



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



# Институт ядерной медицины

Химки, Московская область, кв. Клязьма



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

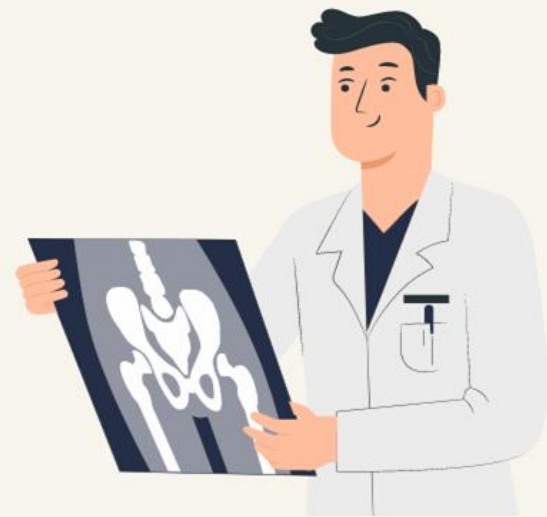


# Современные возможности радионуклидной терапии в онкологии

Радионуклидная терапия является особым видом лучевой терапии. Она заключается в использовании вводимых в организм пациента (перорально, внутривенно, внутрисполостным или внутритканевым способом) радиофармпрепаратов (РФП), которые воздействуют непосредственно на патологические очаги. Селективное и целенаправленное воздействие является основным преимуществом РНТ. Адресная доставка РФП позволяет формировать в очагах очень высокие поглощённые дозы (до нескольких сотен Гр) при минимальном повреждении нормальных тканей и незначительных побочных эффектах.



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



# Виды РНТ по способу введения РФП



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



## Системная РНТ

Радиоiodтерапия при раке ЩЖ и тиреотоксикозе


РНТ при метастазах в кости

Радиоиммунотерапия при лимфомах

Радиопептидная терапия при нейроэндокринных опухолях

Радионуклидная терапия мечеными моноклональными антителами

## • Регионарная

 Радиоэмболизации при первичном и метастатическом раке печени и др.опухолях

## • Локальная

 Внутрисуставные введения, внутривенные введения

\*Брахитерапия микроисточниками

## Принципы направленности терапии

**Туморотропная направленность – т.е. воздействие РФП непосредственно на опухолевые клетки путем связывания с ними и/или внедрения в них (радиотаргетная терапия - максимально адресная)**



**ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ**

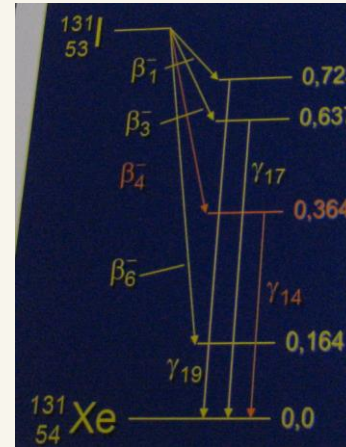
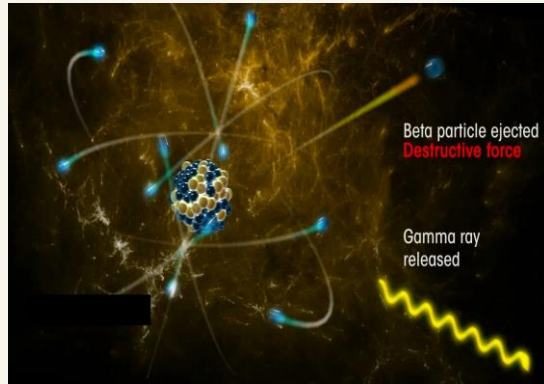


**Метаболическая направленность – т.е. включение РФП в метаболический процесс, воздействие, как правило, на микроокружение опухоли (радиометаболическая терапия – относительно адресная)**

