11,4 сут	$^{227}\text{Ac} \rightarrow ^{223}\text{Ra}$	Доступен
^{227}Th	18,7 сут	$^{227}\text{Ac} \rightarrow ^{227}\text{Th}$	Доступен
^{225}Ac	10 сут	$^{229}\text{Th} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$	Малодоступен
^{213}Bi	45,6 мин	$^{225}\text{Ac} \rightarrow ^{213}\text{Bi}$	Малодоступен
^{212}Bi	60,6 мин	$^{228}\text{Th} \rightarrow ^{212}\text{Bi}$	Малодоступен
^{211}At	7,2 ч	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$	Доступен

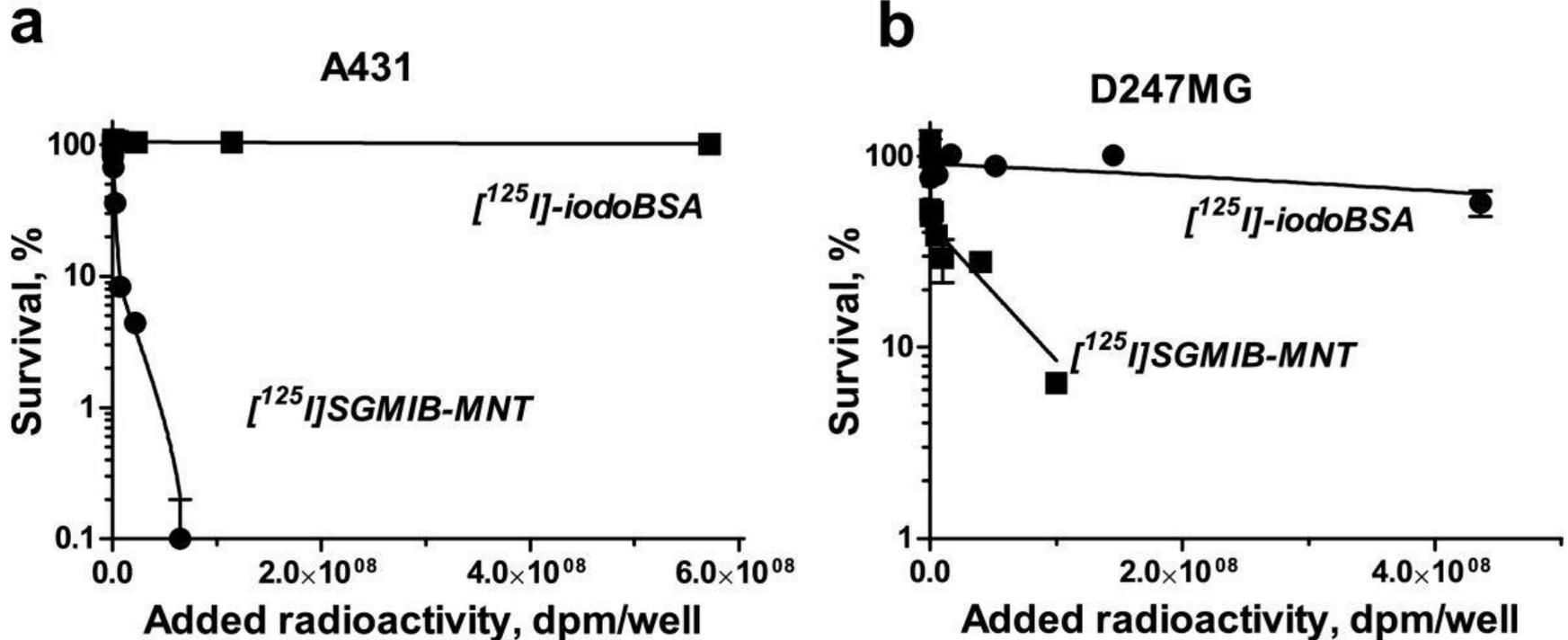
Актиний-225: сразу 4 α -частицы



Эффект отдачи – нерешенная проблема α -радиотерапии



Оже-эмиттеры: прорыв в ядерной медицине?



