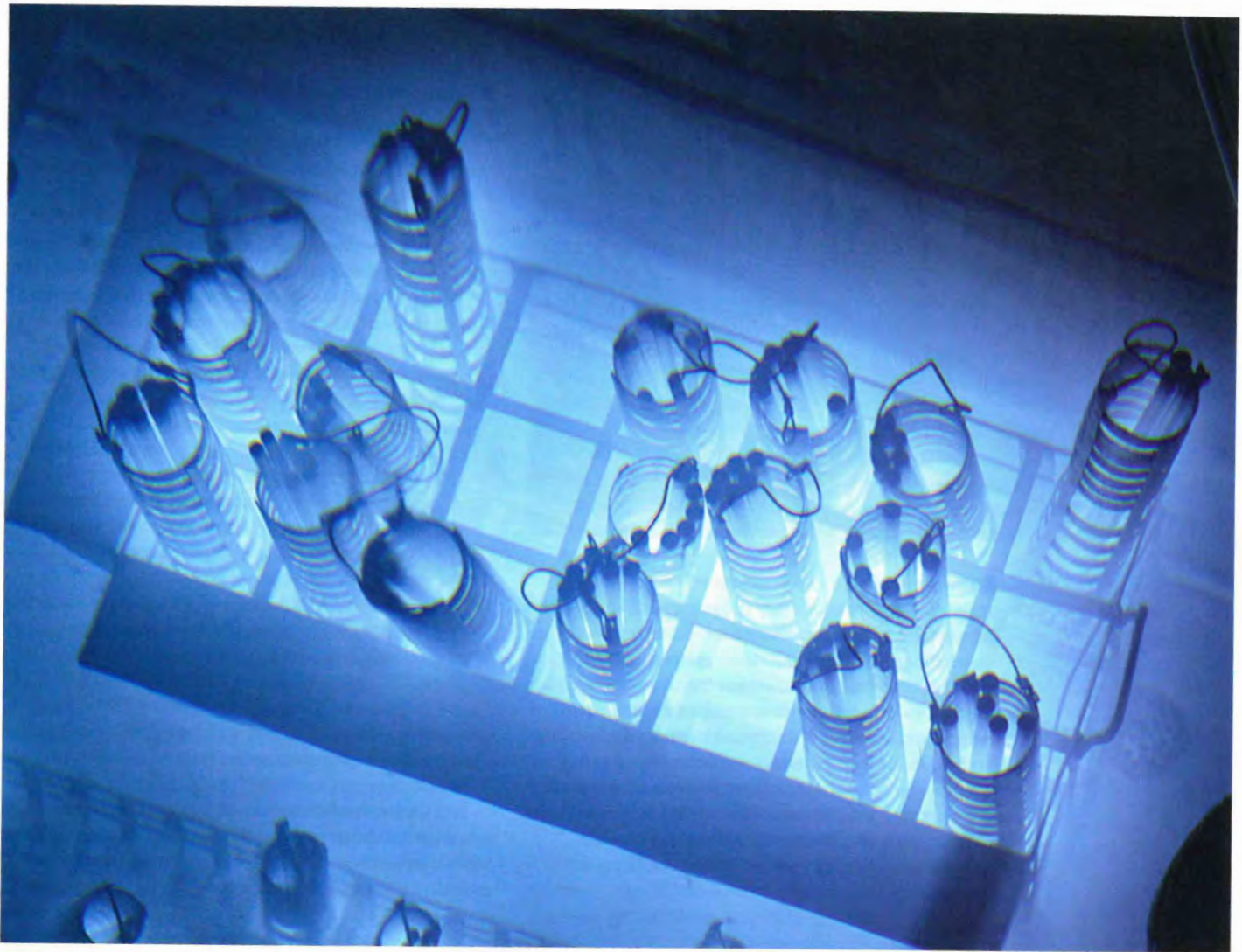


Текст: Ирина Проровская
Фото: ПО «Маяк», ГНЦ НИИАР, Sputnik

Изотопное производство
 на ПО «Маяк»



Попасть в цель

Почему ядерная медицина — персонализированная и что она умеет

Медицинская наука давно отказалась от идеи найти универсальное лекарство от рака. Сегодня будущие успехи в лечении сотен онкологических и многих других серьезных заболеваний связывают с развитием ядерной медицины. Как радиоактивные изотопы становятся частью фармпрепаратов, что такое тераностика и где она уже помогает, над чем сегодня работают радиохимики, «Вестнику атомпрома» рассказал Максим Смолярчук, врач-радиолог, президент российского Общества ядерной медицины.

