

И.Т. ТАЖЕДИНОВ¹, Ж.А. АМАНГАЛИЕВ², Д.Х. САВХАТОВ¹

¹Казахский НИИ онкологии и радиологии МЗ РК, Алматы, Казахстан

²Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, кафедра онкологии, маммологии и лучевой терапии, Алматы, Казахстан

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОРОТКОЖИВУЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ И МЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ

Описываются принципы применения радионуклидной диагностики (РНД) в онкологии. Приводятся механизмы включения опухолетропных радиофармацевтических препаратов (РФП). Кратко описывается динамика развития РНД в Республике. Современная РНД вместе с радионуклидную терапию (РНТ) создает Ядерную медицину (ЯМ). Проблемы преподавания ЯМ связаны с оснащенностью клинических баз, кафедр медицинских ВУЗов. В перспективе планируется открытие региональных лабораторий РНД с ПЭТ-центром, оснащенные ПЭТ/КТ- и ОФЭКТ/КТ-сканерами в городах, где имеются медицинские ВУЗы. В дальнейшем по Республике необходимо открытие новые лаборатории РНД. Для функционирования всей технологии ЯМ в Республике необходимо внедрить РНТ. В стадии доклинического испытания находятся ¹³¹I для радиойодотерапии тиреотоксикоза и рака щитовидной железы, а также ¹⁵³Sm-ЭДТМФ для радионуклидной терапии метастатического поражения костной системы.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, радионуклидная терапия, ядерная медицина, опухолетропные радиофармацевтические препараты, сцинтиграфия.

Введение. В онкологии используются радиоактивные фармацевтические препараты (РФП) для негативного выявления опухолей органотропными мечеными препаратами в виде «холодного» очага и для позитивной визуализации «горячего» очага – опухолетропными радионуклидами и мечеными соединениями. Реже применяются оба способа в комбинации, например, при очаговых изменениях печени. Принципы радионуклидной диагностики опухолей соблюдаются всегда, на всех этапах развития метода. Только при этом, по мере развития ядерной физики, идет смена радионуклидов и меченых препаратов. В выборерадионуклида решающую роль играют ядерно-физические характеристики, такие, как период полураспада, спектр гамма-излучения. Когда эти параметры радионуклида оптимальны для радионуклидной диагностики, рассматриваются возможные для метки соединения с учетом химических и биохимических свойств элемента.

Радиофармпрепараты, применяемые в радионуклидной диагностике опухолей, разделяют на три группы [1]:

1. РФП, способные накапливаться в тканях, окружающих опухоль
 - в интактных тканях;
 - в тканях, подверженных специфическим изменениям со стороны опухоли.
2. РФП, тропные к мембранам опухолевых клеток
 - по реакции «антиген – антитело»;
 - по механизму клеточной рецепции.
3. РФП, проникающие в опухолевые клетки
 - специфические;
 - неспецифические.

РФП, способные накапливаться в интактных тканях, окружающих опухоль

К этой группе относятся все РФП, обладающие тропностью к той или иной ткани организма и выявляющие опухоль, как очаг пониженного или отсутствия накопления, т.е. в виде «холодного очага». Такие РФП также называют «опухоленегативными» или «органотропными». К ним относятся гепатотропные меченые коллоиды. Например ^{99m}Tc-коллоид, аккумулируясь в куперовских клетках первичной и метастатической опухоли, проявляется в виде «дефекта накопления» на фоне позитивного изображения печени. ДМСА (смесь димеркаптоантарной кислоты и двухлористого олова), включаясь в почках клетками проксимальных извитых канальцев, позволяет получить изображение почек, где опухоль проявляется в виде дефекта. На таких же принципах проявляются опухоли печени и почек при динамической гепатосцинтиграфии с ХИДА, мезида или бутилида, меченые ^{99m}Tc, а также динамической сцинтиграфии почек с ДТПА или технемаг, меченые ^{99m}Tc. Тиреотропные радионуклиды ¹³¹I, ¹²³I и ^{99m}Tc, накапливаясь в ткани щитовидной железы, диагностируют узловые образования и опухоли в виде дефекта накопления РФП. Недостатком негативной визуализации очаговых изменений с помощью органотропных РФП является невысокая специфичность, поскольку не возможно дифференцировать многие доброкачественные образования которые также проявляются в виде участков пониженного накопления.