Цитотоксичность: карцинома и глиома

T.A. Slastnikova, E. Koumarianou, A.A. Rosenkranz, G. Vaidyanathan, T.N. Lupanova, A.S. Sobolev, M.R. Zalutsky. EJNMMI research, 2, 1 (2012)

Основные терапевтические радионуклиды: Оже- и конверсионные электроны

Нуклид	$T_{1/2}$	Основной метод получения	Комментарий
^{67}Ga	3,26 сут	$^{67}\text{Zn}(p,n)^{67}\text{Ga}$	доступен
^{111}In	2,8 сут	$^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$ / $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$ / $^{\text{nat}}\text{Ag}(\alpha,xn)^{111}\text{In}$	доступен
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6 ч	$^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$	доступен
^{119}Sb	1.59 сут	$^{119}\text{Sn}(p,n)^{119}\text{Sb}$	В перспективе доступен
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	13.6 сут	$^{\text{nat}}\text{Sb}(p,x)^{117\text{m}}\text{Sn}$	малодоступен
^{123}I	13.27 ч	$^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ $^{124}\text{Xe}(p,pn)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$	доступен
$^{193\text{m}}\text{Pt}$	4.33 сут.	$^{192}\text{Os}(\alpha,3n)^{193\text{m}}\text{Pt}$	малодоступен
$^{195\text{m}}\text{Pt}$	4.02 сут.	$^{192}\text{Os}(\alpha,n)^{195\text{m}}\text{Pt}$	малодоступен
^{201}Tl	3.04 сут.	$^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl}$	доступен
^{203}Pb	2.16 сут.	$^{205}\text{Tl}(p,3n)^{203}\text{Pb}$	В перспективе доступен
^{167}Tm	9.25 сут.	$^{167}\text{Er}(p,n)^{167}\text{Tm}$	В перспективе доступен

Методы использования / Типы векторов

Без вектора

$^{131}\text{I-NaI}$, $^{223}\text{RaCl}_2$ (Xofigo)

Небольшие молекулы

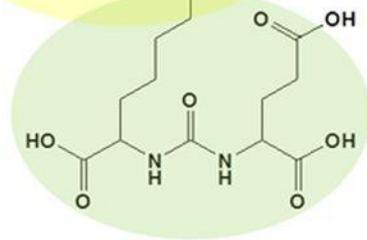
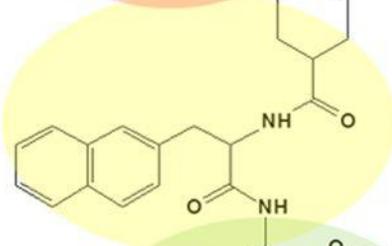
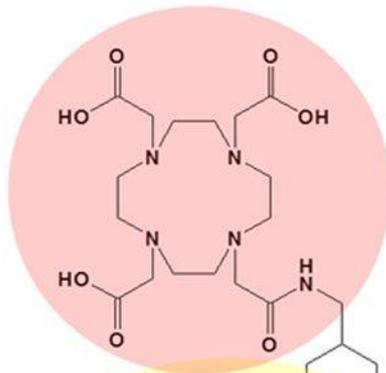
**$^{131}\text{I-MIBG}$, $^{211}\text{At-MABG}$,
 $^{64}\text{Cu-ATSM}$, $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$**

Пептиды

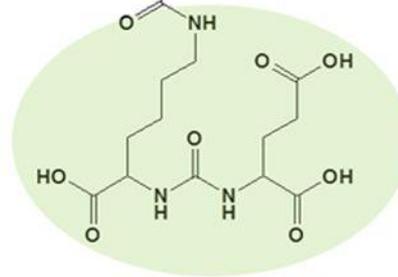
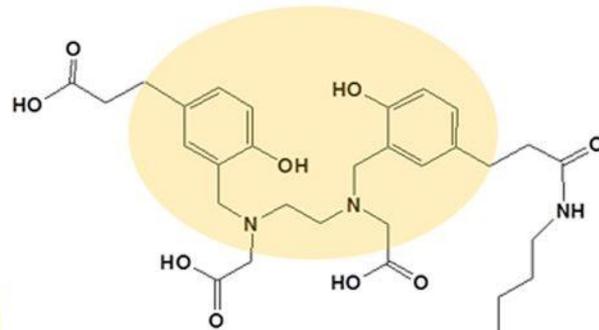
Lutathera $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$

