

РАДИОТЕРАНОСТИКА: НОВОЕ ДЫХАНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

© П.О. Румянцев

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Радиотераностика — радионуклидная терапия, позволяющая с помощью различных радиофармпрепаратов (РФП), проводить молекулярную визуализацию *in vivo* (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография) и селективно воздействовать на патологические метаболические процессы, вызванные опухолью. Используя парадигму тераностики, с 1950-х годов прошлого столетия с помощью радиоактивного йода успешно лечатся тиреотоксикоз и рак щитовидной железы. В последние годы, благодаря успехам в развитии ядерной медицины (рост числа циклотронов, однофотонная эмиссионная компьютерная томография/компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография в медицинских учреждениях), и прежде всего радиофармацевтики, в мире очень бурно развивается радиотераностика. Появление новых радиолигандов на основе ^{177}Lu , ^{225}Ac и других радиоизотопов стимулировало большое количество (более 300) клинических исследований по радиолигандной терапии рака простаты, нейроэндокринных опухолей, рака поджелудочной железы и других злокачественных новообразований. Одним из самых перспективных направлений радиотераностики является разработка радиолигандов на основе таргетных противоопухолевых препаратов, что позволяет суммировать в одном РФП два эффекта — ингибирование сигнальных каскадов и лучевое повреждение. Радиотераностика по природе своей мультидисциплинарна, технологически сложна, априори интегральна (изотопы, радиофармсубстанции, РФП, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография), требует высокой компетенции и командной работы. Развитие радиотераностики и разработка таргетных радиофармпрепаратов в нашей стране находится в зачаточном состоянии. Главными проблемами является нехватка специалистов в данной области: врачей, физиков, химиков, радиофармацевтов, биологов, генетиков, инженеров, программистов. Низкая информированность врачей и пациентов о возможностях радиотераностики также тормозит ее развитие и внедрение в клиническую практику в нашей стране.

Ключевые слова: радиотераностика; радиофармацевтика; онкология.

Как цитировать

Румянцев П.О. Радиотераностика: новое дыхание персонализированной медицины // *Digital Diagnostics*. 2021;0(0):XX–XX. DOI: <https://doi.org/XXXX>

Рукопись получена: XX.XX.2020 Рукопись одобрена: XX.XX.2020 Опубликована: XX.XX.2021

RADIOTHERANOSTICS: FRESH IMPETUS OF PERSONALIZED MEDICINE

© Pavel O. Rumyantsev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Radionuclide therapy is a radionuclide therapy based on molecular imaging using various radiopharmaceuticals (RP), allowing in vivo visualization (SPECT, PET) and selectively affecting pathological metabolic processes caused by a tumor. Using the paradigm of theranostics since the 1950s with the help of radioactive iodine, thyrotoxicosis and thyroid cancer have been successfully treated. In recent years, thanks to advances in the development of nuclear medicine (an increase in the number of cyclotrons, SPECT/CT and PET/CT in medical institutions) and, above all, radiopharmaceuticals, radiotherapy is developing very rapidly in the world. The emergence of new radioligands based on ^{177}Lu , ^{225}Ac and other radioisotopes stimulated a huge number (more than 300) clinical studies on radioligand therapy for prostate cancer, neuroendocrine tumors, pancreatic cancer, and other malignant neoplasms. One of the most promising areas of radiotherapy is the development of radioligands based on targeted anticancer drugs, which makes it possible to summarize in one radiotherapy two effects: inhibition of signaling cascades and radiation damage. Radiotechnology is multidisciplinary in nature, technologically complex, a priori integral (isotopes, radiopharmaceuticals, RFP, SPECT, PET), requires high competence and teamwork. The development of radiotherapy and the development of targeted radiopharmaceuticals in our country is in its infancy. The main problems are the lack of specialists in this field: doctors, physicists, chemists, radiopharmaceuticals, biologists, geneticists, engineers, programmers. The low awareness of doctors and patients about the possibilities of radio therapy is also a big brake on its development and introduction into clinical practice in the country.

Keywords: radiotheranostics; radiopharmacy; oncology.

