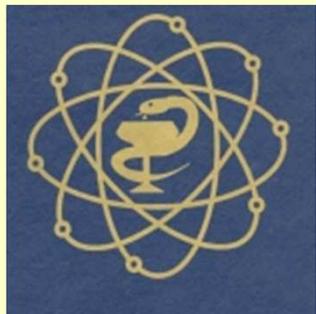


VIII Российская научно-практическая конференция “Модниковские чтения”

«Развитие радиотерапевтической службы в России.

Высокие технологии консервативного лечения»

г. Ульяновск, 25-26 октября 2012 г.



**НОВЫЕ РАДИОФАРМАПРЕПАРАТЫ ДЛЯ  
ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ.  
РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ**

О.Е. Клементьева, Г.Е.Кодина, В.Н.Корсунский,  
А.Б. Брускин

ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна  
ФМБА России, Москва

# Радиофармпрепараты на основе генераторных радионуклидов.

## Почему?

### Радионуклид рений-188

Получают из  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  генератора, срок годности которого составляет 40 - 200 суток. Рений-188 является идеальным радионуклидом для создания "очаговой" дозы облучения, так как обладает высокоэнергетическим  $\beta$ -излучением (максимальная энергия — 2,12 МэВ, средняя — 0,78 МэВ).

Отличием  $^{188}\text{Re}$  от других терапевтических  $\beta$ -нуклидов является то, что его распад происходит с испусканием мягкого гамма-излучения (15 %) с энергией 155 кэВ. Это дает возможность мониторинга поступления  $^{188}\text{Re}$  в ткани или орган и, соответственно, более точного расчета терапевтической дозы облучения.

**Галлий-68**, получаемый из генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , является изотопом, применяемым для позитронно-эмиссионной томографии. Использование  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  генераторов в ядерной медицине очень привлекательно по ряду причин, основными из них являются:

- Период полураспада материнского нуклида  $^{68}\text{Ge}$  (270 дней), что позволяет длительное время использовать генератор, потенциально около года или дольше;
- Химическая форма  $^{68}\text{Ga}$  в элюате генератора подразумевает, теоретически, его прямое и универсальное использование для инкорпорирования в разнообразные молекулы (при условии наличия подходящего БХА);
- Период полураспада  $^{68}\text{Ga}$  (~68 минут) соответствует фармакокинетике многих пептидов и других малых молекул благодаря быстрой диффузии, локализации на «мишени» и быстрому выведению из крови;
- Радионуклид  $^{68}\text{Ga}$  для ПЭТ постоянно доступен по разумной цене из  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  генератора, в том числе для центров, не обладающих циклотронами.

# **ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МЕТОДОМ ОФКЭТ**

**Новые, высокоспецифичные РФП на основе  
Технеция-99м**



Абсолютное число вновь выявленных пациентов с РМЖ в период с 2000 по 2010 г. увеличилось с **45 857** до **54 872** человек.

Было выявлено, что ежегодный прирост показателя заболеваемости составляет **2,25%**, в то время как распространенность увеличивается на 3,4% в год.

Если принять прирост по показателю распространенности заболевания на ближайшие годы постоянным, равным 3,4% в год, то абсолютный показатель распространенности заболевания

в 2015 году составит **596 661** пациент,

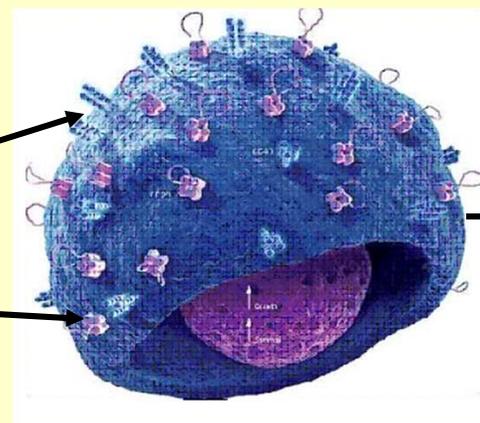
а к 2020 году достигнет **702 533** пациентов.

[В.В.Ряженков, С.Г.Горохова Анализ заболеваемости раком молочной железы с учетом статуса HER2 на территории Российской Федерации. Современная онкология №3 / 2011]

Синтетический фрагмент 3-го домена альфа-фетопротейна, содержащий специальную аминокислотную последовательность Gly-Cys-Gly-Cys для связывания

**технеция-99м**

*$^{99m}\text{Tc}$ -AFP-D*



?

Наличие на поверхности клеток некоторых злокачественных новообразований рецепторов к альфа-фетопротейну (АФП) служит предпосылкой к тому, что радиофармацевтический препарат, представляющий собой меченый технецием-99м фрагмент АФП, может быть использован для диагностики и стадирования злокачественных опухолей, в частности рака молочной железы.

**В качестве in vitro тест-систем выбраны линии опухолевых клеток человека:**

**- аденокарцинома молочной железы человека  
линии MCF-7**

**- аденокарцинома яичников человека линии  
SKOV3**

**Линии получены из коллекции Российского Научного  
Центра им. Н. Н. Блохина.**



**В качестве in vivo тест-систем выбраны лабораторные животные с перевитыми опухолями:**

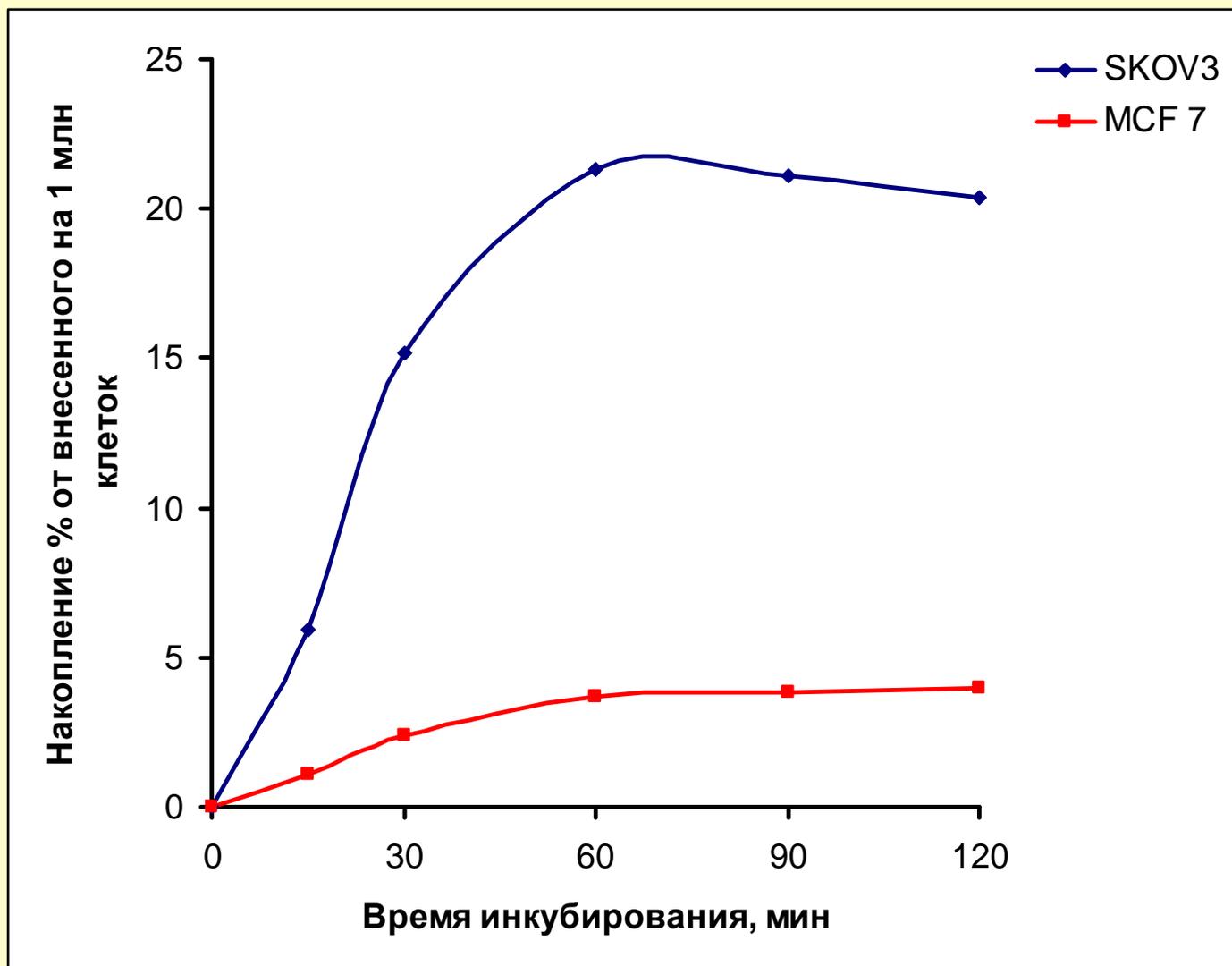
**Мыши F1 CBAxС57Вl с перевитой меланомой В 16. Меланома В 16 характеризуется как одна из наиболее агрессивных, низкодифференцированных и быстрорастущих злокачественных новообразований. Клетки меланомы В 16 несут на поверхности своей мембраны широкий спектр онко-маркеров, в том числе и рецепторы к АФП.**