Источники открытые и закрытые

— Термин «ядерная медицина» трактуют по-разному. Что он означает на самом деле, что входит в это понятие?

— Ядерная медицина — это диагностика и лечение заболеваний при помощи радиофармацевтических препаратов. Несмотря на некоторые спекуляции вокруг терминологии, ядерная медицина не включает в себя стандартную лучевую терапию ни в каком виде — ни дистанционную, ни контактную. Да, мы идем рядом, это все — ионизирующее излучение, но брахитерапия, кибернож, протонная терапия не относятся к ядерной медицине.

— А к чему относятся?

— Это радиотерапия. До 2015 года в нашей стране общая специальность «радиология» действительно объединяла лучевую терапию с ядерной медициной. С 2015 года они разделены, и сегодня существуют две специальности — «радиотерапия» и «радиология». Последняя включает в себя только ядерную медицину. Радиофармацевтические лекарственные препараты относятся к открытым источникам ионизирующего излучения. Говоря простым языком, это то, что можно разлить, что может испариться и т. д. Лучевая терапия — это лечение закрытыми источниками. Да, там тоже применяются изотопы, но они закрыты, они в оболочке. Я раньше использовал формулировку, что ядерная медицина — это лечение и диагностика открытыми радионуклидными источниками. Но недавно Европейская ассоциация ядерной медицины приняла другую формулировку, согласно которой ядерная медицина — это, как я и сказал ранее, лечение и диагностика радиофармацевтическими препаратами.

— В чем смысл такого разделения?

— Открытые радионуклидные источники требуют особого обращения, специальной дополнительной защиты. Кроме того, они должны быть зарегистрированы и оформлены именно как фармпрепараты. Они проходят совершенно другой контроль качества, работающие с ними отделения иначе оснащены. Если мы говорим о брахитерапии, ее источник является медицинским изделием — не препаратом. Как ни крути, работа с закрытым источником — совсем другая физика.

Нужны все опции

— Ядерная терапия может вытеснить лучевую? Даже врачи сегодня признают, что последняя — очень травматичное лечение для пациентов.

— Уверен, что одно другое не вытеснит. Возьмем, к примеру, радиоiodотерапию. Облучить дистанционно ложе удаленной щитовидной железы можно, но понадобится огромная доза излучения, и мы сожжем ткани шеи. А радионуклидная терапия очень узкоспецифично дает лечебную дозу именно на остаточные ткани железы. Конечно, и в этом случае есть побочные эффекты, потому что когда пациент выпивает препарат радиоактивного йода в виде раствора, тот недостаточно быстро попадает в ткани щитовидной железы. Частично йод выводится и почками, соответственно, они тоже получают лучевую нагрузку.

Другой пример — единичные болезненные метастазы рака в костях: их облучают внешне, и это дает хороший эффект. Но если их много и они в разных местах, облучать их дистанционно будет опасно, потому что есть риск значительного поражения костного мозга. В таком случае мы применяем радионуклидную терапию, которая более специфична и дает меньше нагрузки на костный мозг. Он, конечно, подавляется в первые моменты, но потом восстанавливается достаточно быстро. В этом



Максим Смолярчук

Врач-радиолог, президент российского Общества ядерной медицины

Окончил медицинский факультет Ульяновского государственного университета, ординатуру и аспирантуру МРНЦ им. А. Ф. Цыба в Обнинске, учебный курс по мультимодальной визуализации в Испании, стажировался в Израиле и Швейцарии. В разные годы — руководитель отделения радионуклидной диагностики Европейского медицинского центра и отделения лучевой диагностики израильской клиники «Хадасса» в Сколково. В настоящее время — заместитель главного врача по клинко-экспертной работе ООО «Медицина и Ядерные Технологии». С 2020 года — президент российского Общества ядерной медицины.

принципиальная разница лучевой терапии и ядерной медицины — в специфичности.

— Тем не менее в том, что касается новых разработок в отношении некоторых видов рака, терапия радиофармпрепаратами развивается быстрее, чем лучевые методы, не так ли?

— Да, если брать новые методы, все еще более специфично. Сейчас активно развивается радионуклидная терапия при метастатическом раке простаты — там просто взрыв интереса и разработок. Когда наблюдается поражение и костей, и лимфоузлов, и других органов, мы вводим такой препарат, как PSMA — простатспецифический мембранный антиген, меченный бета- или альфа-излучающим терапевтическим изотопом. Это может быть лютеций-177 или актиний-225. Это исследованные препараты, они уже зарегистрированы или на грани регистрации в других странах, но мы у себя можем их использовать пока только в рамках клинических испытаний. Конечно, облучить такое количество очагов внешней лучевой терапией невозможно.