РФП, способные накапливаться в тканях, подверженных неспецифическим изменениям со стороны опухоли

Применение РФП данной группы основано на их гиперфиксации в участках ткани, окружающих новообразование. Рост первичных или метастатических опухолей костей обычно сопровождается повышением остеобластического процесса. Сцинтиграфия скелета с Фосфатными комплексами (пирофосфат, метилен дифосфонат) меченые ^{99m}Tc могут выявлять метастазы в костях рака молочной железы, простаты, легких и почек на ранних клинико-рентгенологических немым стадиях. При этом, современные цифровые гамма-камеры ОФЭКТ позволяют за 20-30 минут провести сцинтиграфию всего тела, а также провести прицельные томографические исследования. Сцинтиграфия скелета является неотъемлемой частью для выше указанных локализаций опухолей при уточнении распространенности процесса.

РФП, тропные к мембранам опухолевых клеток по механизму «антиген-антитела»

Реакция меченых моноклональных антител с антигенами мембран опухолевых клеток служит основой для диагностического применения РФП этой группы. В радионуклидных исследованиях нашли применение антитела типа IgG, меченые радионуклидами. Наиболее высокую онкоспецифичность имеют их фрагменты.

РФП, тропные к мембранам опухолевых клеток по механизму клеточной рецепции

Некоторые соединения обладают тропностью к некоторым рецепторам мембран опухолевых клеток. Из РФП такого типа используются аналоги соматостатина – ^{111}In -октреотиди $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -депреотид. Рецепторы соматостатина имеются в нормальных тканях, однако во многих злокачественных опухолях и при некоторых воспалительных заболеваниях плотность этих рецепторов значительно повышается. Эти РФП нашли применение в диагностике ряда нейроэндокринных опухолей, как карциноид, феохромоцитомы, параганглиома и меланома, а также мелкоклеточный рак легких, новообразования ЦНС и лимфом. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -депреотид используется в диагностике рака легких.

Специфические РФП, проникающие в опухолевые клетки

РФП данной группы включаются в специфический метаболизм опухолевой клетки. К ним относятся радионуклиды йода ^{123}I , ^{131}I , ^{123}I -метайод-бензил-гуанидин (^{123}I -МИБГ) и пентавалентный комплекс технеция с 2,3-димеркаптоянтарной кислотой ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДМСА).

Радионуклиды йода ^{123}I , ^{131}I используются для диагностики дифференцированных опухолей щитовидной железы (фолликулярного и сосочкового рака), а также их метастазов. Такие опухоли проявляются в виде «горячих очагов» повышенного накопления РФП.

Для визуализации надпочечников применяется ^{123}I -МИБГ. В организме ^{123}I -МИБГ превращается в катехоламины адренергических нервных окончаний и клеток мозгового слоя надпочечников. ^{123}I -МИБГ обладает высокой эффективностью в выявлении нейроэндокринных опухолей, особенно – феохромоцитом, нейробластом, карциноидов, медуллярного рака щитовидной железы и параганглиом.

^{123}I -МИБГ специфичен в отношении клеток медуллярного рака щитовидной железы и параганглиом. При этом механизм включения еще не изучен.

Неспецифические РФП, проникающие в опухолевые клетки

^{67}Ga -цитрат используется для диагностики лимфом и мелкоклеточного рака легких. Как биологические аналоги калия, изотопы таллия ^{201}Tl ^{199}Tl проникают в клетку посредством калий-натриевого АТФ-зависимого насоса и локализуются в митохондриях. Эти РФП используются для диагностики опухолей бронхов, лимфомы, рака щитовидной железы, костей и головного мозга.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосфин усиленно накапливаются в митохондриях злокачественных клеток и используются для диагностики рака молочной железы, легких, лимфом и миеломной болезни.