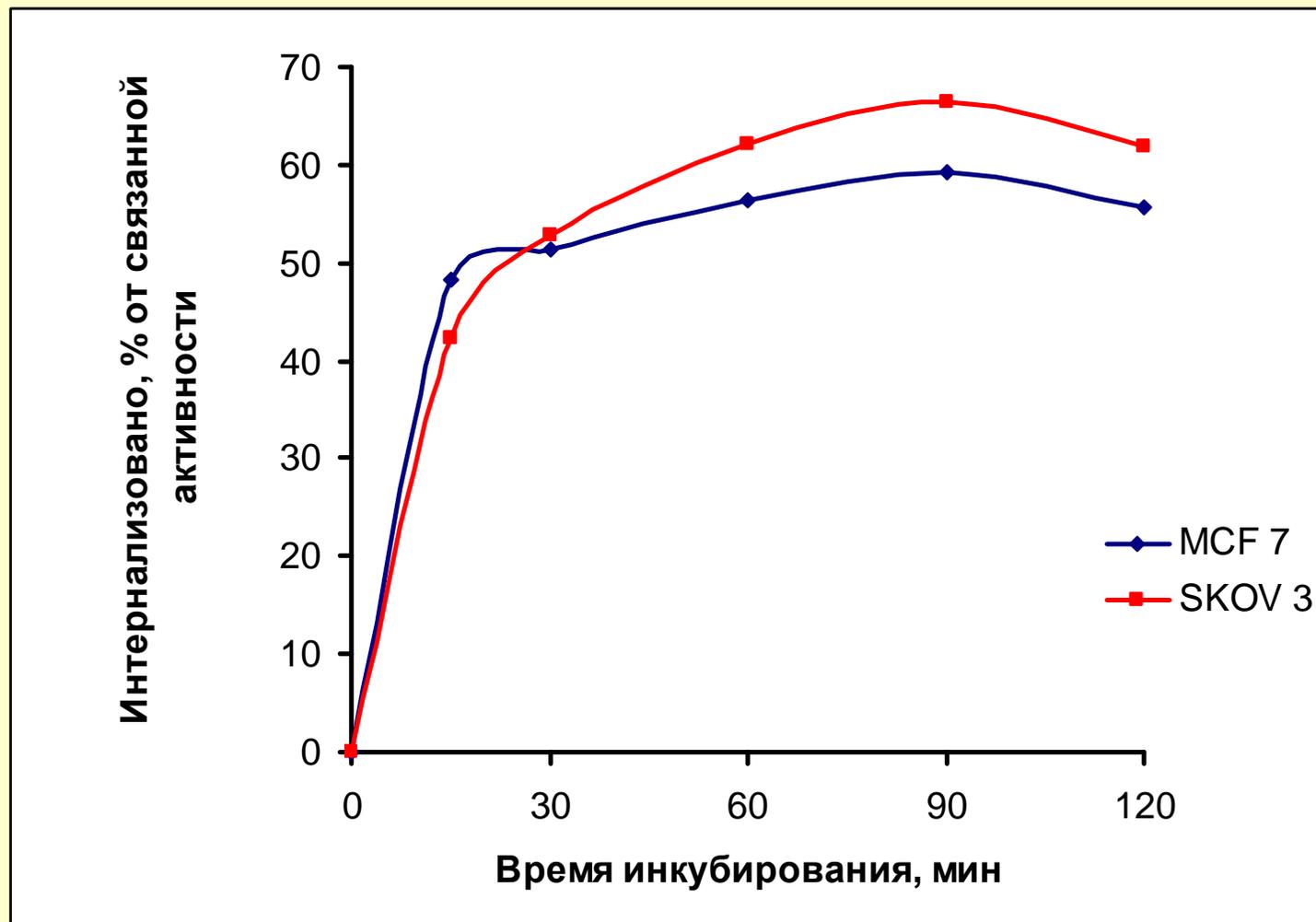
**Мыши оригинальной линии ВLRВ с перевитой аденокарциномой молочной железы, возникшей спонтанно у самки той же линии. Линия получена Е.В. Моисеевой, с.н.с. Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН)**



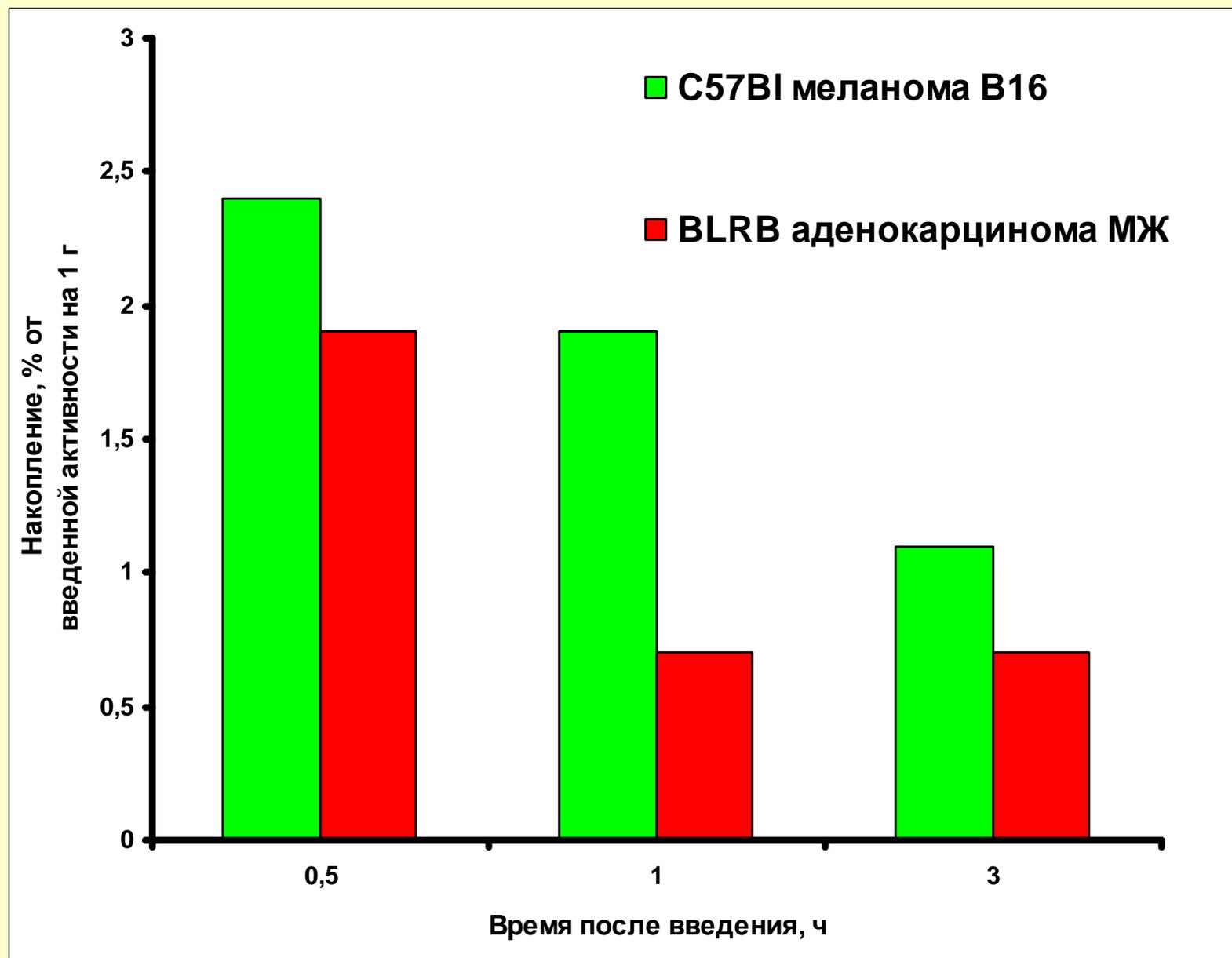
## Динамика накопления $^{99m}\text{Tc}$ -АФП опухолевыми клетками