При этом мы опять же получаем побочные эффекты и в случае терапии лютецием-177 или актинием-225: например, очень активно эти препараты захватываются слюнными железами, и пациенты страдают от того, что у них, по крайней мере поначалу, выключается слюноотделение и возникает сухость во рту. То есть даже самые современные препараты не настолько идеально специфичны, как хотелось бы. Но других вариантов в данном случае нет — разве что химиотерапия, которая токсична, поэтому куда более жестоко действует на организм.

На фото

Участок по производству
йода-131, НИИАР

— Радиофармацевтика ведь не исключает применения обычных лечебных препаратов?

— Конечно, эти методы могут применяться параллельно. Нужно понимать, что на сегодняшний день ядерная медицина, к сожалению, является опцией лечения рака уже на поздних стадиях, когда все традиционные лечебные опции исчерпаны. Хотя ведутся исследования применения радиофармпрепаратов на более ранних стадиях — на таких, например, когда при том же раке предстательной железы обычно уже назначают гормональную терапию, являющуюся по сути химической кастрацией со всеми вытекающими последствиями. Для мужчины это большая проблема, огромный ущерб для качества жизни. Широко применяется радионуклидная терапия и при нейроэндокринных опухолях — тоже не как последняя линия лечения. Да, где-то радиофармпрепараты могут заменить традиционные, но конкуренции и здесь нет и не будет. Нужны все опции.

— Почему так много внимания у специалистов ядерной медицины к раку предстательной железы?

— Потому что он очень распространен. На сегодня в России пациентов с раком простаты около 350 тыс. — это данные отчета МНИОИ им. П. А. Герцена. Из них как минимум 10–13% (а по международным оценкам — 14–16%) именно кастрационно-резистентные, то есть устойчивые к гормональной терапии, опухоли, которые как раз являются показанием для применения радионуклидной терапии. Это огромное количество и безумная потребность в методе! А если говорить о его применении на более ранней стадии болезни, то тем более. Сравните: пациентов с нейроэндокринными опухолями у нас примерно 5 тыс., из них только 20–30% может быть показана радионуклидная терапия. Тем не менее в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина сейчас готовятся к применению препарата ^{177}Lu -DOTA-TATE для лечения нейроэндокринных опухолей. Кроме этого, завод «Медрадиопрепарат», который является структурой ФМБА, участвует в клинических испытаниях, которые проводятся в МРНЦ им. А. Ф. Цыба в Обнинске, и тоже готов к синтезу этого препарата.

Диагностика плюс терапия

— Сейчас на переднем плане ядерной медицины находится такое направление, как тераностика. Что это такое и как на практике выглядит применение тераностического препарата?

— Давайте сначала определим, что такое радиофармпрепарат. Это изотоп, присоединенный к какому-либо носителю. Носителю отведена главная роль, которая определяет фармакокинетику и фармакодинамику готового препарата. Например, PSMA представляет собой молекулу, которая присоединяется к простат-специфическому антигену, синтезируемому злокачественными клетками простаты. Это называется тропностью. Мы можем на эту несущую молекулу



«навесить» диагностический изотоп — например, галлий-68, который, кстати, в России производит ФЭИ им. А. И. Лейпунского, или фтор-18. Таким образом мы можем «подсветить» злокачественные клетки и обнаружить в организме опухоль и метастазы. К той же самой молекуле, к тому же носителю можно прицепить и терапевтический изотоп, который устроит в таких клетках маленький ядерный взрыв, — к примеру, лютеций-177 или актиний-225.

В каждом случае можно заранее рассчитать, какую лучевую нагрузку получат опухоли, какие побочные эффекты возможны. Например, мы знаем, что ^{18}F -PSMA активно накапливается в печени и почти не выводится почками, но бывают ложноположительные результаты в костях. ^{68}Ga -PSMA, наоборот, больше выводится почками, что нам мешает, но меньше накапливается в печени и не летит в кости. Это принципиально для диагностики, но не для лечения. Мы знаем, что лютеций-177 будет захватываться слюнными железами, но все достаточно быстро восстанавливается. Актиний-225 очень агрессивен, это альфа-частица, которая бомбардирует не только опухолевую клетку, но и соседнюю с образованием огромного количества свободных радикалов, которые все это выжигают, а ДНК при этом получает разрушительные двухцепочечные разрывы. Бета-излучение действует мягче. Поэтому сейчас появилась тандемная терапия, когда вводится половинная доза актиния и половинная — лютеция. Таким образом у нас одна молекула, которая может нести разные изотопы — диагностические и терапевтические. В этом принцип тераностики.