Качество и эффективность преподавания любого предмета зависят от широты внедрения метода в клиническую практику. Радионуклидная диагностика с Радионуклидной терапией составляет Ядерную медицину. В настоящее время в Республике используются радионуклидные методы исследования органов и систем. Радионуклидная терапия до настоящего времени в Республике не внедрена.

В 1987 году Казахстан среди союзных республик с 25 лабораториями радионуклидной диагностики и 10 гамма-камерами занимал 5-ое место среди Союзных республик [2]. В настоящее время в Республике, из прежних, функционирует только лаборатория радионуклидной диагностики КазНИИОиР, которая является учебной базой кафедры Визуальной диагностики, а также кафедры онкологии, маммологии и лучевой терапии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, Проблемы преподавания Ядерной медицины связаны с оснащенностью клинических баз, кафедр медицинских ВУЗов современными оборудованьями. Поэтому в первую очередь необходимо восстанавливать лаборатории в городах, где имеются медицинские ВУЗы, где Ядерную медицину должны преподавать специалисты, работающие в этой области.

В этом плане открылась новая лаборатория в НИИ кардиологии и внутренних болезней. В составе первого в Республике Центра ядерной медицины, который открылся в Республиканском диагностическом центре г. Астане, имеется лаборатория радионуклидной диагностики с ПЭТ-центром. Современный ПЭТ-центр сложный дорогостоящий комплекс, состоящий из медицинского циклотрона, радиохимической лаборатории и лаборатории радионуклидной диагностики, где наряду с гамма-камерами ОФЭКТ- или ОФЭКТ/КТ-сканерами располагаются и ПЭТ/КТ-сканеры [3, 4]. Такие же центры будут открыты в Региональном онкологическом диспансере г. Семей, в КазНИИОиРг. Алматы, в областных онкологических диспансерах г. Актобе.

Основной причиной отставания развития Ядерной медицины в Республике явилось отсутствие производства собственных РФП. В настоящее время в Институте ядерной физики Национального ядерного центра налажен выпуск самых необходимых радионуклидов и меченых соединений, как ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{201}Tl , ^{131}I , ^{131}I -гиппурин, Генератор $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ДТГА реагент к генератору [5, 6]. Эти препараты успешно прошли экспериментальные и клинические испытания в лаборатории радионуклидной диагностики Казахского НИИ онкологии и радиологии. Среди этих РФП особо надо отметить выпуск генератора технеция-99м ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), что является значительным достижением в развитии Ядерной медицины в Республике. Для полноценного применения генератора технеция-99м ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) необходимо увеличить количество потребителей, т.е. открыть новые лабораторий радионуклидной диагностики.

Радионуклидная терапия является неотъемлемым и немаловажным разделом Ядерной медицины, необходимым для полноценного функционирования Центров ядерной медицины. Радионуклидная терапия обоснована на клеточном механизме злокачественного роста, обеспечивающая повреждения в метаболической активной фазе [7-11]. В составе выше указанных Центров ядерной медицины будут организованы отделения радионуклидной терапии. В стадии доклинического испытания находятся ^{131}I для радиойодотерапии тиреотоксикоза рака щитовидной железы, а также ^{153}Sm -ЭДТМФ для радионуклидной терапии метастатического поражения костной системы. Важные для развития РНТ препараты разработаны в Институте ядерной физики Национального ядерного центра Республики Казахстан.

Из-за экономических трудностей, когда многие лаборатории закрылись, специалисты переквалифицировались в другие виды лучевой диагностики или вовсе ушли на пенсию на льготной основе. Следовательно, необходимо подготовить врачей по радионуклидной диагностике нового поколения. В Республике достаточно высокий уровень подготовки специалистов в области лучевой диагностики, что позволит быстро подобрать необходимое количество врачей и провести их специализацию. Для привлечения молодых врачей к этой специальности необходимо заинтересовать, восстановив пенсию на льготной основе.