## Стратегии терапии

**«Удар(ы) на уничтожение» - цель: уничтожить опухоль максимально интенсивными воздействиями, т.е. мало циклов большими активностями («СПРИНТ -стратегия»)**

**«Останавливающие, но не уничтожающие удары» - цель: продлить жизнь пациента в условиях замедления развития опухоли (метастазов) путем максимально растянутого во времени воздействия, т.е. много циклов терапии малыми активностями («МАРАФОН - стратегия»)**



Применение  $^{131}\text{I}$  обеспечивается, особенностями радиофармакокинетики в организме человека и физическими свойствами.  $^{131}\text{I}$  имеет период полураспада 8,04 дня с испусканием сложного спектра  $\beta^-$  и  $\gamma$ -излучения. Основной вклад в терапевтический эффект даёт  $\beta^-$ -излучение с максимальной энергией 606 кэВ, выходом в 89,2% при пробеге частиц в тканях ЩЖ на расстояние от 0,5 до 3мм. Присутствие  $\gamma$ -квантов используется для дозиметрического контроля и получения информации о распределении  $^{131}\text{I}$  в организме на СВТ

# Цель радиойодтерапии:



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



Разрушение резидуальной тироидной ткани и опухоли, при невозможности удалить их оперативным путем, для удаления субстрата, продуцирующего тиреоглобулин, определение которого в дальнейшем наблюдении позволяет рассматривать его в качестве опухолевого маркера.

Обнаружение и последующая девитализация метастазов рака щитовидной железы как регионарных, так и отдаленных, в том числе не выявляемых при рентгенологических методах обследования

# Абсолютные показания к радиойодтерапии:



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



- **Неполное удаление опухоли - циторедукция**
- **Метастазы в лимфатические узлы шеи**
- **Отдаленные метастазы**
- **Полное удаление опухоли с высоким риском рецидива : опухоль T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>**
  - **прорастание опухолью капсулы железы**
  - **удаленные метастазы в лимфатические узлы**



# Оценка результатов проводимого лечения

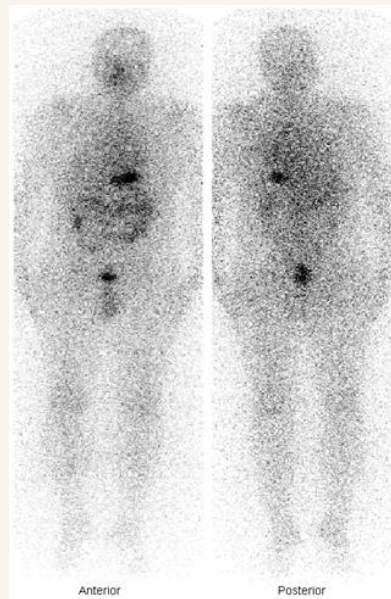
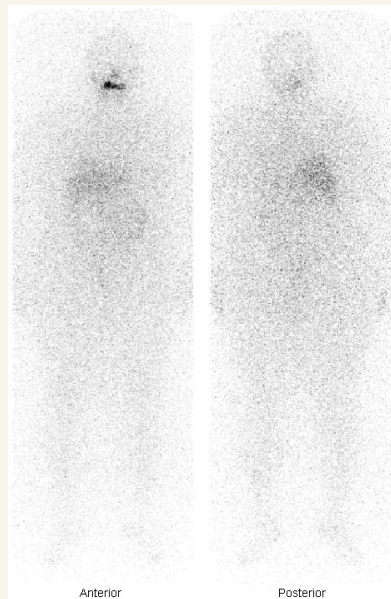


ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



## КРИТЕРИИ УСПЕШНОЙ АБЛЯЦИИ:

- Неопределяемый уровень стимулированных ТГ и Ат к ТГ
- Отсутствие данных за продолжение или рецидив опухоли по данным рутинных исследований
- Отсутствие радиойодпозитивных изменений на СВТ