Антитела

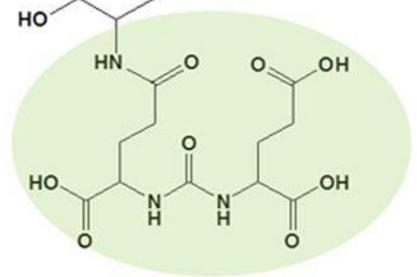
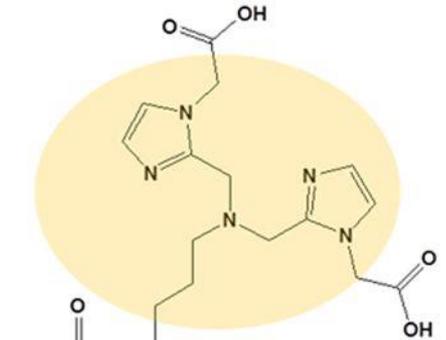
**$^{90}\text{Y-Zevalin}$, $^{177}\text{Lu-ATL101}$, $^{212}\text{Pb-}$
Trastuzumab**



PSMA-617

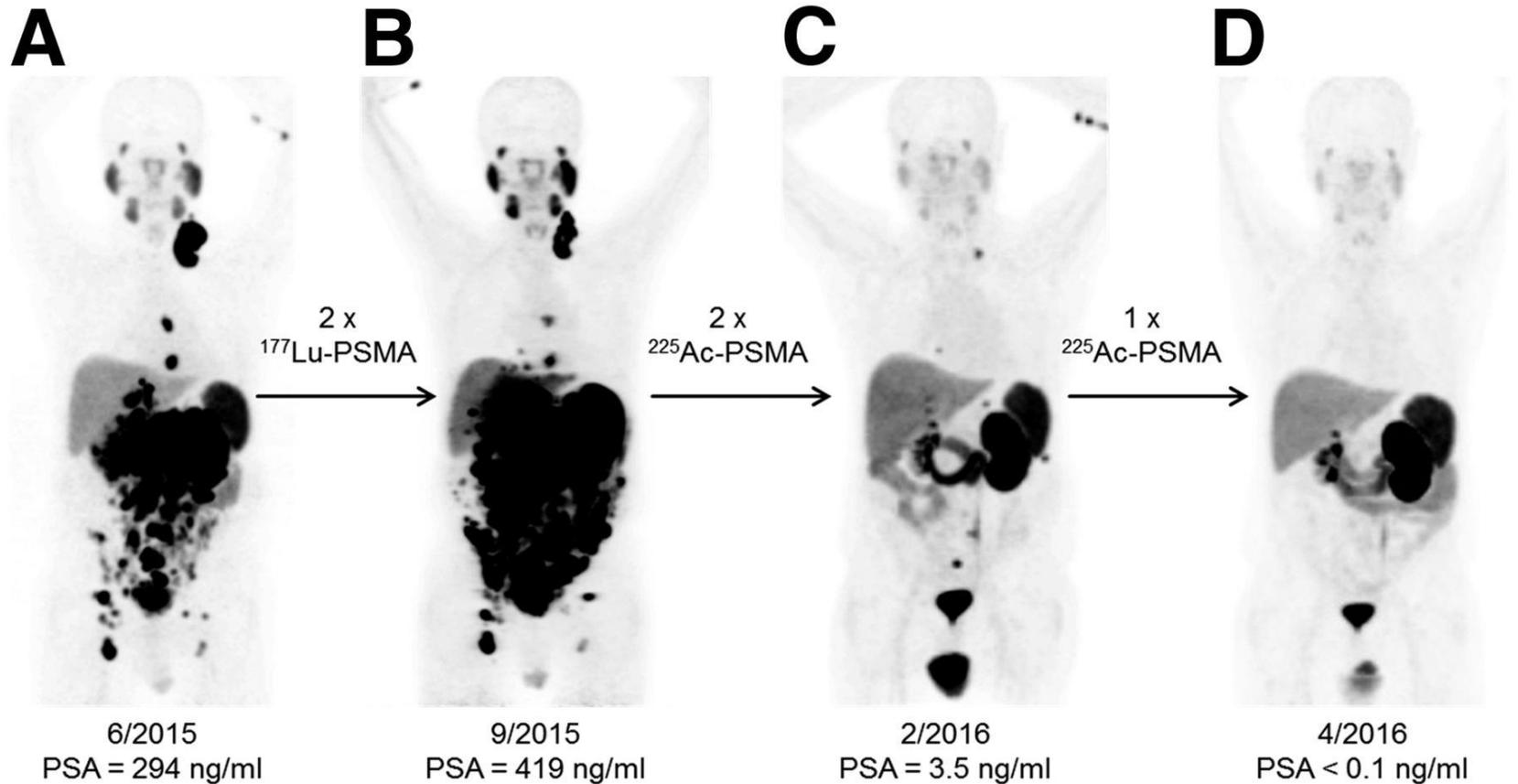