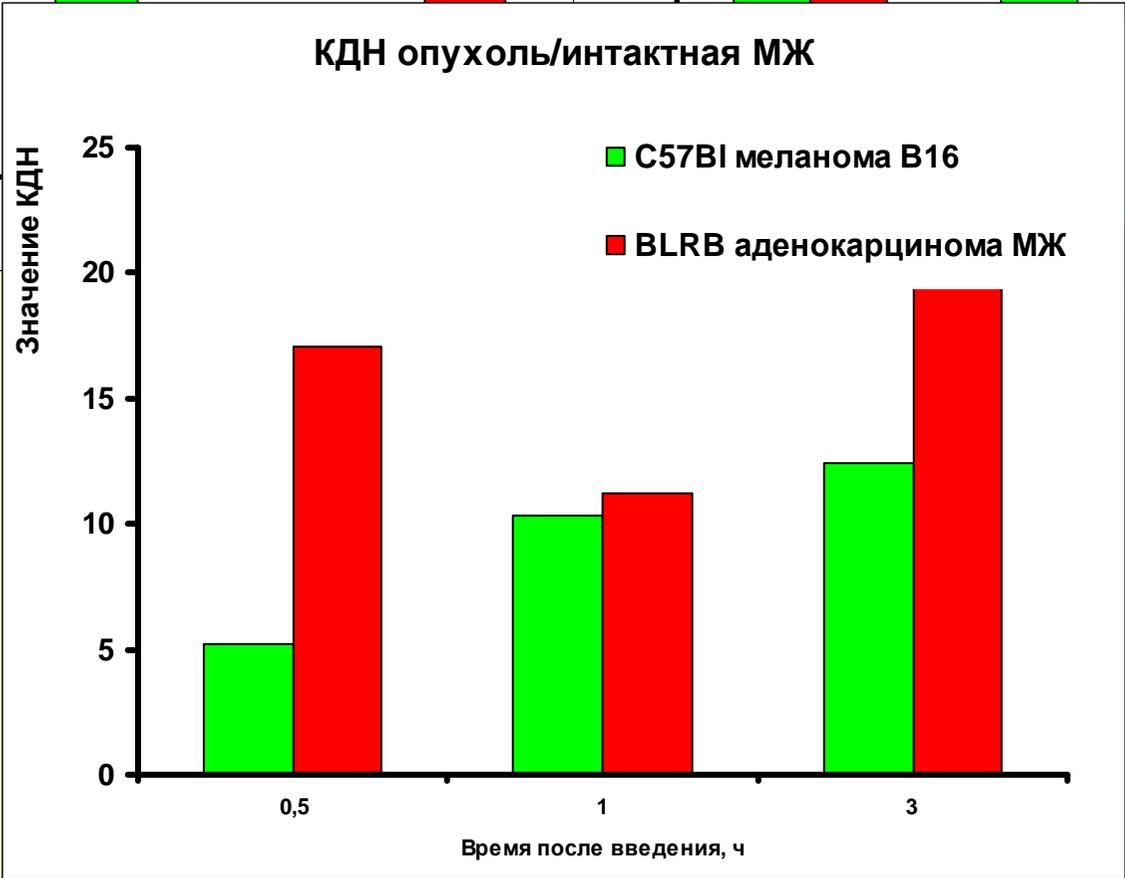
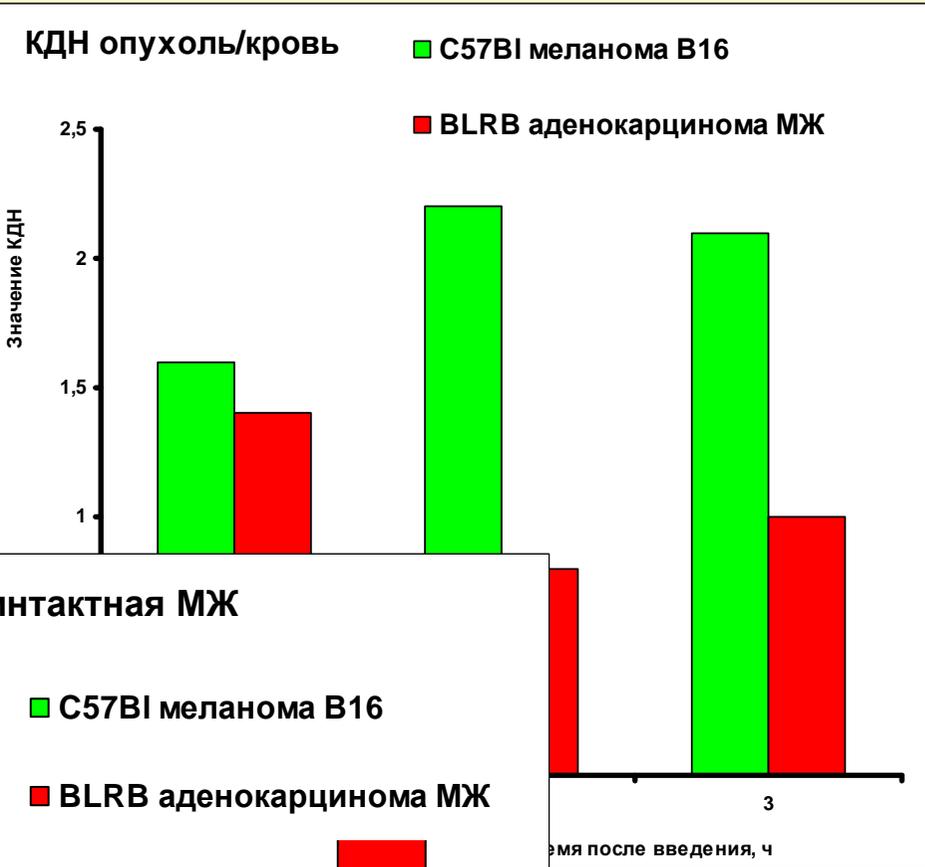
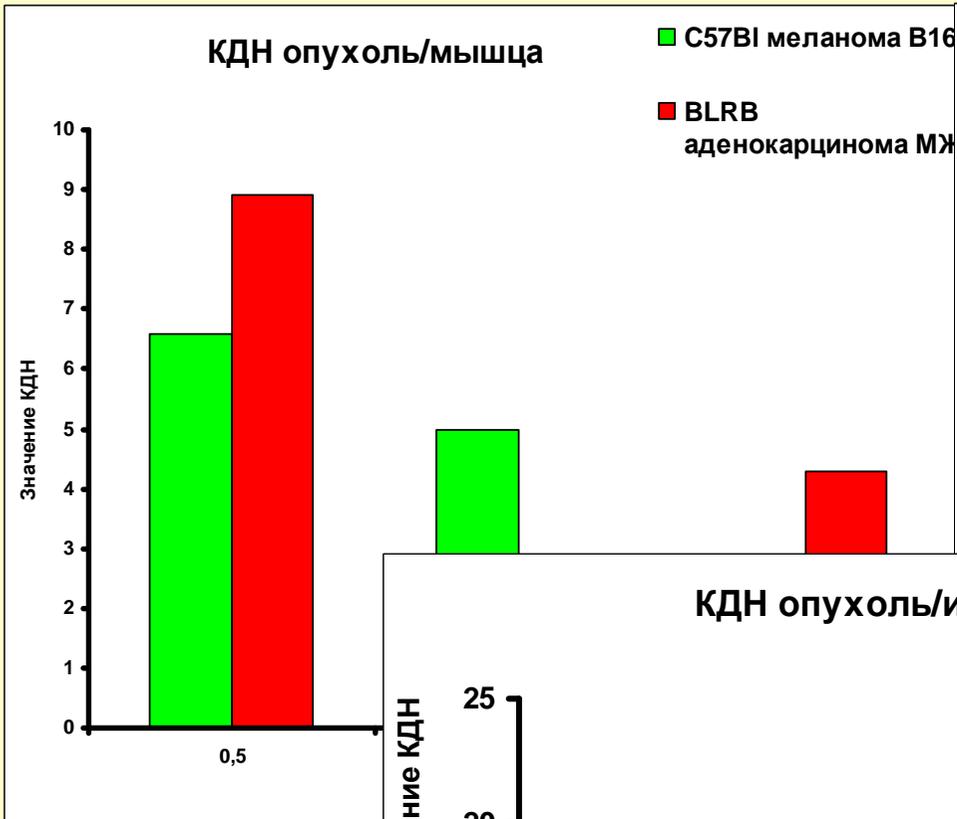


## Динамика интернализации $^{99m}\text{Tc}$ -АФП опухолевыми клетками



## Накопление препарата в экспериментальных опухолевых очагах





## **Итоги:**

- 1. Исследование рецепторной специфичности испытуемого радиофармацевтического препарата показали удовлетворительный уровень накопления и интернализации  $^{99m}\text{Tc}$ -АФП опухолевыми клетками;**
- 2. Доля интернализации меченного пептида практически не зависит от концентрации соединения в инкубационной среде;**
- 3. Препарат достаточно прочно связывается с опухолевыми клетками. Это дает основание полагать, что и при введении его в организм животного или человека препарат будет связан в опухолевом очаге в течение достаточном для визуализации количестве и на протяжении достаточного для проведения диагностической процедуры промежутка времени.**
- 4. Полученные данные об уровне накопления исследуемого РФП в опухолевых очагах и значения коэффициентов дифференциального накопления подтверждают накопление препарата в опухолевой ткани при значениях соответствующих градиентов накопления, достаточных для визуализации области патологии.**

$^{99m}\text{Tc}$  или  $^{68}\text{Ga}$ ?

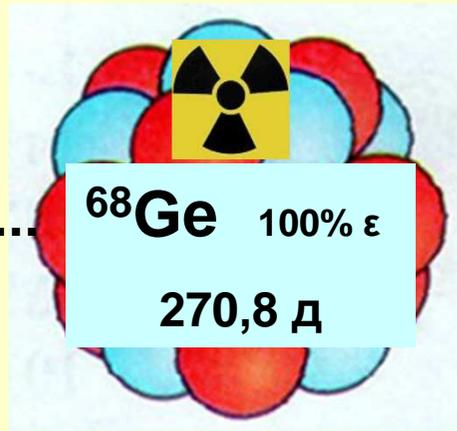
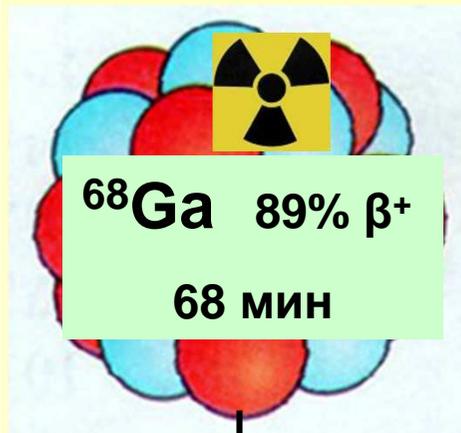
ОФЭКТ или ПЭТ?