# Основные принципы радионуклидной терапии при метастазах в кости



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



- Радиофармпрепарат избирательно накапливается в костной системе, преимущественно в зонах патологически усиленного минерального метаболизма (метастазы, очаги воспаления, переломы)
- Препарат транспортирует в патологические очаги радионуклид, входящий в его состав
- Радионуклид фиксируется в вышеуказанных очагах и воздействует на них своим излучением. Производится непрерывное облучение на молекулярно-клеточном уровне.
- Незафиксированная в очагах часть радиоактивного препарата выводится из организма, как правило, через мочевыводящую систему (радий – преимущественно через кишечник)

# Показания к проведению радионуклидной терапии при метастазах в кости



## Показания, как правило, и не зависят от локализации первичной опухоли

- Множественные метастазы в кости (3 и более очагов), подтвержденные данными остеосцинтиграфии  
Наличие молекулярно-метаболической мишени обязательно
- Прогрессирование (усиление болевого синдрома, появление новых метастатических очагов, рост уровня ЩФ, кальция в крови)
- \*\*Болевой синдром (\*\*Ранее был основным показанием, в настоящее время он перестал быть обязательным условием)

# Противопоказания к проведению радионуклидной терапии при метастазах в кости



- Неудовлетворительные и/или нестабильные показатели крови (как правило: гемоглобин менее 90 г/л, тромбоциты менее 100 тыс/мкл, лейкоциты менее 2,5 тыс/мкл) Допускается отклонение от указанных параметров при использовании дихлорида  $^{223}\text{Ra}$  при повторных введениях, а также в особых клинических ситуациях, когда применение РНТ обосновано, несмотря на риски
- Выраженные нарушения функции печени и почек (уровни АЛТ и АСТ более 2,5 верхних границ норм (ВГН), креатинина более 2-х ВГН)
- Одновременное применение массивной цитотоксической терапии
- Тяжелое общее состояние, статус активности по Карновскому ниже 60, прогноз выживания менее 2 мес. Неспособность к самообслуживанию
- Необходимость оказания срочной медицинской помощи в связи с любыми острыми состояниями и обострениями хронических состояний
- Короткая ожидаемая продолжительность жизни
- Тяжелая коагулопатия
- Синдром сдавления спинного мозга
- Прогрессирующее развитие внекостных метастазов
- Беременность, лактация

# Терапевтические РФП для лечения костного метастазирования в России



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



РФП	$T_{1/2}$ (Сут)	Активность	$\gamma$ -излучение
$^{89}\text{Sr}$ -хлорид	Долгоживущий 50 суток	150 МБк	нет
$^{153}\text{Sm}$ - Оксабифор	Короткоживущий 47 часов	37 МБк/кг	есть
<b>Новые РФП</b>			
$^{188}\text{Re}$ - Фосфорен	Короткоживущий 17 часов	35 МБк/кг	есть
$^{188}\text{Re}$ - Золерен		45-55 МБк/кг	есть
$^{223}\text{Ra}$ -хлорид	11 суток	55 кБк/кг	следы

# Хлорид стронция, $^{89}\text{SrCl}_2$ : особенности



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

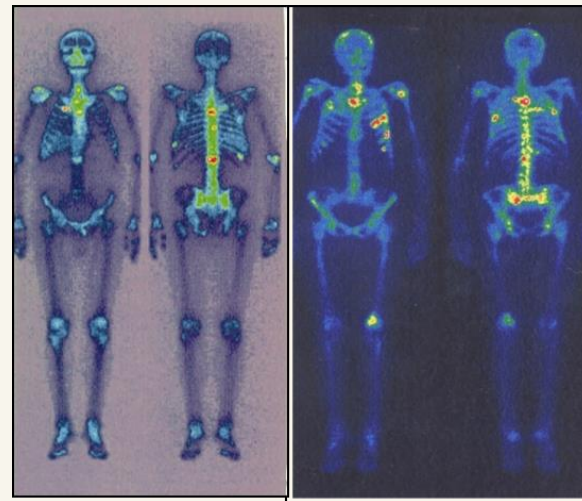


## Преимущества

- Длительный период полураспада (50,5 сут): удобно перевозить и хранить (годность 1 мес)
- Нет гамма-излучения: простота защиты
- Высокая энергия бета излучения: эффективность
- Удобство применения (амбулаторно, болюсное в/венное введение)
- Фиксированная дозировка
- Экономические преимущества (самый недорогой)