PSMA-11



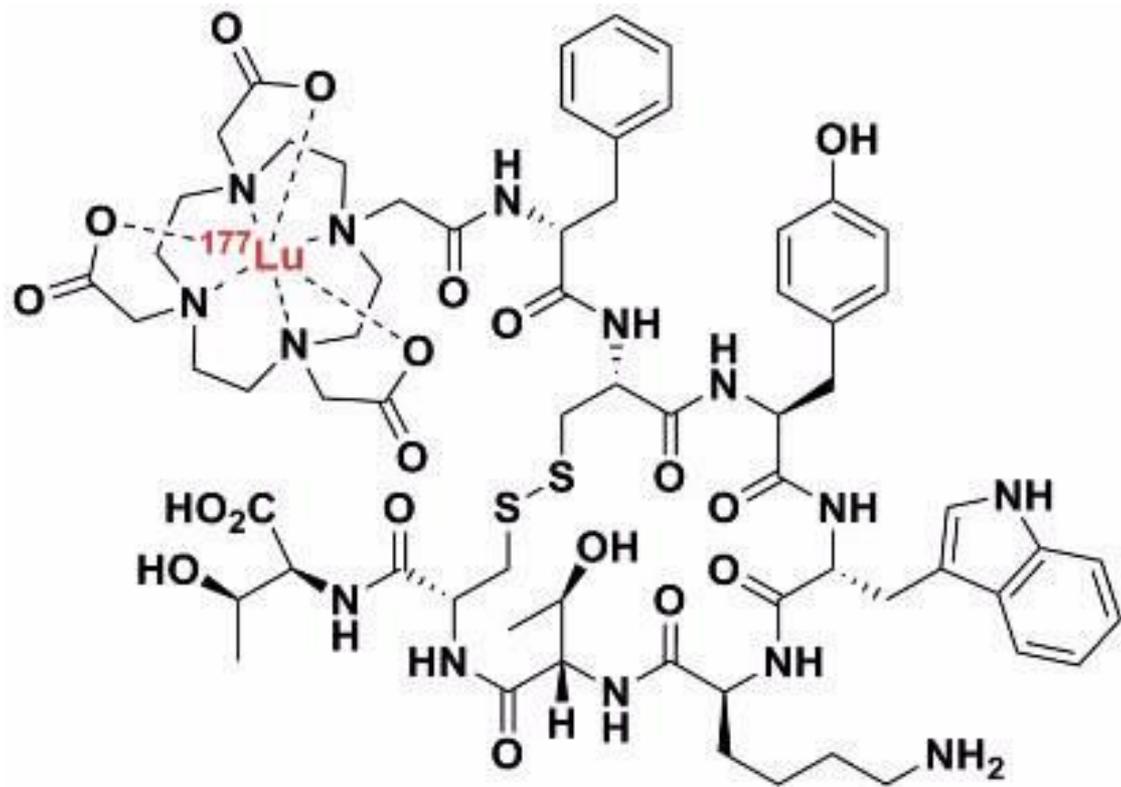
MIP-1427

PSMA equals enzyme glutamate carboxypeptidase II. Its proteolytic domain can be targeted with Glu-urea motif (green). Clemens Kratochwil et al. J Nucl Med 2016;57:1170-1176