# **ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МЕТОДОМ ПЭТ**

**До настоящего времени в онкологии наиболее широко применяется РФП  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза, однако целый ряд злокачественных опухолей, включая нейроэндокринные не обладают повышенным гликолизом и, следовательно не могут быть визуализированы с помощью данного РФП.**

**Решением указанной проблемы может стать разработка радиофармпрепаратов, обладающих специфичностью к различным рецепторам - онкомаркерам.**



511 кэВ



## Генератор $^{68}\text{Ga}$

Срок эксплуатации  
- 2 года ;

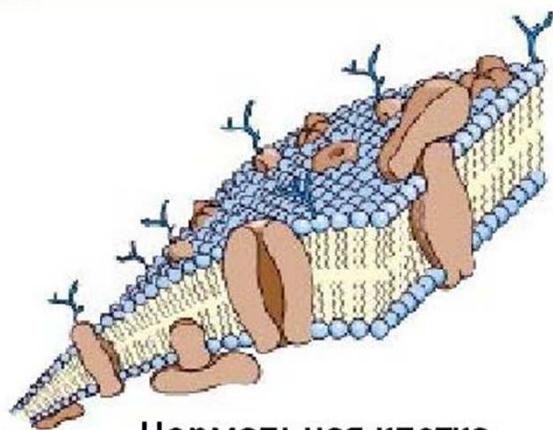
Выход  $^{68}\text{Ga}$  -  $\geq 80\%$   
и не менее 50 %  
к концу срока годности;

Проскок  $^{68}\text{Ge}$   $\leq 1-5 \cdot 10^{-3} \%$

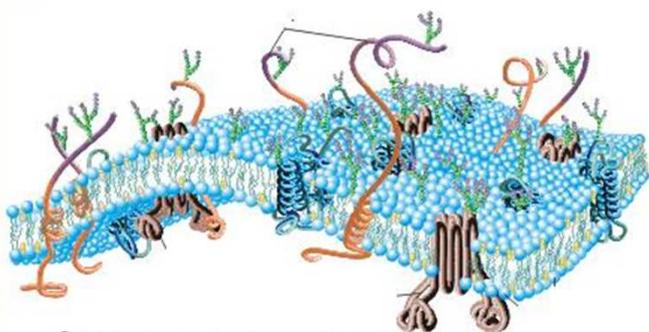
Изготовитель-ЗАО "Циклотрон"  
Патент РФ № 2126271

Клинические результаты получены в:

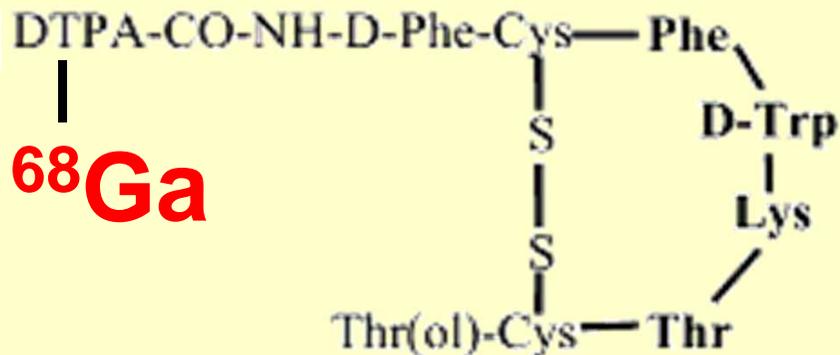
Германии, Швеции, США, Швейцарии, Великобритании,  
Нидерландах, Италии.



Нормальная клетка

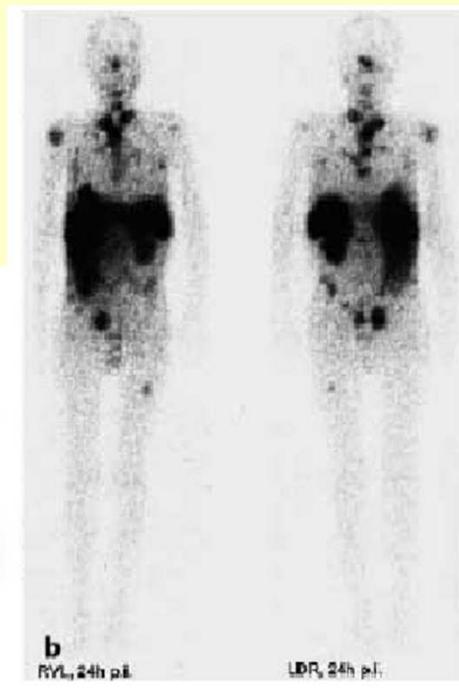


Опухолевая клетка



Соматостатин – нейропептид, молекула которого состоит из 14 аминокислот. Последовательность аминокислот соматостатина и его аналогов, обеспечивает связывание с рецепторами соматостатина. Соматостатин обладает слишком коротким временем жизни в организме, поэтому были разработаны его аналоги, более устойчивые к ферментатическому расщеплению. Наиболее важным из них является октреотид – октапептид.

В настоящее время в клинической практике применяется РФП  
«Октреотид,  $^{111}\text{In}$ »



Однако этот препарат имеет некоторые недостатки. Главные из них связаны с радионуклидом индий-111, используемым в качестве метки.

Энергия гамма-линий  $^{111}\text{In}$  (173 кэВ и 247 кэВ) не оптимальна для современной регистрирующей аппаратуры, а наличие других типов распада и относительно большой период полураспада (67 ч) приводит к возрастанию радиационной нагрузки на пациента при диагностической процедуре.

**В связи с этим возникает предложение – "Заменить радионуклид, метящий данный пептид, более приемлемым"**



**PET-<sup>18</sup>FDG**

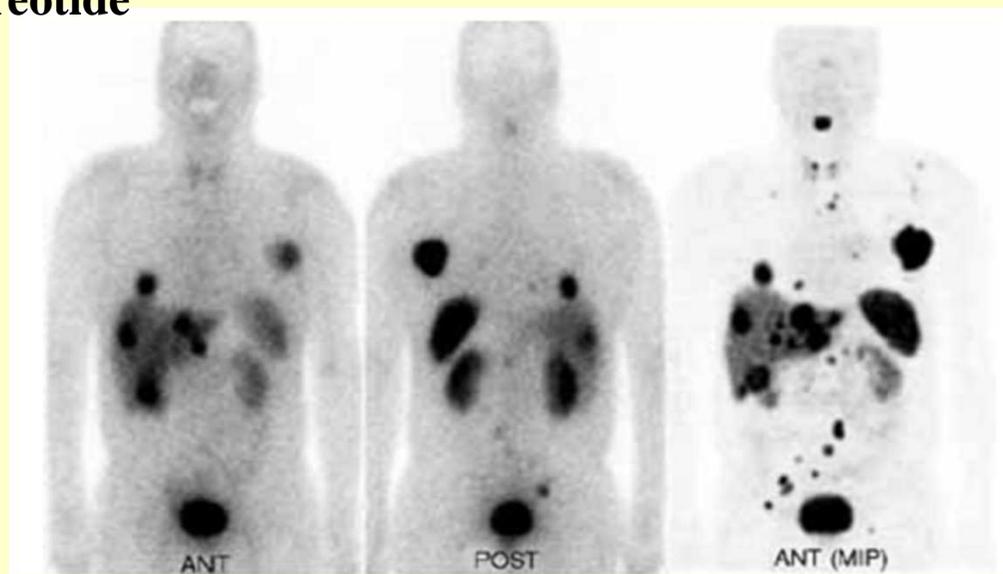


**<sup>111</sup>In-pentetreotide**

Отрицательный результат PET-FDG и положительный результат сцинтиграфии с <sup>111</sup>In-pentetreotide при диагностике высокодифференцированного карциноида левого легкого

P.F. Rambaldi et al., 2005

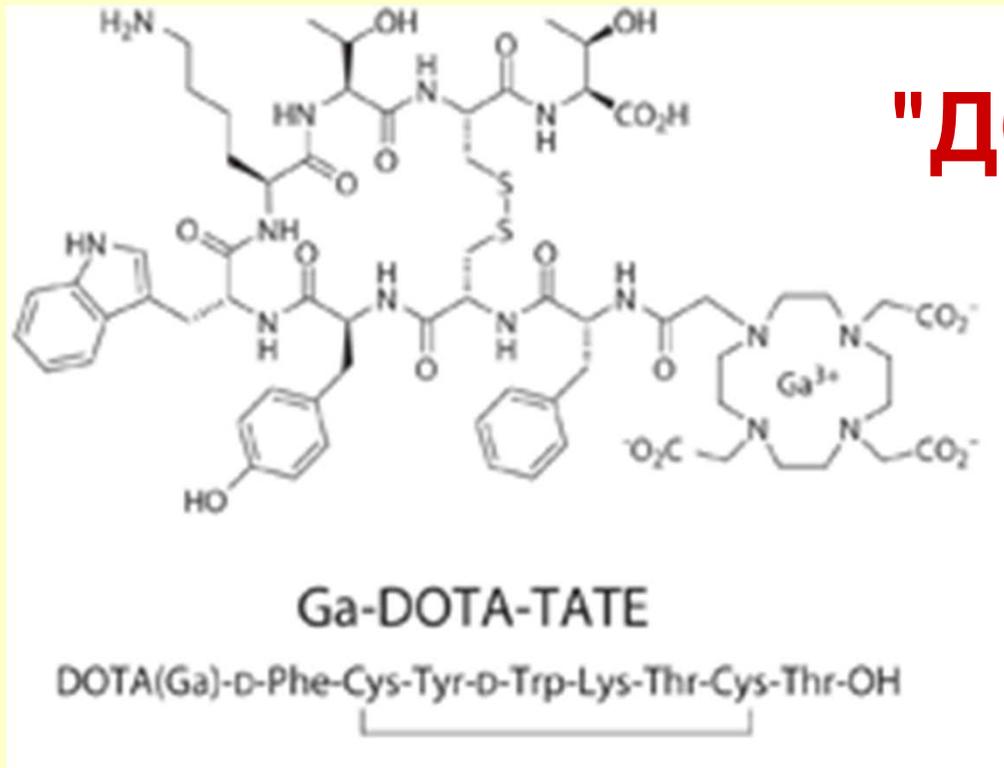
Преимущество ПЭТ



**<sup>111</sup>In-DTPA-octreotide**

**<sup>68</sup>Ga-DOTATOC**

# "ДОТА-ТАТЕ, $^{68}\text{Ga}$ "



Радиофармацевтический препарат представляющий собой ДОТА-(Тирозин3)Октреотид (DOTATATE), меченый позитрон-излучающим радионуклидом галлий-68.