## Методика

Метод терапии заключается во внутривенном введении раствора радиофармпрепарата. Рекомендовано стандартная активность для однократного введения 150 МБк. Процедура проводится в специально оборудованном процедурном кабинете или палате.



Сцинтиграфия больных, наиболее подходящих для лечения  $^{89}\text{SrCl}_2$  (до 10 очагов по рекомендациям МАГАТЭ 2007, без выраженного болевого синдрома)

# Самарий оксабифор, $^{153}\text{Sm}$



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

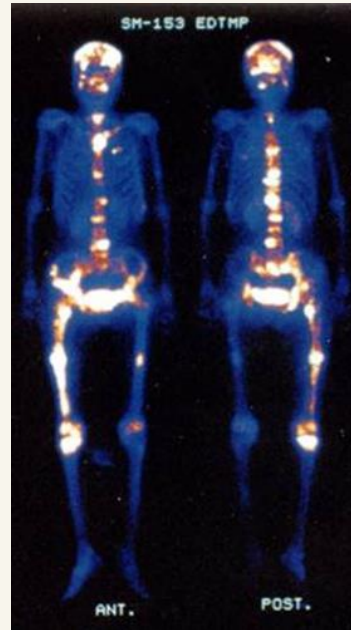
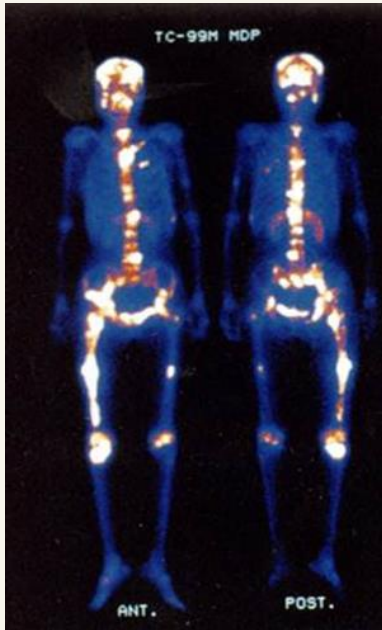


## Тераностика:

- диагностика с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефором
- терапия  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифором

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефор

$^{153}\text{Sm}$ -оксабифор



## Преимущество

- Быстрое обезболивание
- Возможность визуализации
- Наличие тераностик-пары
- Безопасен при обширном поражении скелета
- Предсказуемые побочные эффекты
- Период восстановления 5-9 недель
- Индивидуальная дозировка 0,5-1,5 мКи/кг
- Удобство комбинации с другими методами лечения

## Методика

Метод заключается во внутривенном введении раствора препарата. Расчет вводимой активности производится индивидуально из расчета 1 мКи/кг массы тела (37 МБк /кг)

# $^{223}\text{Ra}$ -хлорид



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



## Показания к применению:

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием подтвержденных висцеральных метастазов.

## Методика:

Препарат предназначен для внутривенного введения. Активная доза составляет 55 кБк/кг. Назначается 6 инъекций препарата с интервалами в 4 недели.