To cite this article

Rumyantsev PO. Radiotheranostics: fresh impetus of personalized medicine. *Digital Diagnostics*. 2020; 0(0):XX–XX. DOI: <https://doi.org/XXXX>

Received: XX.XX.2020 Accepted: XX.XX.2020 Published: XX.XX.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Противоопухолевая лекарственная терапия базируется на отключении белков в клетках злокачественных опухолей, которые патологически стимулируют их к автономному росту, делению и миграции (метастазированию). Иммунотерапия мобилизует собственный иммунитет организма на борьбу с раком. При этом традиционные методы лечения — хирургия, химиотерапия и лучевая терапия — остаются основой лечения большинства видов рака.

Лучевая терапия впервые была использована для лечения рака уже более века назад. Сегодня около половины онкологических пациентов получают её в том или ином виде. До недавнего времени большая часть методов лучевой терапии строилась на дистанционной доставке дозы облучения для уничтожения очага опухоли, однако лучевая терапия не является ни системной, ни избирательной для опухолевых клеток. Несмотря на свою эффективность, дистанционная лучевая терапия имеет массу побочных эффектов, связанных с облучением окружающих опухоль здоровых тканей. Даже с самым современным оборудованием для дистанционной лучевой терапии мы непреднамеренно повреждаем нормальные ткани, окружающие опухоль. При этом дистанционная лучевая и брахитерапия, ориентируясь в основном на методы структурной визуализации (эндоскопия, ультразвуковое исследование, рентгенологическая диагностика, в том числе маммография, мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография), не могут оказать системного противоопухолевого эффекта путём воздействия на локальные очаги опухоли.

За рубежом активно развивается новый класс лекарственных препаратов для «метаболической» диагностики и лечения опухолей, называемых радиофармацевтическими препаратами (РФП). В случае радионуклидной терапии «умные» РФП способны доставить необходимую дозу облучения непосредственно в раковые клетки, у которых нарушен метаболизм. Наблюдается бурный рост клинических исследований новых РФП, как

диагностических, так и лечебных. Эти исследования показывают, что селективная доставка радиоактивных изотопов во все опухолевые клетки позволит принципиально улучшить диагностику и лечение рака, имеющего склонность к росту и диссеминации по всему телу. Данный вид лечения называется радионуклидной терапией, и она основана на патологически высоком захвате различных метаболитов опухолевыми клетками — минералов (йод, кальций), предшественников гормонов и других биологически активных веществ (норадреналин, дофамин и пр.), рецепторов к гормонам, которые гиперэкспрессируются на поверхности клеток опухолей (соматостатин, простатспецифический антиген, глюкагонподобный пептид и др.), моноклональных антител (CD20, CD38 и др.).

Во всём мире огромное количество новых РФП, особенно терапевтического назначения, находится в настоящее время на различных фазах клинических исследований. Это диагностические РФП на основе ОФЭКТ- (^{99m}Tc , ^{123}I) и ПЭТ-изотопов (^{13}N , ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{89}Zr и др.). Радиоизотопная диагностика патологических очагов путём замены в РФП диагностического изотопа на лечебный (^{131}I , ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{223}Ra , ^{225}Ac и др.) раскрывает возможности для системной радиолигандной терапии, или радиотераностики. Этот новый стратегический алгоритм получил во всём мире бурное развитие.

В недалёкой перспективе радиотераностика расширит горизонты эндокринологии, онкологии, кардиологии, неврологии и других областей медицины.

МЕТАБОЛИЗМ В ОСНОВЕ

Доставка излучения непосредственно в опухолевые клетки не является каким-то новым подходом в медицине. Терапия радиоактивным йодом для лечения рака щитовидной железы и тиреотоксикоза используется с 1940-х годов. Йод естественным образом активно захватывается и накапливается не только в нормальных клетках щитовидной железы, но и в клетках злокачественной опухоли и их метастазах. Клетки дифференцированного рака щитовидной железы (~95% всех случаев), как правило, сохраняют этот метаболический механизм, обеспечиваемый работой натрий-йодного симпортера (насоса). Фундаментальные исследования позволили обнаружить специфические поломки в генах, которые нарушают работу натрий-йодного симпортера, что раскрывает горизонты для планирования и прогнозирования эффективности терапии радиоактивным йодом. С другой стороны, это толчок к разработке новых таргетных препаратов для воздействия на сбойные метаболические процессы вследствие генетических поломок при различных онкологических заболеваниях.