Лекарственная форма готового препарата представляет собой раствор для внутривенного введения.

**Изучение  
функциональной  
пригодности  
 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE**

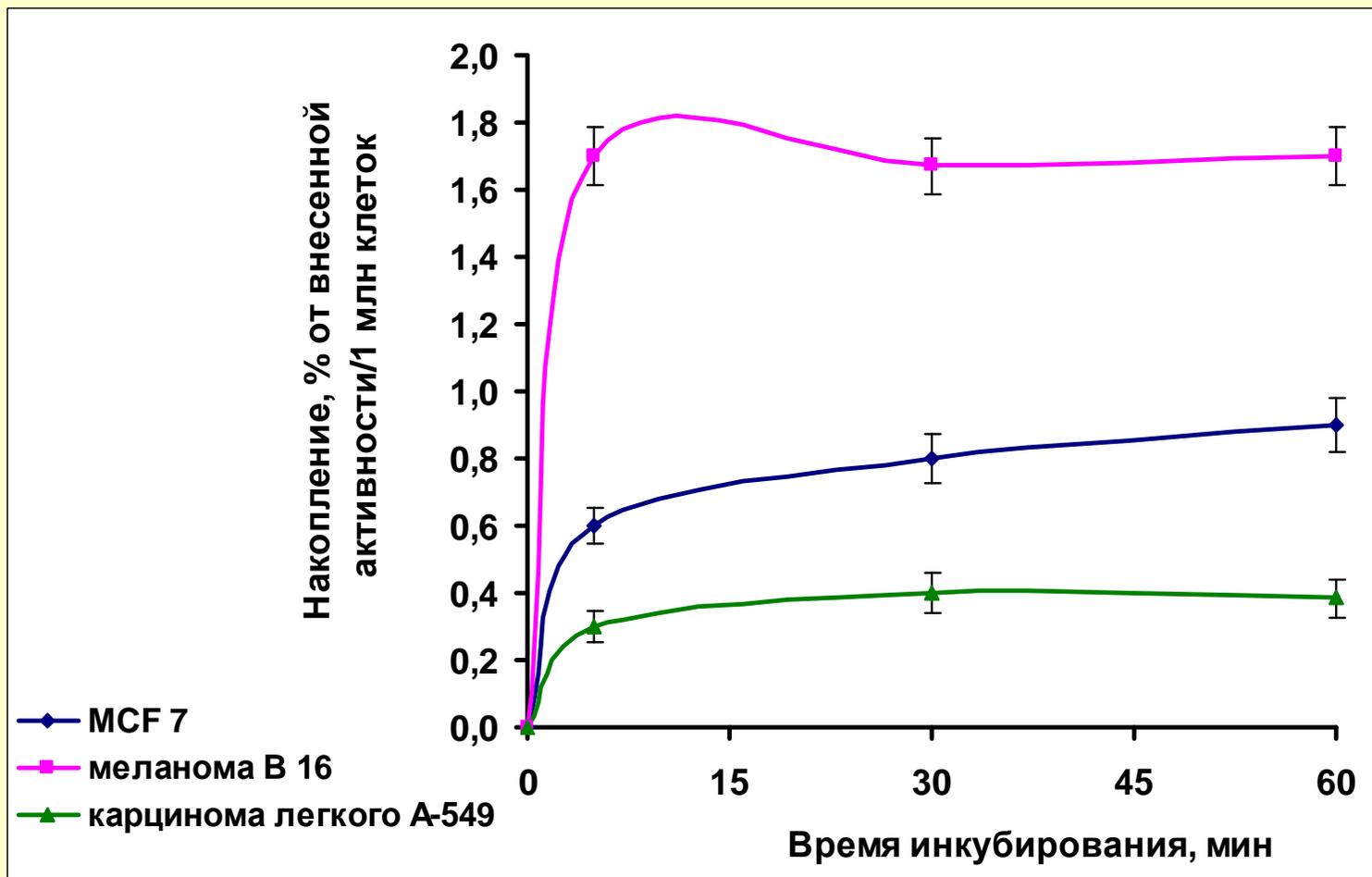
1. Подтверждение рецепторной опухолю-специфичности РФП *in vitro*.
2. Изучение динамики распределения РФП в организме животных-опухоленосителей.
3. Оценка возможности визуализации экспериментальных опухолевых очагов методом ПЭТ.



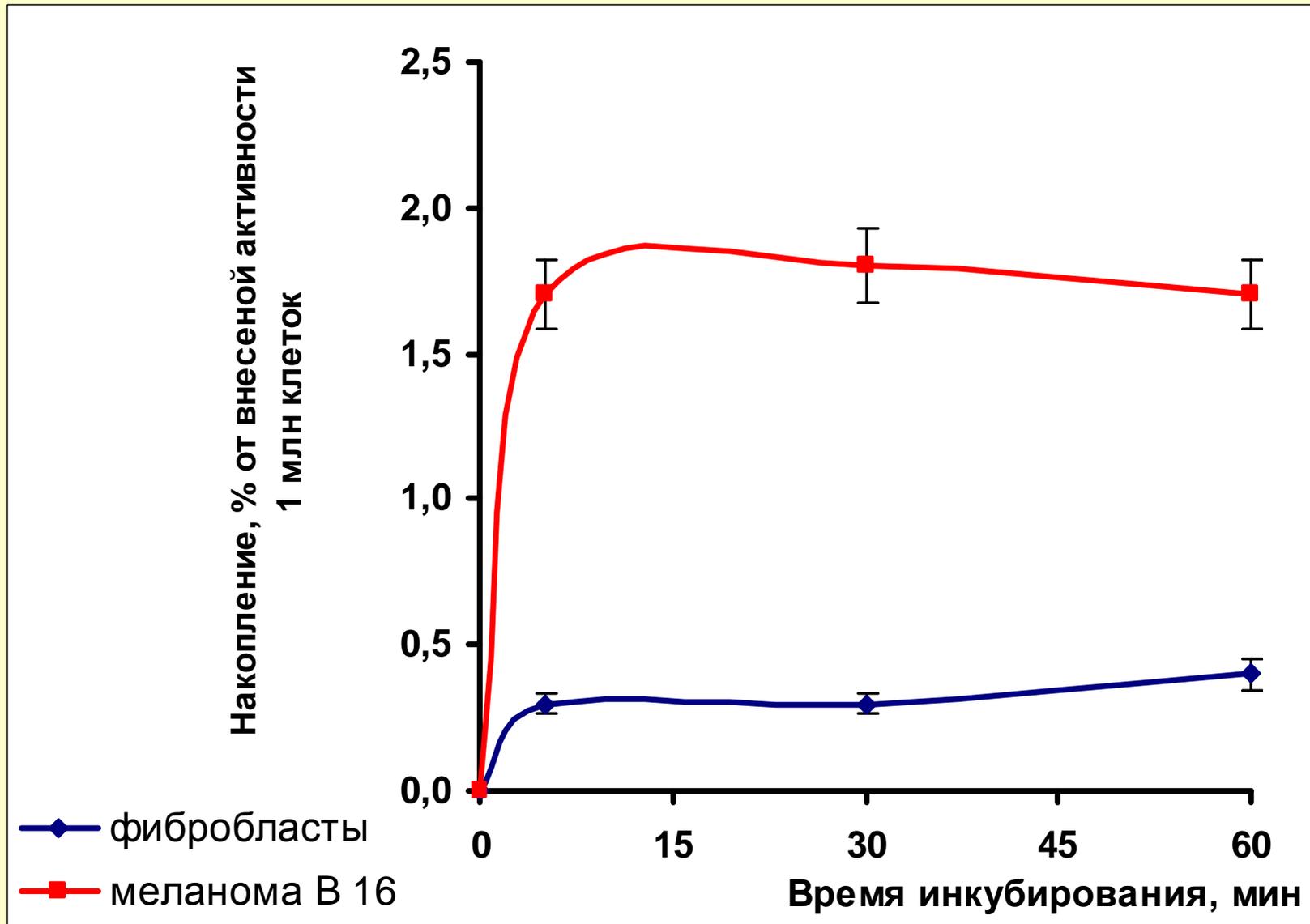
**Изучение  
безвредности  
 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE**

1. Оценка реакции животных на внутривенное введение РФП.
2. Анализ стерильности 3 партий РФП.
3. Анализ содержания бактериальных эндотоксинов в трех партиях РФП.
4. Оценка поглощенных доз облучения и эффективной дозы при внутривенном введении.