— В этом случае можно говорить о радикальном излечении или только о стабилизации ситуации?

— Радикальное излечение, например, при использовании такого лучевого метода, как брахитерапия, вполне возможно. При раке шейки матки брахитерапией дополняют химиотерапию, и это дает очень хорошие

результаты — вероятность получить длительную ремиссию. С радионуклидной терапией та же история. Если мы говорим про альфа-излучение, есть примеры просто шикарного ответа, хотя и в данном случае чаще всего речь идет о стабилизации на годы. Наверное, правильное все же говорить о продлении жизни пациентов благодаря ядерной медицине. Однако есть рак щитовидной железы: орган удаляют, выжигают остатки, потом, если требуется, и метастазы — с очень высокой долей вероятности пациент полностью излечивается.

От идеи до препарата

— Мы сейчас говорим про один хорошо излечивающийся рак — опухоли щитовидной железы, очень редкий — нейроэндокринный, и один очень распространенный, на борьбу с которым брошены все силы, — рак предстательной железы. А что в перспективе может предложить тераностика пациентам с опухолями других локализаций?

— Почему так хорошо продвигается разработка тераностических препаратов в отношении рака простаты и нейроэндокринных опухолей? Потому что там есть очень хорошие и изученные мишени, которые можно атаковать. Если же говорить, например, о раке желудка, то в России наиболее распространены диффузные формы — перстневидноклеточный, муцинозный раки, в которых клеток в принципе мало и те не имеют специфичных мишеней. Эти опухоли крайне гетерогенны и по набору рецепторов. При раке кишечника очень эффективна стратегия хирургии в сочетании с химиотерапией, но опять же такие опухоли очень неоднородны. Тут тяжело подобрать что-то такое, на что можно навесить изотоп. Есть, например, рецепторы EGFR, которые можно атаковать таргетными препаратами, но есть очень много органов, которые также их имеют, — это кожа, слюнные железы и др. Есть небольшая надежда на HER2-рецепторы при раке молочной железы или того же желудка, но мы опять упираемся в гетерогенность опухолей — в одной части образования эти рецепторы есть, в другой их нет, и они тоже встречаются в здоровых тканях.

— Выходит, тераностика не может быть универсальной?

— Идут работы над созданием тераностических препаратов и для подобных раков. Например, уже исследуется тераностическая пара к протеину, активирующему фибробласты. Это препарат под названием ⁶⁸Ga-FAPI. Сейчас ученых интересуют уже не только опухолевые клетки, но и их микроокружение. Фибробласты создают строму — своего рода сетку, на которую навешиваются клетки самого органа, где это происходит. Опухолевые клетки их зомбируют, заставляя перестраиваться и создавать строму для них. Да, такие фибробласты не становятся злокачественными, но они уже перепрограммированы и работают на опухоль. И вот белок FAPI, который в этот момент на них экспрессируется, и является отличной — и универсальной — мишенью. Его можно использовать и при раке поджелудочной железы,

и при опухолях желудка, кишечника, некоторых саркомах и т. д. Сначала была разработана диагностическая молекула, меченная галлием-68, сейчас уже есть FAPI, меченный фтором-18. Мы увидели, что мишени активно захватывают FAPI, дальше метим ту же молекулу лютецием-177 и отправляем туда же — теперь с терапевтическими целями.

— Это ведь пока перспектива? Когда это может быть реализовано на практике?

— FAPI уже начали использовать. Диагностический вариант был анонсирован еще три года назад, потом заговорили о терапевтическом, сейчас уже исследования активно ведутся на людях — например, в Азербайджане такую терапию уже применяют.

— В тераностике ведь есть место и обычным лекарственным препаратам, которые применяются сами по себе? Расскажите об этом гибриде химиотерапии и ядерной медицины.

— Это пока в будущем, но такие разработки действительно ведутся. Например, при раке желудка, молочной железы и некоторых других заболеваниях опухолевые клетки могут экспрессировать белок HER2. Недавно был зарегистрирован отличный препарат

Подробности

Как долго разрабатываются препараты для тераностики?