# Ведение пациента с мКРРПЖ: возможные варианты



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



# Терапевтическое окно для назначения препарата Ксофиго пациентам с мКРРПЖ<sup>1, 2, 3, 4</sup>



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



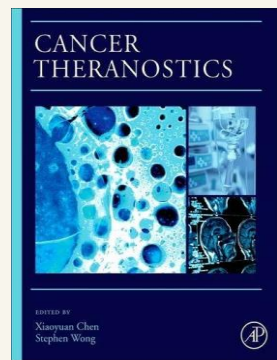
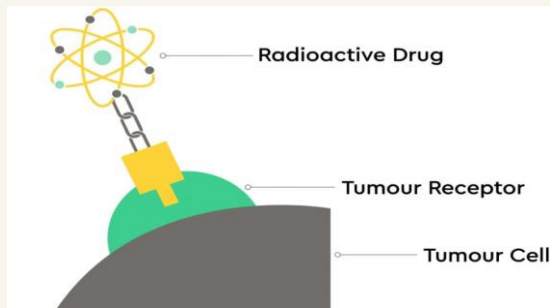
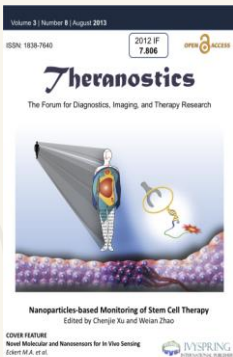
# Кто получит максимальный выигрыш от терапии $^{223}\text{Ra}$



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



- **Больные мКРРПЖ M1b**
  - $\geq 6$  метастазов в кости
  - Нет висцеральных метастазов (в т.ч. в л/узлы)
  - ECOG 0-1
  - Допустимо предшествующее проведение терапии доцетакселом или ИАС в 1 линии
  - Со снижением ЩФ к 12 неделе терапии
  - Получившие  $\geq 5$  инъекций



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



**Тераностика** (англ. *theranostics*) [греч. *thera(peia)* — забота, уход, лечение и *(diag)nostikos* — способный распознавать] — новый подход к использованию фармацевтических композиций, заключающийся в комплексном решении терапевтических и диагностических проблем путём применения препаратов, которые могут являться одновременно средством диагностики и терапевтическим агентом.



**Тераностика (theranostics)** [греч. *thera(peia)* — забота, уход, лечение и *(diag)nostikos* — способный распознавать] — новый подход фармацевтических компаний, заключающийся в комплексном решении диагностических и терапевтических задач путем создания лекарственных препаратов, позволяющих одновременно проводить диагностику и лечение соответствующего заболевания. Термин «Т. возник из сочетания слов «терапия» и «диагностика».

# Тераностика

## Таргетная молекулярная визуализация и терапия



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



Мы видим, что мы лечим. Мы лечим, что мы видим

### Конструкция РФП для визуализации и терапии



#### Цели

- Рецепторы в т. ч. **SSTR**
- Ферменты и ингибиторы в т.ч. PSMA

#### Молекулярная доставка

- Регуляторные пептиды (агонисты и антагонисты)
- Аминокислоты

# Тераностики и тераностик-пары



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



- **Естественные тканеспецифические агенты**

I-131, I-123 и др. изотопы йода в виде йодида Na (фактически таргетные агенты, специфичные к тиреоцитам)

Sr-89, Ra-223 – конкурентные аналоги  $Ca^{2+}$

P-32 – фосфат натрия

- **Синтезированные тканеспецифичные**

Радиолиганды (ПСМА и др..)

Агонисты и антагонисты соматостатиновых рецепторов

Аналоги гуанидина (MIBG....)

Меченые фосфонаты (ди..., тетра...)

Меченые моноклональные антитела

- **Условно неметаболизирующиеся препараты**

Радиоколлоиды, микросферы, макроагрегаты

## Тераностик-пары:

- Типичная тераностика:  $^{123}I$  –  $\gamma$  излучатель – диагностика  
 $^{131}I$  –  $\beta$  +  $\gamma$  излучатель – терапия
- 99mTc – технефор/153Sm – оксабифор
- 99mTc/ $^{188}Re$
- $^{68}Ga$  DOTATATE/TOC/NOC/ $^{177}Lu$  DOTATATE/TOC/NOC
- $^{90}Y$  DOTATATE/TOC/NOC/ $^{177}Lu$  DOTATATE/TOC/NOC
- $^{68}Ga$ / $^{177}Lu$  - ПСМА