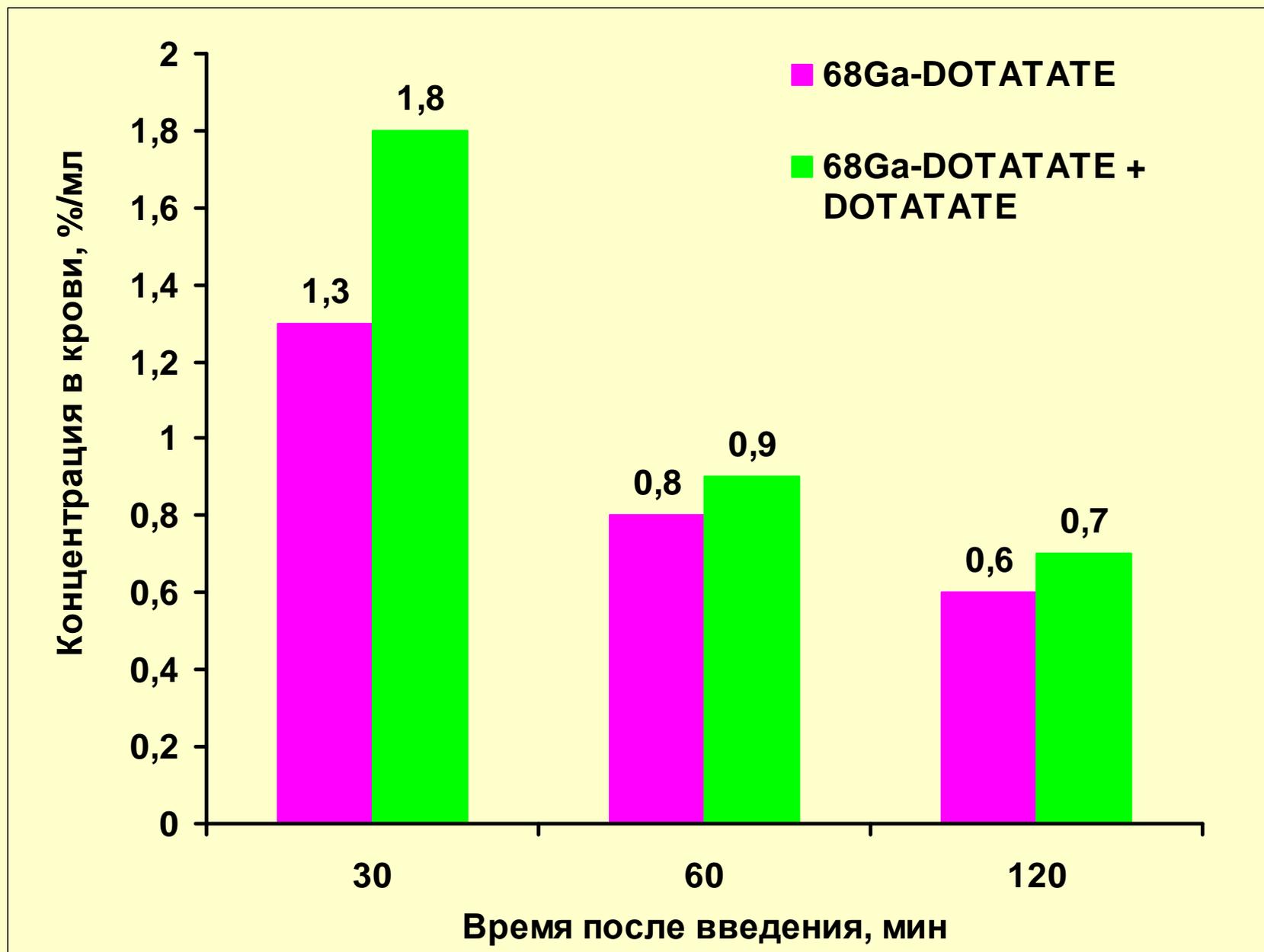
## Накопление $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE различными линиями опухолевых клеток

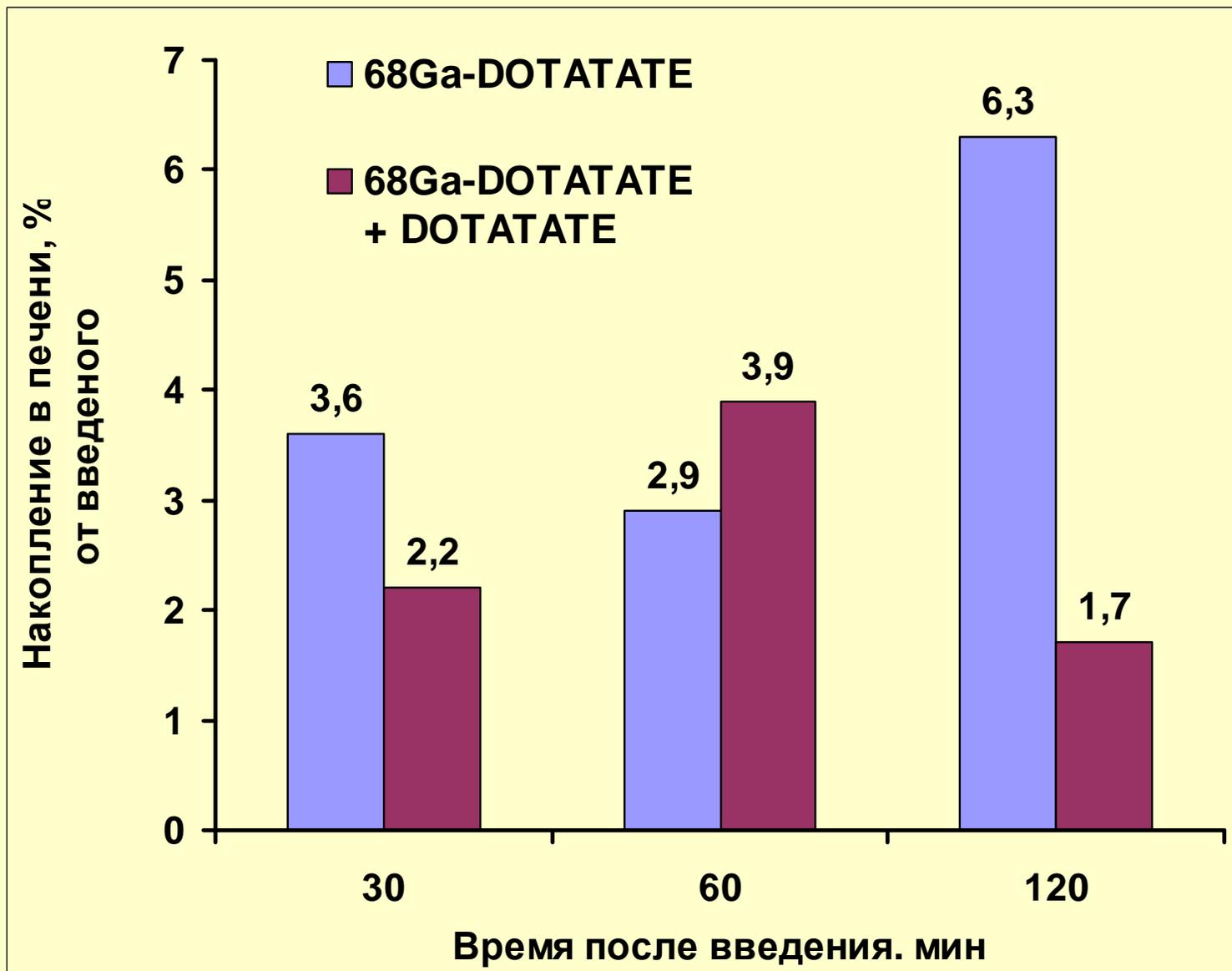


## Сравнение динамики накопления $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ клетками меланомы В 16 и фибробластов легкого человека.