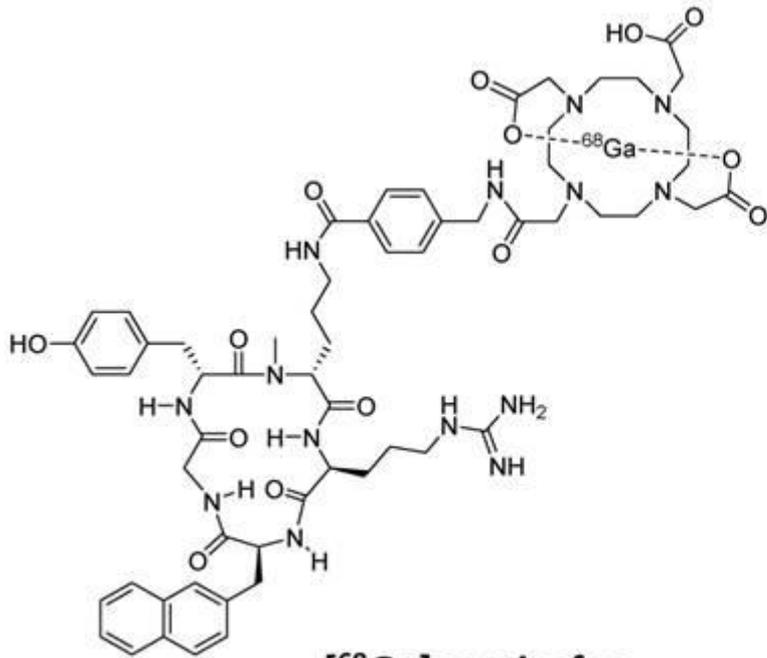
68Ga-PSMA-11 PET/CT scans of patient B. In comparison to initial tumor spread (A), restaging after 2 cycles of β -emitting $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ presented progression (B). Clemens Kratochwil et al. J Nucl Med 2016;57:1941-1944