В Казахстане имеются все возможности для развития Ядерной медицины [12-14]. Стремление высокому уровню развития медицины, приоритетность высокой технологии и интеллектуального потенциала, социальная ориентированность в развитии нашего государства позволяют широкое внедрение Ядерной медицины в Республике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Труфанов Г.Е., Декан В.С., Рудь С.Д., Бойков И.В. Основы и клиническое применение радионуклидной диагностики (ПЭТ/КТ и ОФЭКТ). В кн.: Сборник учебных пособий по актуальным вопросам лучевой диагностики и лучевой терапии. Под редакцией Начальника кафедры рентгенологии и радиологии – Главного рентгенолога МО РФ, доктора медицинских наук, профессора Г.У. Труфанова. Военно-медицинская академия. «ЭЛБИ-СПб» Санкт-Петербург 2004. С. 67-116.
- 2 Касаткин Ю.Н., Зубовский Г.А., Лясс Ф.М., Габуня Р.И. и др. Основные проблемы радионуклидной диагностики в СССР. Мед.радиол. 1990. Т.35, №10. –С.29-37.
- 3 Хмелев А.В., Ширяев С.В., Костылев В.А. Позитронная эмиссионная томография. АМФ – Пресс. Москва, 2004. 67с.
- 4 Наркевич Б.Я., Костылев В.А., Иванов С.И., Глухов С.Б., Мацука Д.Г., Левчук А.В. Основы обеспечения радиационной безопасности в медицине. Учебное пособие. Москва, 2006. 71с.
- 5 Мясичев А.В., Тамаева К., Мустафин М.М., Тулеушева М.А. Опыт получения йода-131 в ИЯФ НЯЦ РК. Труды 5-ой международной конференции «Ядерная и радиационная физика» 26-29 сентября 2005, Алматы, Казахстан (труды в печати).
- 6 Чакров П.В., Банных В.И., Тамаева К., Чакрова Е.Т. Способ получения фармацевтического препарата с ^{99m}Tc. Патент №36753 2001.29.11.
- 7 Радиация и патология: Учебное пособие./А.Ф.Цыб, Р.С. Будагов, И.А. Замулаева и др.; Под общей редакцией А.Ф.Цыба - М.: Высшая школа, 2005. – 341 с.
- 8 Наркевич Б.Я., Костылев В.А., Глухов С.Б., Мацука Д.Г., Левчук А.В. Медико-физические основы радионуклидной терапии. Учебное пособие. Москва, 2006. 59 с.
- 9 Наркевич Б.Я., Ширяев С.В., Радионуклидная терапия: Клинические и физико-технические аспекты. Высокотехнологичные онкордиологические центры. Научные и методические аспекты. Сборник материалов научно-практических конференций «Научные и организационные проблемы создания и эффективного использования высокотехнологических онкордиологических центров» 2005-2007 гг. Выпуск 1. Под научной редакцией профессора В.А. Костылева. Издатель: Ассоциация медицинских физиков России. Редакция журнала «Медицинская физика». Редактор: Н.А. Антипина, технический редактор: И.В. Назаров. Москва, 2007. С. 61-72.
- 10 Терапия открытыми радиоактивными веществами. В кн.: Ядерная медицина. Учебное пособие Ч.II. Перевод с немецкого под ред. к.м.н. О.Е. Шлыгиной, А.Р. Борисенко Алматы: «Sansam», 2008. С.256-282.
- 11 Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников. Санитарные правила и нормативы СанПин 2.6.1.2368–08. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование РФ. Государственные санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. Издание официальное. Москва, 2009. 74 с.
- 12 Тажединов И.Т., Джалмукашев У.К. Циклотронные радионуклиды в медицине (диагностике) Казахстана. Труды 2-ой Международной конференции «Ядерная и радиационная физика» 7-10 июня 1999г. ИЯФ НЯЦ РК. Том I. Ядерная и прикладная физика. Алматы 1999. – С.65-66.
- 13 Тажединов И.Т. Перспективы применения некоторых короткоживущих радионуклидов в Казахстане. Там же. – С.299-304.
- 14 Тажединов И.Т. Развитие радионуклидной диагностики в аспекте снижения лучевой нагрузки. //Тезисы Российской научная конференция "Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты". Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия, 20-21 мая 2004 года. - Санкт-Петербург. - 2004. - С. 28-29.