Создание тераностических препаратов — это долгий процесс. Потенциальных пар «носитель — изотоп» тысячи. Но чтобы доказать эффективность конкретной пары, сначала нужно исследовать ее на мышах — это минимум два года. Потом первые пробы на людях — это еще минимум год до первых результатов. Дальше — более крупные выборки доклинических испытаний, когда надо наблюдать за пациентами в динамике, что занимает еще один-три года. И только потом, если будут обнадеживающие результаты, можно запускать клинические испытания, когда препараты начинают более или менее активно использоваться. Такие испытания длятся минимум пять-шесть лет. Препарат PSMA за рубежом применялся около 10 лет, прежде чем «большая фарма» начала масштабные клинические испытания. По результатам исследований нужно построить кривые выживаемости, показать преимущества радиофармпрепарата перед стандартными методами лечения. В лучшем случае от момента появления многообещающей молекулы до ее выхода на рынок проходит 10 лет.

Появления каких технологий ядерной медицины можно ожидать в будущем?

Первое направление, у которого очень серьезная перспектива, — исследовать опухоли не на наличие каждого рецептора отдельно, а делать это одновременно, упрощая, ускоряя и удешевляя диагностику. Научившись это делать, можно будет иметь огромную палитру таргетных носителей, которая сможет расширяться бесконечно. Второе направление — поиск более специфичных несущих молекул, с помощью которых можно доставить к опухоли больше активности. Третье направление касается расширения применения альфа-излучателей, которые устраивают настоящую «ядерную войну» в опухоли и могут быть эффективны даже при радиорефрактерных, то есть нечувствительных к радиотерапии, раках.

«Энхерту» (трастузумаб дерукстекал), представляющий собой сочетание химиотерапевтического и таргетного средств, — очень многообещающий, показавший отличные результаты и жутко дорогой. Но дело в том, что мы не знаем, все ли метастазы экспрессируют HER2, будет ли столь инновационное и дорогое лекарство достаточно полезным пациенту. И вот тут мы можем взять, например, широко применяющийся при таких опухолях герцептин, пометить его изотопом, ввести и сравнить с результатами стандартного ПЭТ с глюкозой. Глюкоза неспецифична, ее захватывают все метастазы. Меченый герцептин — только те, что имеют экспрессию HER2. По итогу мы будем четко знать, сработает ли «Энхерту» на все очаги. Так же и с иммунотерапией: на молекулу тоже можно навесить изотоп и сравнить, все ли очаги ее будут захватывать. Или, например, представьте себе, что можно создать из несущих молекул такой своеобразный «цветочек», каждый лепесток которого будет крепиться к разным рецепторам на поверхности опухолевой клетки. Это DARPin — очень интересная технология. И это тоже можно назвать тераностикой.

— В России такие разработки ведутся?

— Да! Например, есть кафедра радиохимии в МГУ, мощнейшая исследовательская лаборатория в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А. И. Бурназяна, мощная лаборатория в Томске — там делают очень крутые вещи.

Искусственный интеллект и медицина

— А искусственный интеллект? Ему в ядерной медицине есть место?

— Уже есть хорошие и доказанные точки применения искусственного интеллекта в диагностике. Например, такая процедура, как ПЭТ, требует жесткой логистики, потому что изотоп распадается, а пациент должен долго лежать в томографе. Тут были попытки сэкономить, зачастую в ущерб качеству исследования. Но уже существует алгоритм, который позволяет либо уменьшить вводимую активность — количество диагностического препарата, либо ускорить сканирование в четыре раза без потерь качества. Это гигантская экономия.

Что касается описаний исследования, тот тут, конечно, об искусственном интеллекте речь не идет. Были попытки: в частности, несколько алгоритмов проверяли на предмет выявления ковида, а еще раньше — опухолей в легких. Контрастность в этом органе высокая, паттерны достаточно очевидны, их можно проработать. Но результаты были не всегда удовлетворительными. Если сложнейшие алгоритмы только начали учиться таким простым вещам, до описания снимков еще очень далеко. Но что касается ПЭТ и вообще радионуклидной диагностики, уже существует качественный алгоритм, который работает со скинтиграфией костей — точно отсеивает норму, оценивает степень накопления радиофармпрепарата,

окиртурирует очаги и тем самым помогает врачу, существенно упрощая ему задачу и экономя время.

— Но человек всегда будет лучше искусственного интеллекта в таком деле?

— Да. И не только в ядерной медицине. Слишком много факторов, которые нужно учитывать при расшифровке исследования. Ядерная медицина вообще очень персонализированная история, ее сложно применять на глаз, стандартизировано. Во что мы сегодня упираемся? Искусственный интеллект на данном этапе развития несовершенен, а врачей так называемой прецизионной медицины, основанной на индивидуальных факторах болезни каждого пациента, — единицы по всему миру. Но именно в их руках ядерная медицина — мощное оружие.

На фото

Контейнеры с радиофармпрепаратами