Препараты на основе пептидов: Lutathera

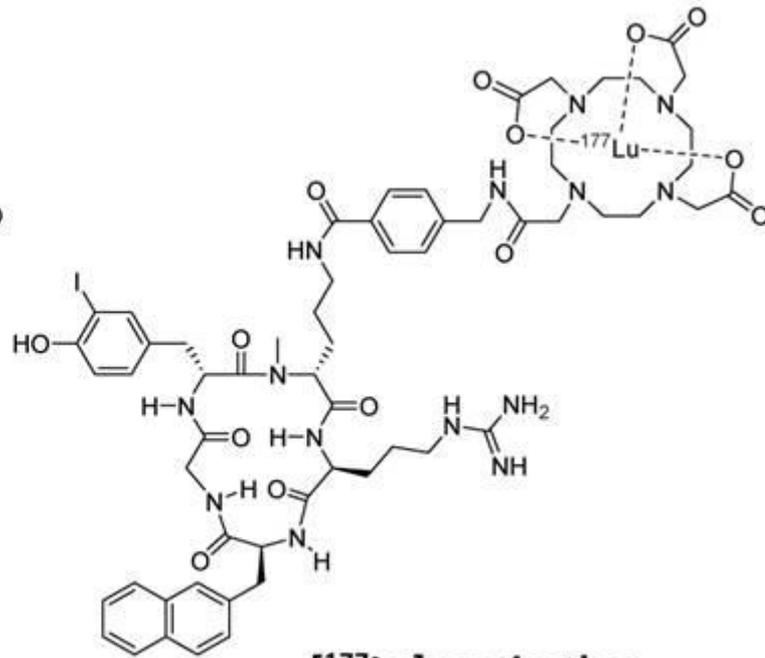


В январе 2018 Novartis получила разрешение от FDA

Хемокиновые рецепторы CXCR-4

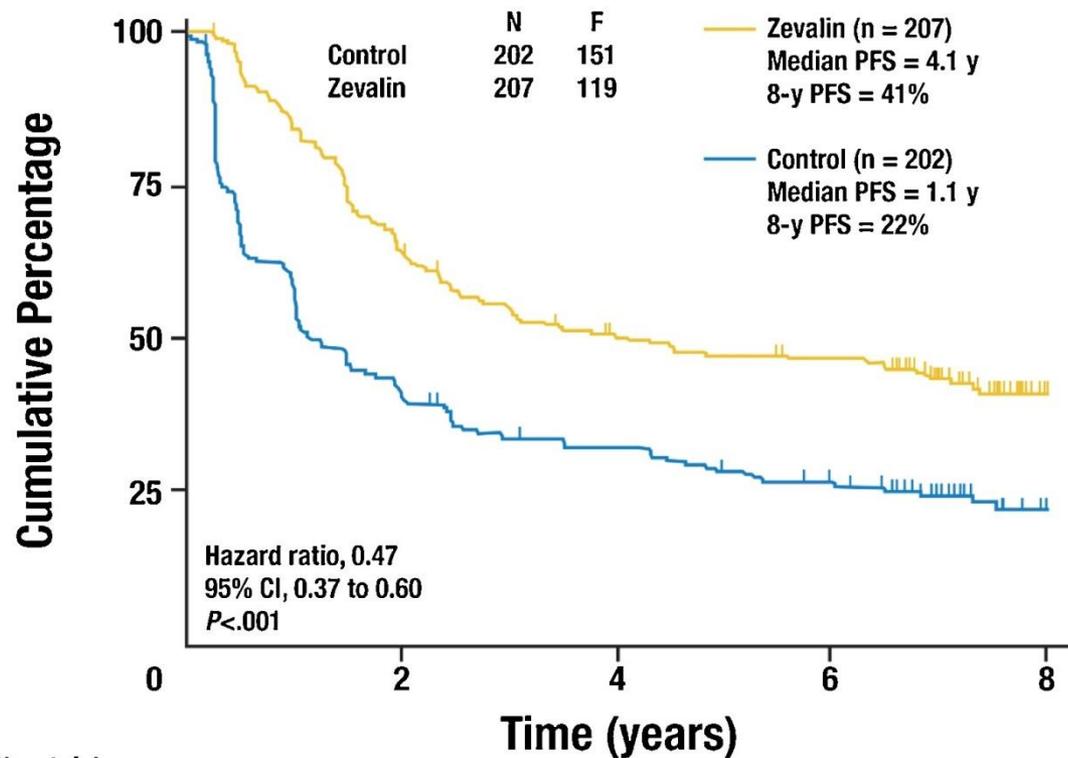


[⁶⁸Ga]pentixafor



[¹⁷⁷Lu]pentixather

Радиоиммунотерапия: ^{90}Y -ДТРА-Ибритумомаб (Зевалин) против НХЛ



No. at risk		0	2	4	6	8
Control	202		81	62	48	16
Zevalin	207		132	98	89	24

Терапевтические РФП в клинической практике

Заболевание	Препарат	Нуклид
Рак щитовидной железы	Na ¹³¹ I	¹³¹ I
Костные метастазы при раке простаты	²²³ RaCl ₂	²²³ Ra
Нейробластома	¹³¹ I-MIBG	¹³¹ I
В-клеточная НХЛ	⁹⁰ Y ibritumomab tiuxetan	⁹⁰ Y
Метастазирующие нейроэндокринные опухоли	⁹⁰ Y-DOTATOC ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	⁹⁰ Y ¹⁷⁷ Lu

Некоторые доклинические исследования препаратов для РИТ с 2010 по 2017

Мишень	Радионуклид	Заболевание
hK2, TROP-2, PSMA	^{177}Lu	Prostate cancer
CD138	^{213}Bi	Ovarian carcinoma
HER2	^{177}Lu	Ovarian carcinoma
GPA33	$^{177}\text{Lu}/^{86}\text{Y}$	Colorectal cancer
CD138	^{131}I	Breast carcinoma
HER2	^{227}Th	Breast carcinoma
EGFR	^{177}Lu	Epidermoid carcinoma
TfR	^{90}Y	Pancreatic cancer
PD-L1	^{111}In	Breast carcinoma

Новые препараты

- Препараты ^{90}Y -Zevalin и ^{131}I -Веххар провалились по причине неудачного маркетинга и конкуренции с химиотерапией, несмотря на обнадеживающие результаты
- Хофиго, напротив – пример удачно маркетинга, в то же время эффективность его переоценена
- Lutathera – обещает резкий рост рынка РФП

Выводы

- Препараты на основе ^{177}Lu в ближайшем будущем станут основой эндорадиотерапии, вытеснив ^{131}I и ^{90}Y .
- Радиоиммунотерапия эффективна для гематологических заболеваний и менее эффективна для солидных опухолей
- В ближайшем будущем маловероятно появление препаратов для α -радиотерапии, кроме, возможно ^{212}Pb -Trastuzumab
- В отдаленной перспективе можно ожидать появления препаратов на основе α -излучателей (^{211}At , ^{227}Th , ^{225}Ac) и Оже-эмиттеров.