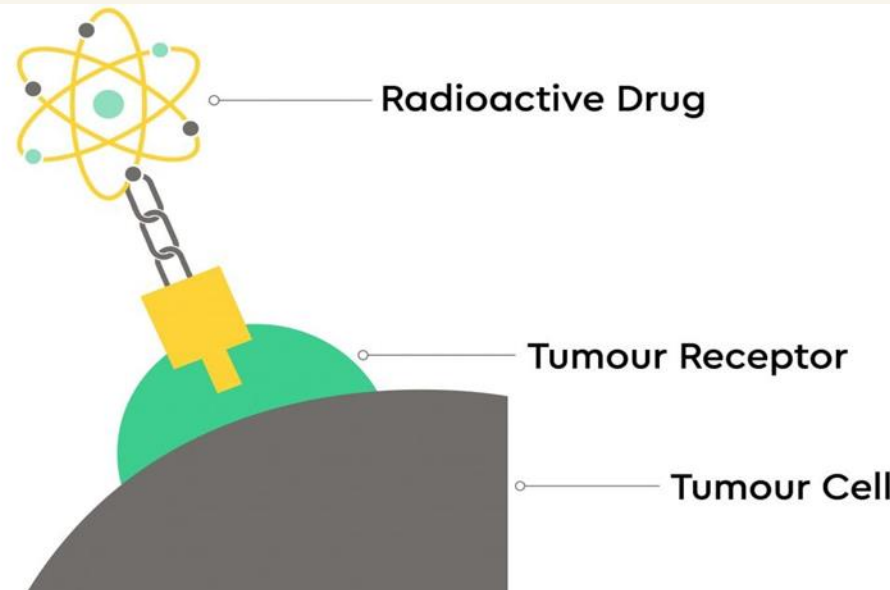
# Методы тераностики: обзор



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



1. PRRT . Терапия с  $^{177}\text{Lu}$  -DOTATA-TATE/ ТОС/НОС.
2. Терапия с  $^{177}\text{Lu}$ - ПСМА.
3. Перспективное направление:  
Радионуклидная терапия с Ac225-ПСМА (монотерапия или тандемная терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА).



# Пептиднорецепторная радионуклидная терапия (PRRT) при нейроэндокринных опухолях (НЭО)



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



87-92% НЭО имеют самотостатиновые 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.

Высокая эскпрессия SSR:

Опухоли симпатoadреналовой системы:

Феохромоцитома, нейробластома,

Ганглионеврома, парагангиома

Гастроэнтеропанкреатические опухоли;

Карциноиды, гастронома, гликома, виома

Медуллярный рак ЩЖ

Аденома гипофиза

Карцинома клеток Меркеля

Мелкоклеточный рак легкого

**РФП:  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC,  $^{90}\text{Y}$ -DOTATE,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATE,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC И др.**

В России этот метод РНТ сейчас отсутствует , но есть диагностика с Ga 68 - DOTATE



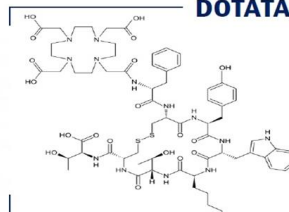
# Тераностика с $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (PRRT)

$^{177}\text{Lu}$

$\beta$ - и  $\gamma$ -излучающий радионуклид  
 $T_{1/2} = 159,5$  ч (6,65 сут)  
Энергия  $\beta$ -макс = **488 кэВ** (78,6%)  
Максимальная проникающая  
способность в тканях = **1,7 мм**



**DOTATATE**



$^{68}\text{Ga}$ -

$\beta^+$  (позитрон)