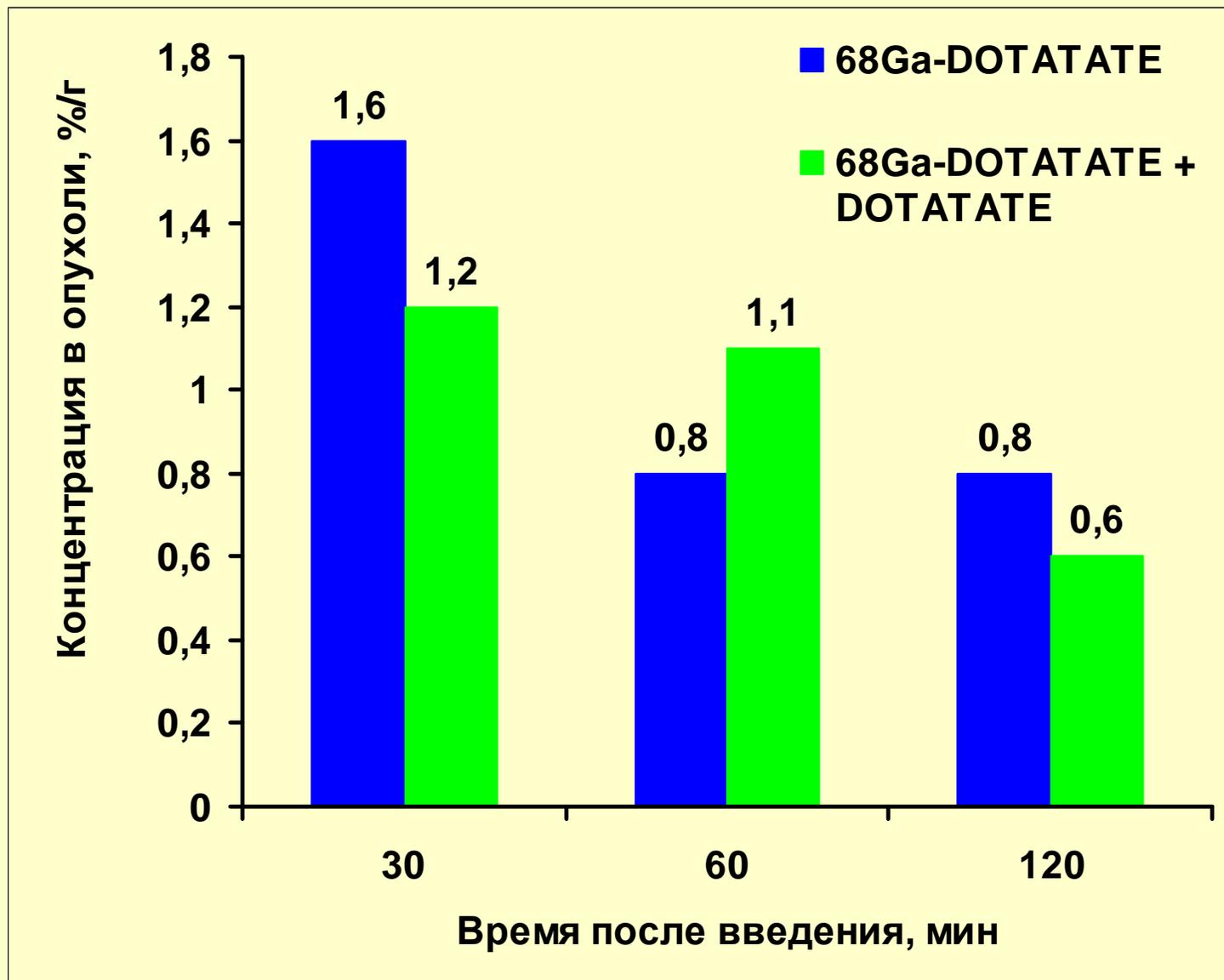


## Концентрация $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE в крови животных-опухоленосителей



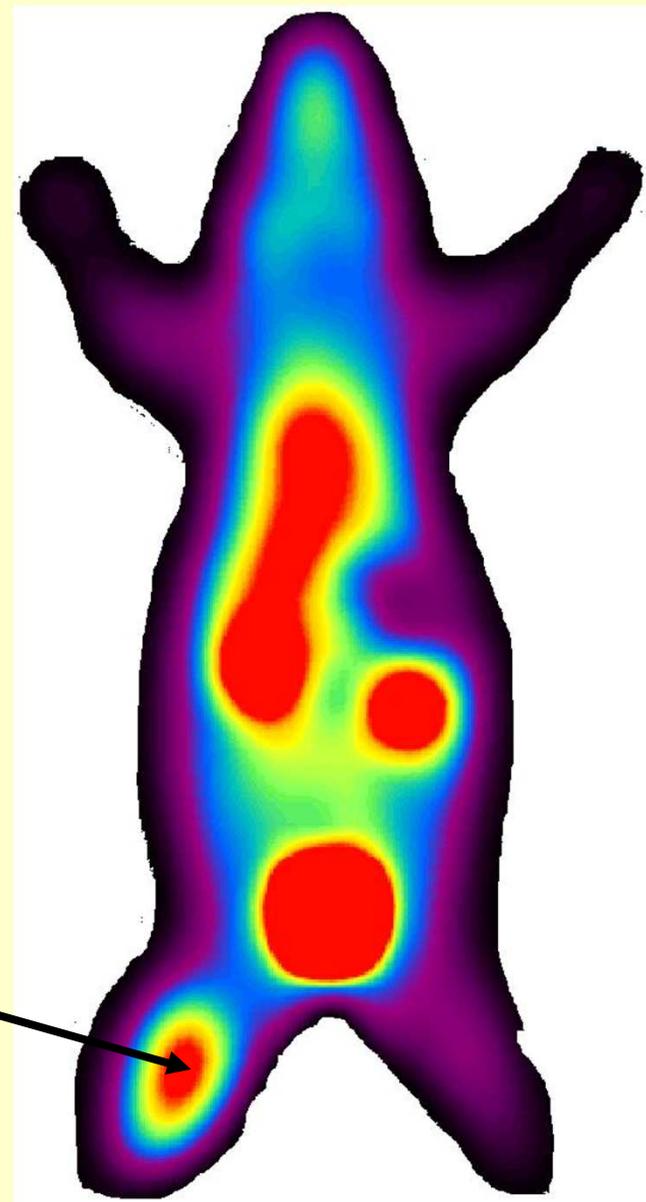


## Концентрация $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE в опухолевых очагах меланома В 16



**Изображение опухоли (указана стрелкой), полученное при ПЭТ обследовании животного в момент максимального накопления РФП**

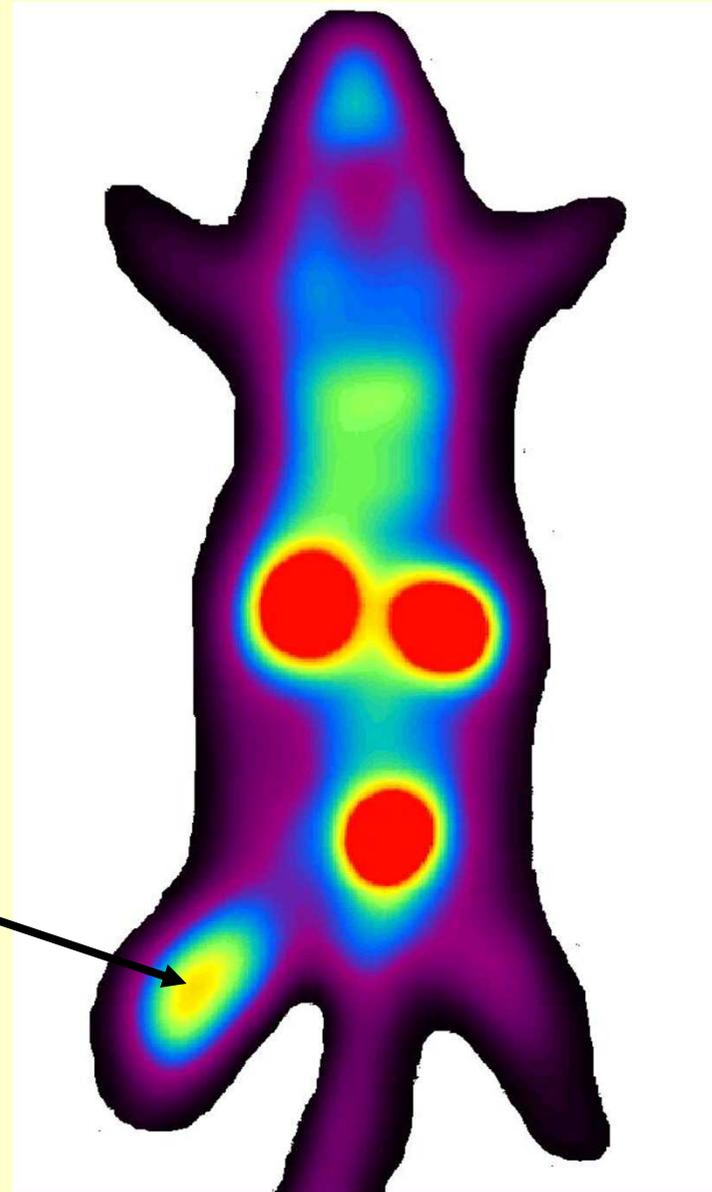
**Отношение  
опухоль/неизмененная  
мышечная ткань  
(контрлатеральная  
конечность) составляет 3,6**



**ПЭТ изображения получены в Федеральном Государственном Учреждении "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации группой Н.А. Костенникова при участии авторского коллектива.**

**Изображение опухоли  
(указана стрелкой),  
полученное при ПЭТ  
обследовании животного в  
момент максимального  
накопления РФП после  
предварительного введения  
избытка немеченого пептида.**

**Отношение  
опухоль/неизмененная  
мышечная ткань  
(контрлатеральная  
конечность) составляет 3,9**



## **Итоги:**

- 1.  $^{68}\text{Ga}$  является весьма перспективным циклотрон-независимым позитрон-излучающим радионуклидом, для мечения пептидов и других молекул, которые открывают широкие перспективы молекулярной визуализации;**
- 2. Применение  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE в ПЭТ позволит сделать большой скачок в обнаружении нейроэндокринных опухолей в связи с лучшим разрешением, высокой чувствительностью и точной локализации поражения;**
- 4. Применение терапевтических препаратов на основе аналогов соматостатина не будет оказывать существенного влияния на качество визуализации патологических очагов с помощью препарата " $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE".**
- 3. Генератор  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  позволяет ежедневно элюировать  $^{68}\text{Ga}$  готовый к мечению "on-site" пептидов и других молекул. Поэтому не будет преувеличением предположить, что этот генератор должен быть доступным для ядерной медицины так же как генераторы  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ .**

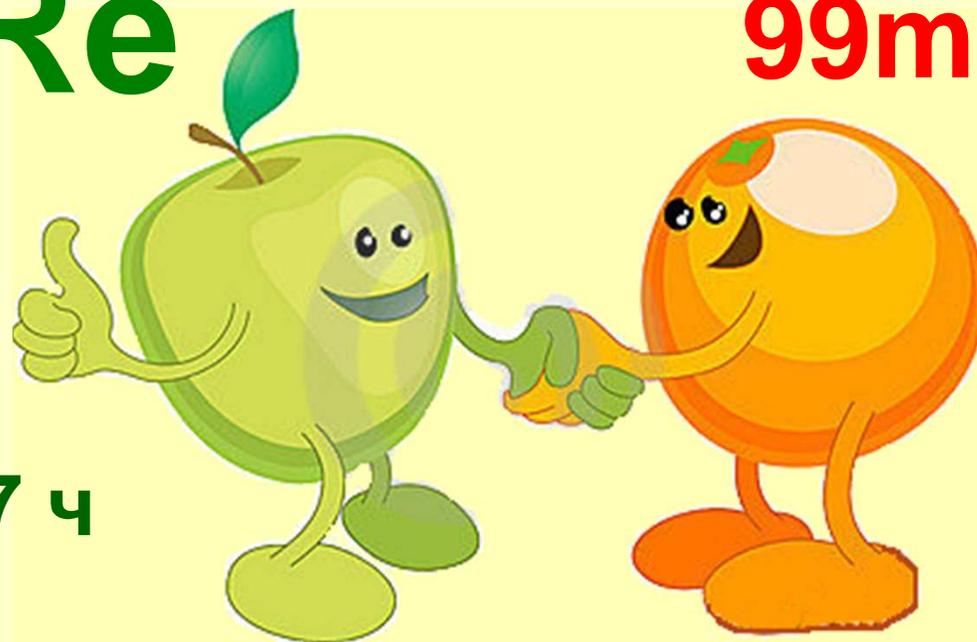
# Тераностика (**терапия+диагностика**)



Основной идеей этой стратегии является получение диагностического и терапевтического препаратов на основе целевого соединения, меченного изотопами, предназначенными для диагностики или терапии.