При проглатывании (в виде капсулы или жидкости) радиоактивный йод накапливается и убивает раковые клетки, где бы они ни находились. Индивидуальная таргетная биодозиметрия позволяет рассчитывать более эффективные и при этом безопасные активности радиоактивного йода для системной терапии опухолевых очагов.

Подобный естественный метаболический механизм позже был использован в разработке лекарств для лечения рака с метастазами в кости, таких как дихлорид радия-223 (Xofigo, Xofigo), одобренный Food and Drug Administration (FDA) в 2013 г. для лечения метастатического рака простаты. Когда раковые клетки растут в кости, они вызывают разрушение костной ткани. Затем организм пытается восстановить это повреждение, пытаясь регенерировать новую кость при помощи остеобластов. Это естественный защитный процесс, требующий большого количества кальция. Радий как химический элемент является метаболическим аналогом кальция, который селективно накапливается в костных метастазах и уничтожает их.

Исследователи задавались вопросом, возможно ли создать новые радиоактивные молекулы, специально предназначенные для других видов рака. Они представили инженерные радиофармацевтические препараты, которые состоят из трёх основных строительных блоков — радиоактивной молекулы, целевой молекулы (которая распознаёт раковые клетки и прикрепляется к ним) и линкера, соединяющего эти два элемента. Такие соединения, как

правило, вводятся в кровоток, откуда они избирательно накапливаются в патологических очагах, которые были выявлены ранее при радионуклидной диагностике.

Радиофармпрепараты работают лучше всего, когда они могут попасть внутрь клеток. Облучение соседних клеток создаёт дополнительный лечебный эффект, но диапазон его довольно ограничен, поэтому окружающие здоровые ткани сильно не пострадают. У альфа-излучателей пробег в тканях гораздо меньше ($<0,1$ мм), чем у бета-излучателей (обычно до 2 мм). Когда радиофармпрепарат прилипает или попадает внутрь клетки рака, там происходит радиоактивный распад изотопа с высвобождением энергии, которая повреждает ДНК этой и соседних клеток. Раковые клетки особенно чувствительны к радиационному повреждению ДНК. Когда ДНК клетки непоправимо повреждена, клетка умирает.

В зависимости от типа используемого радиоактивного излучения (гамма, бета, альфа) энергия воздействует не только на клетку-мишень, но и на 10–30 окружающих клеток, что позволяет убить одной молекулой РФП большее число раковых клеток.

К середине 2010-х Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило два новых РФП, нацеленных на молекулы определённых В-клеток, для лечения пациентов с неходжкинской лимфомой — одним из видов рака крови. Но широкого распространения эти препараты не получили: лечащие врачи пациентов с лимфомой не были обучены и просто опасались назначать эти радиоактивные соединения своим пациентам. Кроме того, новые РФП столкнулись с конкуренцией со стороны нерадиоактивных противоопухолевых препаратов, производители которых занимались информированием и обучением врачей.

Переломным момент в области радиотерапии наступил в 2018 г., когда FDA одобрило РФП ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera, Лютатера) для лечения нейроэндокринных опухолей (NET) пищеварительного тракта (исследование NETTER 1). В настоящее время завершаются клинические исследования пептидорецепторной радионуклидной терапии с ^{177}Lu -DOTATOC и планируются — с ^{177}Lu -DOTANOC. Данные пептидные радиолиганды прилипают к рецепторам соматостатина, активированным на поверхности нейроэндокринных опухолей. Чем больше спектр радиолигандов, тем более индивидуальным может стать лечение, основанное на результатах молекулярной визуализации — однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) — на диагностическом этапе.

По мнению ведущих мировых экспертов, таким же образом — с помощью селективно накапливающихся РФП — можно воздействовать и на другие солидные опухоли. ^{177}Lu -DOTATATE лучше замедлял рост нейроэндокринных опухолей (рандомизированное контролируемое исследование III фазы NETTER-1), чем любой ранее применявшийся лекарственный препарат. Это был огромный шаг вперёд в развитии радиотерапии.

ОТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ К ТЕРАПИИ

В настоящее время исследователи по всему миру разрабатывают и тестируют новые РФП для лечения различных видов рака, таких как меланома, рак лёгких, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак мозга, миеломная болезнь, лимфомы и др. Любая опухоль, имеющая на поверхности клеток таргетную молекулу (рецептор, транспортёр, антитело) и хорошее кровоснабжение, представляет собой потенциальную мишень для радиотерапии.

Методы позитронной молекулярной визуализации (ПЭТ), использующие слаборадиоактивные РФП, позволяют обнаружить опухолевые очаги во всём теле одновременно. Предел разрешающей способности современных моделей аппаратов ПЭТ/КТ — до 2–3 мм. Чем выше метаболическая активность опухоли, тем выше шанс её обнаружить, даже при микроскопических размерах. Исследователи научились перепрофилировать таргетные диагностические молекулы с целью «зарядить» их мощным радиоактивным изотопом, чтобы не только визуализировать, но и лечить опухолевые очаги.

Рак предстательной железы стал одним из первых «бенефициаров» такого перепрофилирования. Белок под названием PSMA содержится в больших количествах и приобретает очень высокую активность в клетках рака простаты. Несколько радиофармацевтических препаратов, нацеленных на гиперэкспрессию рецептора PSMA, сейчас проходят клинические испытания.

Большинство вариантов рака предстательной железы чувствительны к радиационному облучению или могут быть удалены путём травмирующей операции. Однако использовать данные локальные методы лечения при диссеминированных или рецидивных случаях рака проблемно, когда клетки опухоли распространяются по всему телу, образуя множество отложений (метастазов) в разных органах. Методом выбора в таких клинических ситуациях является системная противоопухолевая терапия. Совмещение противоопухолевого лекарственного эффекта и системного, но в то же время туморотропного радиационного воздействия — идеальный выбор.

Введение РФП с высокой тропностью к рецепторам PSMA, гиперэкспрессированным на опухолевых клетках (что устанавливается во время радионуклидной диагностики с помощью ОФЭКТ, ПЭТ), — лучший способ селективной радионуклидной терапии: оказываясь в кровотоке, РФП прикрепляется к клеткам рака простаты по всему телу. Преимущество «умных» молекул для визуализации и терапии (радиотераностики), использующих одну и ту же метаболическую мишень, заключается в том, что предварительная радионуклидная визуализация (ОФЭКТ, ПЭТ) даёт предварительное представление о том, сработает ли лечение.

Помимо хорошо себя зарекомендовавших радиотераностических лигандов DOTATATE (нейроэндокринные опухоли) и PSMA (рак предстательной железы), большие ожидания в онкологии связаны с новым лигандом — ингибитором опухольактивированного фактора активации фибробластов (fibroblast-activation-protein inhibitor, FAPI). Этот лиганд проявил высокую и тераностическую (радионуклидная диагностика + терапия) эффективность более чем при 30 злокачественных опухолях.

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАКА

Хотя РФП показали многообещающие результаты в ранних исследованиях, нет гарантий, что они так же, как и другие виды противораковых препаратов, самостоятельно смогут уничтожить все очаги опухоли.

Использование РФП в сочетании с другими методами лечения является основной парадигмой персонализированной комбинации потенциально эффективных методов лечения. Многие исследователи сейчас тестируют РФП в сочетании с радиационными сенситизаторами — лекарствами, которые делают раковые клетки ещё более уязвимыми для радиации. Например, ведутся клинические испытания лютеция ^{177}Lu -DOTATATE в сочетании с радиационным сенситизатором триапином, который блокирует выработку клетками соединений, необходимых для восстановления ДНК после радиационного повреждения. В другом исследовании тестируется ^{177}Lu -DOTATATE с ингибитором поли (АДФ-рибоза) полимеразы (poly (ADP-ribose) polymerase, PARP). Эти препараты, уже одобренные для лечения некоторых видов рака груди, яичников и других видов рака, блокируют сам процесс восстановления ДНК. Таким образом, радиация может вызвать повреждение ДНК, а ингибитор PARP не позволит опухолевым клеткам исцелить свою ДНК после облучения.

Проводятся также исследования по комбинированной радионуклидной и иммунотерапии с целью повышения эффективности лечения без увеличения её токсичности. Недавние исследования показали, что РФП могут повысить чувствительность опухолей к иммунотерапии.