DOTATATE/ТОС/НОС

ПЭТ

$^{90}\text{Y}$ -

$\beta^-$

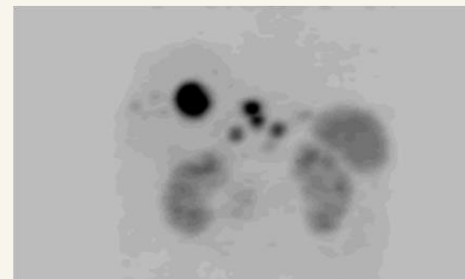
DOTATATE/ТОС/НОС

терапия

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

DOTATATE/ТОС/НОС

$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE ПЭТ



метастатическая  
гастронома

# Радиотаргетная ПСМА терапия при метастатическом раке простаты



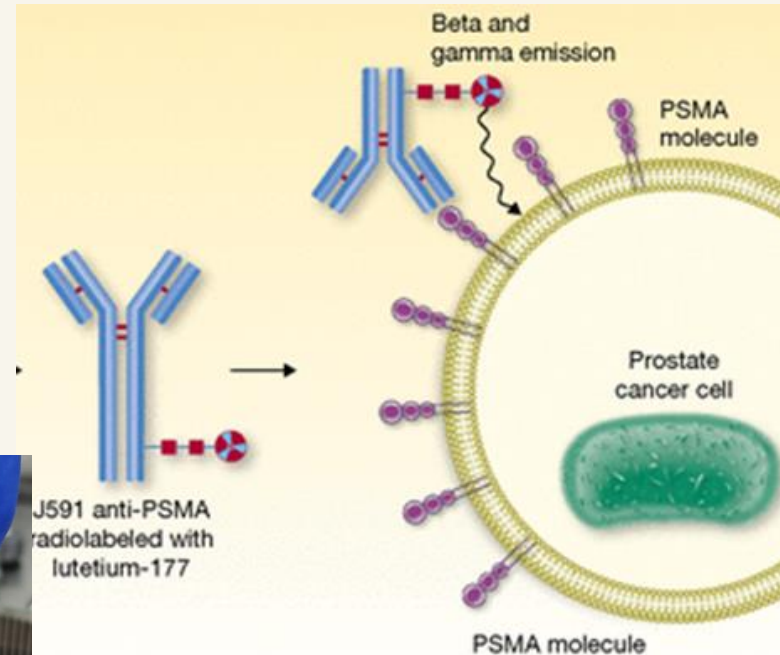
ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



## Тераностик пара $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -ПСМА

### Показания:

- наличие кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы (КРРПЖ)
- прогресс после последней системной терапии
- следующие предшествующие терапии были проведены до Lu177-ПСМА:
  - доцетаксел
  - абиратерон и/или\* энзалутамид
  - кабазитаксел\*\*
  - радий-223 (XOFIGO)‡
  - олапариб (в случае позитивной мутации BRCA-1 или BRCA-2±)
- на ПЭТ/КТ с F18-ПСМА (или с Ga68-ПСМА) выявляется повышенная экспрессия ПСМА во всех\* метастазах.
- Ожидаемая продолжительность жизни – более 3х месяцев



# Показания к системной радионуклидной терапии $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 и $^{225}\text{Ac}$ -ДОТАТАТЕ



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



- Каstrationно-резистентный рак представительной железы с метастатическим поражением костей скелета, лимфоузлов/внутренних органов;
- Прогрессирующие и/или неоперабельные нейроэндокринные опухоли бронхо-легочной системы, ЖКТ, забрюшинного пространства и малого таза, имеющие соматостатиновые трансмембранные рецепторы (somatostatin seven-transmembrane-domain receptor SSTR), с дифференцировкой G1 и G2;
- Наличие молекулярно-биологической мишени, подтвержденное результатами ПЭТ-КТ с ПСМА- и ДОТАТАТЕ-лигандами и интенсивным накоплением РФЛП в очагах поражения ( $\text{SUV}_{\text{max}} > 1,5$  раза выше, чем в паренхиме печени);
- Неэффективность предшествующей терапии



ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



# Спасибо за внимание!