И.Т.ТӘЖЕДИНОВ, Ж.А.АМАНҒАЛИЕВ, Д.Х.САВХАТОВ

ТЕЗ ҮДЫРАЙТЫН РАДИОНУКЛИДТЕРДІ ЖӘНЕ ОЛАРМЕН ТАҢБАЛАНҒАН ҚОСЫЛЫСТАРДЫ ОНКОЛОГИЯДА ҚОЛДАНУДЫҢ КЕЛЕШЕГІ

Түйін: Радионуклидтік диагностиканың (РНД) онкологиядағы қолданылу принциптері келтірілген. Қатерлі ісікке тропты радиофармацевтикалық препараттардың ену механизмдері көрсетілген. Республикадағы РНД-ның даму барысына шолу жасалған. Кәзіргі кезде РНД-мен бірге Радионуклидтік терапия (РНТ) Ядролық медицинаны (ЯМ) құрайды. ЯМ-ны оқытудың мәселелері медициналық ЖОО-дары кафедраларының клиникалық базаларының жабдықталуына тікелей байланысты. Келешекте медициналық ЖОО-дары бар қалаларда ПЭТ/КТ- ДФЭКТ-сканерлермен жабдықталған ПЭТ-орталығы бар РНД зертханаларын ашу жоспарланған. Одан кейінде Республика бойынша жаңа РНД зертханаларын ашу көрек.

ЯМ-ның барлық технологиясын қолдану үшін РеспубликадаРНТ бөлімшелерін ашу керек.Қалқанша безінің қатерлі ісігін және тиреотоксикозды радиойодотерапия жасайтын¹³¹I, қатерлі ісіктің сүйекке таралған метастаздарын РНТ жасайтын¹⁵³Sm-ЭДТМФ зерттеудің клиникаға дейінгі деңгейінде.

Түйінді сөздер: Радионуклидтік зерттеу, радионуклидтік емдеу, ядролық медицина, қатерлі ісікке тропты радиофармацевтикалық препараттар, сцинтиграфия.

I.T. TAZHEDINOV, ZH.A. AMANGALIEV, D.H. SAVHATOV

OUTLOOK OF USE OF SHORT-LIVED RADIONUCLEUSIS AND MARKED COMBINATIONS IN ONCOLOGY

Resume: We are describe principle of use of radionucleus diagnostic (RND) in oncology. We are consider mechanisms of inclusion of tumor-sensitive radiopharmaceutic preparation (RPhC). We are describe dynamic of development of RND in Kazakstan. A modern RND and a radionucleus therapy (RNT) create Nucleus Medicine (NM). We have problems of teaching NM, which are connect with equipments of clinical foundations and medical faculties. We are plane a creation of regional laboratories of RND with PET-centre in future. It will be equipment PET/CN and SPECT/CT – scaneries in regions, which have medical university.

We should to inculcation RNT for function of all technology of NM in Republic. Preparation ^{131}I will be use for radiotherapy of thyrotocsicosae and cancer of thyroid gland in future, but it is in stage of preclinical test. And also we will be use Sm-EDTMP for radionucleus therapy of metastasis spread of bone systems.

Keywords: radionuclide diagnostic, radionuclide therapy, nuclear medine, tumorothrope radiopharmaceuticals compounds, SPECT.