В ядерной медицине такие тандемы уже давно используются для индивидуализации и планирования радионуклидной терапии с помощью радионуклидных диагностических исследований.

# $^{188}\text{Re}$



$T_{1/2} \sim 17 \text{ ч}$

$E_{\gamma} = 0,155 (15,2\%) \text{ МэВ}$

$E_{\beta^-} = 1,96 (16,7\%),$   
 $2,12 (80\%) \text{ МэВ}$

# $^{99\text{m}}\text{Tc}$

$T_{1/2} = 6$   
 $\text{ч}$

$E_{\gamma} = 0,140 (100\%) \text{ МэВ}$

$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  и  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$   
генераторы





Препарат Резоскан  $^{99m}\text{Tc}$  продемонстрировал большую диагностическую ценность в дифференциальной диагностике множественных очаговых поражений скелета, характерных для тотального метастатического поражения при раке предстательной железы и болезни Педжета

**Визуализация метастатических очагов с препаратом Резоскан  $^{99m}\text{Tc}$  возможна уже через 1 час после инъекции**

$^{188}\text{Re}$  – Золедроновая кислота

Завершены доклинические испытания.

Радиофармацевтический препарат представляет собой комплексное соединение рения-188 с золедроновой кислотой.

Предназначен для паллиативной терапии костных метастазов.



**ФМБЦ им. А.И. Бурназяна**

Федеральный медицинский биофизический центр  
им. А.И. Бурназяна  
Федерального медико-биологического  
агентства России



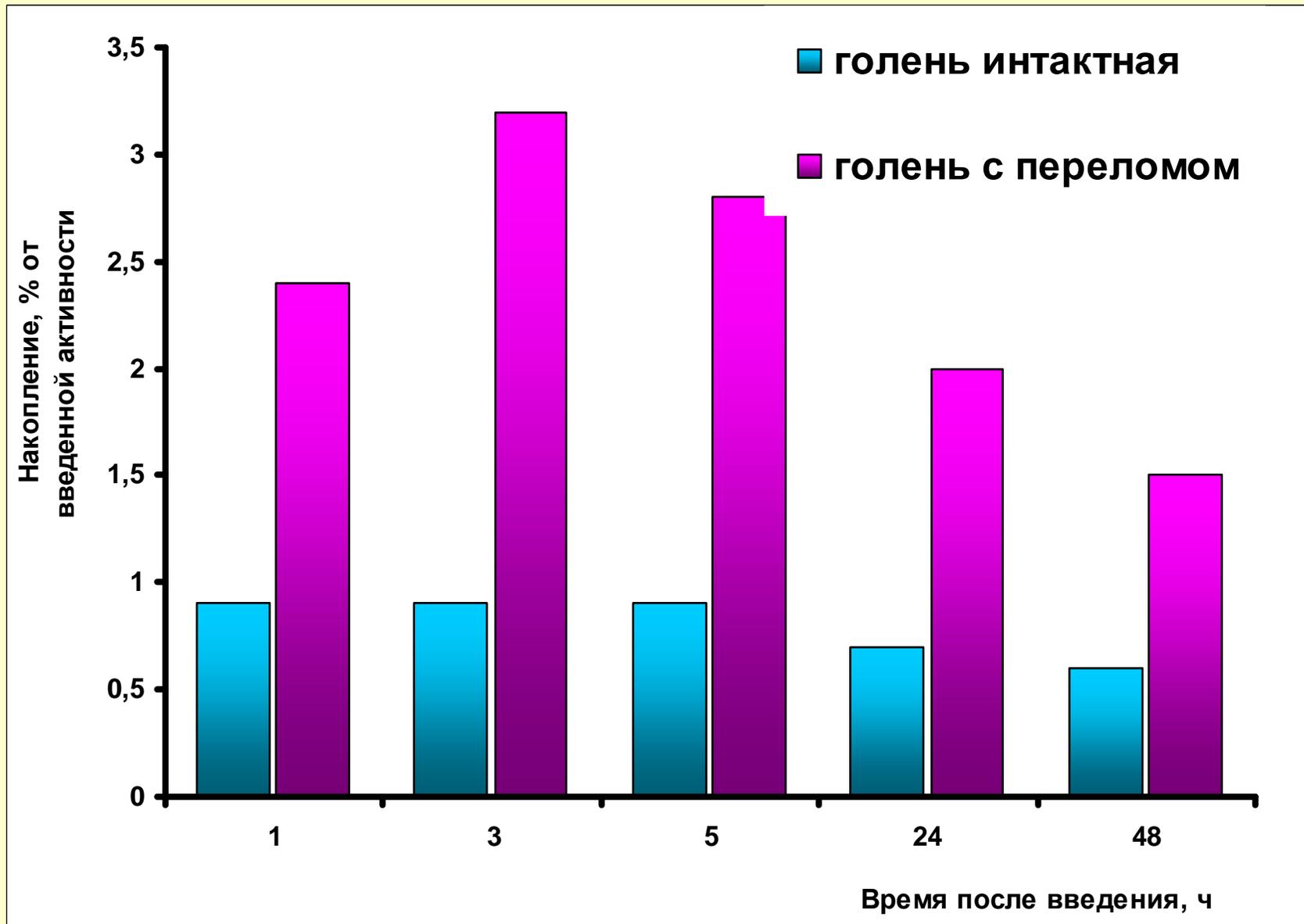
**ФАРМ  
СИНТЕЗ**

Настоящая забота о Вашем будущем®



**Изучение функциональной пригодности РФП  
проведено на белых беспородных крысах самках  
с моделью костной патологии массой 180 - 230 г  
(средняя масса - 204 г), которую имитировали  
переломом голени.**

# Накопление препарата $^{188}\text{Re}$ -золедроновая кислота в костной ткани



## Значения коэффициентов дифференциального накопления препарата "<sup>188</sup>Re- Золедроновая кислота"

Костная патология/	Время после введения, ч				
	1	3	5	24	48
Кровь	4,0	11,5	18,0	*	*
Мышца	33,3	115,0	60,0	*	*
Кость норма	<b>2,7</b>	<b>3,6</b>	<b>3,1</b>	<b>2,9</b>	<b>2,5</b>

## Значения эффективного периода полувыведения

Орган, ткань	Биологический период полувыведения, ч	Эффективный период полувыведения, ч
Печень	6,50	4,68
Почки	21,50	9,40
Кровь	7,50	5,18
Скелет	69,51	13,46
Костная ткань, норма	36,0	11,41
Костная мозоль	40,5	11,82
Организм в целом	33,0	11,09

**Накопленная доза в патологическом очаге диаметром 5 см 0,18 Гр/МБк.**

Органы	<sup>68</sup> Ga-DOTATATE" мГр/МБк
Мочевой пузырь	1,9
Головной мозг	0,0011
Сердце	0,0024
Тонкий кишечник	0,025
Почки	0,094
Матка	0,023
Яичники	0,012
Семенники	0,0077
Надпочечники	0,0037
Печень	0,012
Поджелудочная железа	0,0029
Красный костный мозг	0,0037
Легкие	0,013
Щитовидная железа	0,0015
Эффективная доза	0,11 мЗв/МБк

Fludeoxyglucose <sup>18</sup> F Estimated absorbed radiation dose mGy/MBq	
Bladder wall	0.17
Brain	0.026
Heart	0.065
Small intestine	0.013
Kidneys	0.021
Uterus	0.02
Ovaries	0.015
Testes	0.015
Adrenals	0.014
Liver	0.012
Pancreas	0.012
Red marrow	0.011
Lungs	0.011
Thyroid	0.0097
Effective dose: 0.027mSv/MBq	

## **Итоги:**

**Результаты доклинических испытаний радиофармацевтического препарата  $^{188}\text{Re}$ - Золедроновая кислота", предназначенного для паллиативной терапии костных метастазов, показали:**

- 1. Для физиологического распределения исследуемого РФП характерна выраженная остеотропность. Накопление препарата в области костной мозоли в среднем в 3 раза превышает таковое в здоровой костной ткани.**
- 2. При определении Тэфф, полученных для интактной костной ткани и костной мозоли, были получены сравнимые значения. Однако, следует принять во внимание тот факт, что уровень накопления препарата в костной мозоли в 2,5 – 3,6 раз больше, чем в интактной костной ткани. Ожидается, что подведенная доза бета-излучения в области костной патологии будет в несколько раз большей, чем в интактной костной ткани.**

## **Выводы:**

**Разработка новых высокоспецифичных радиофармпрепаратов, применяемых в области как радионуклидной диагностики, так и терапии остается весьма актуальной.**

**При этом, ориентация на генераторные радионуклиды, используемые для получения данного класса РФП является, по-сути, приоритетной задачей.**

**Спасибо за внимание!**