Многие опухоли являются «невидимыми» для иммунной терапии, поскольку иммунные клетки не распознают их или не работают должным образом в микросреде вокруг опухолей. Когда радионуклидная терапия разрушает раковые клетки, белки и ДНК из этих клеток

попадают в кровоток, чтобы их могли распознавать иммунные клетки. Радионуклидная терапия помогает перевести опухолевые очаги путём их даже частичного разрушения из невидимых в объекты воздействия для иммунотерапевтических препаратов. Имеются свидетельства того, что иммунотерапия работает лучше, если каждая опухоль, каждый метастаз подвергается облучению, как это происходит при системной радионуклидной терапии.

В перспективе имеет смысл комбинировать радиофармпрепараты с дистанционной лучевой терапией, особенно при очагах больших размеров и/или частично резистентных к радионуклидной терапии. Дозиметрическое и топометрическое планирование такой сочетанной лучевой терапии помогает обеспечить эффективный и при этом безопасный план лечения.

ОТ РАЗОБЩЕНИЯ К ИНТЕГРАЦИИ И КОМАНДНОЙ РАБОТЕ

Развитие радиотераностики и разработка таргетных радиофармпрепаратов в нашей стране находится в зачаточном состоянии. Главной проблемой является нехватка специалистов в данной области: врачей, физиков, химиков, радиофармацевтов, биологов, генетиков, инженеров, программистов.

У нас в стране нет отдельного направления ядерной медицины, как оно существует во всех развитых зарубежных странах. По природе своей ядерная медицина мультидисциплинарна и технологически сложна, априори интегральна (изотопы, радиофармсубстанции, РФП, ОФЭКТ, ПЭТ), требует высокой компетенции и командной работы. При этом направление бурно развивается в мире и перевооружается, обновляется инновационными таргетными РФП; совершенствуются молекулярная визуализация, дозиметрия, доказательная база знаний, информационно-аналитические технологии для формирования искусственного интеллекта в области радиомики и радиогеномики. Главной, на мой взгляд, проблемой является отсутствие соответствующих кадров и технологий. В нашей стране пока нет соответствующих образовательных программ, специальности, научных школ. Это направление в мире развивается настолько стремительно, что даже в США отмечается острый дефицит врачей и смежных специалистов ядерной медицины.

Тяжелой проблемой является отсутствие в стране современного и лицензированного (Good Manufacturing Practice) радиофармацевтического производства как медицинских радиоактивных изотопов, так и холодных наборов для их изготовления в медицинских учреждениях (мировая практика). У нас в стране не разрабатывается и не планируется к внедрению ни одного современного терапевтического РФП.

Низкая информированность российских врачей и пациентов о возможностях радиотераностики также является большим тормозом её развития и внедрения в клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые РФП удивляют, вызывают недоверие, неверие в их доступность и многие другие чувства у врачей и пациентов. Но только врачи, а через них и пациенты способны ощутить реальную пользу от внедрения технологии в клиническую практику. Большой прорыв в радионуклидной диагностике и терапии последних лет в мире базируется на способности к интеграции технологий и компетенций. Это невозможно осуществить без командной работы — от планирования и производства, от лабораторного шкафа — к постели больного. В 2019 г. в США для дальнейшего ускорения испытаний новых перспективных радиофармацевтических препаратов Национальный институт рака ввёл инициативу по разработке и внедрению радиофармацевтических препаратов (RDI, Radiopharmaceutical Development Initiative). Подобные программы государственной поддержки радиофармацевтики и радиотераностики запущены также в странах Европы, Австралии и др.

Нам тоже стоит продумать подобные интеграционные программы развития радиофармацевтики и радиотераностики, особенно с учётом существующих тенденций и потенциальных возможностей лидерства (производство изотопов, фармацевтических субстанций; развитие ОФЭКТ- и ПЭТ-технологий, отделений радионуклидной терапии; подготовка кадровой) в нашей стране.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution.

ОБ АВТОРЕ	AUTHOR'S INFO
Румянцев Павел Олегович, д.м.н.; адрес: 117036, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7721-634x ; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com	Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD; address: Dmitry Ulyanova street 11 k 2, 117036 Moscow, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7721-634x ; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com